

Lóránd Farkas, Borbála Vermes und Mihály Nógrádi

Synthese des Pendulins, eines Flavonglucosids aus *Brickelia pendula*

Aus der Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Technische Universität Budapest

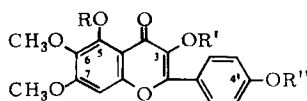
(Eingegangen am 27. April 1966)

■

Die Kupplung von Penduletin (**1b**) mit Acetobromglucose und nachfolgende Verseifung ergab das 5,4'-Dihydroxy-3,6,7-trimethoxy-flavon-4'- β -D-glucosid (Pendulin, **1a**). Penduletin wurde durch Oxydation des 2'-Hydroxy-4',5',6'-trimethoxy-4-benzyloxy-chalkons (**2**) zu 3-Hydroxy-5,6,7-trimethoxy-4'-benzyloxy-flavon (**1e**), anschließende Methylierung, Entbenzylierung und selektive Abspaltung der 5-ständigen Methylgruppe hergestellt.

■

Im Jahre 1957 isolierten Flores und Herran¹⁾ aus *Brickelia pendula* ein neues Flavonglucosid, das Pendulin (**1a**).



	R	R'	R''
1a	H	CH ₃	β -D-Glucosyl
1b	H	CH ₃	H
1c	CH ₃	CH ₃	H
1d	H	CH ₃	Tetraacetyl- β -D-glucosyl
1e	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂
1f	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂
1g	H	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂

Die saure Hydrolyse des Pendulins ergab das Aglykon, Penduletin, dessen Struktur — 5,4'-Dihydroxy-3,6,7-trimethoxy-flavon (**1b**) — durch Abbau¹⁾ und später durch Synthese²⁾ geklärt werden konnte.

Den Beweis für die Verknüpfungsstelle der Glucose erbrachte die Hydrolyse des total methylierten Pendulins, bei der 4'-Hydroxy-3,5,6,7-tetramethoxy-flavon (**1c**) entsteht.

Die Konstitution des Pendulins konnten wir jetzt durch Totalsynthese des Glucosids bestätigen. Die Kupplung des Penduletins (**1b**) mit 2,3,4,6-Tetraacetyl- α -D-glucopyranosylbromid nach Zemplén und Farkas³⁾ ergab 5,4'-Dihydroxy-3,6,7-trimethoxy-

¹⁾ S. E. Flores und I. Herran, *Tetrahedron* [London] **2**, 308 (1958).

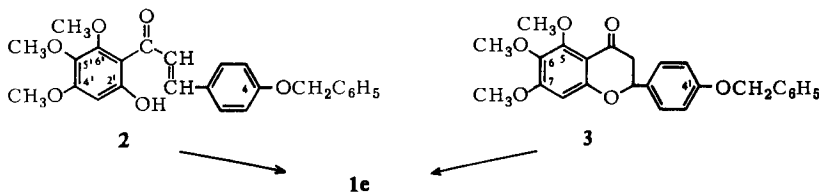
²⁾ S. E. Flores, I. Herran und H. Menchaca, *Tetrahedron* [London] **4**, 132 (1958).

³⁾ G. Zemplén und L. Farkas, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **76**, 1110 (1943).

flavon-4'- β -D-glucosid-tetraacetat (**1d**). Verseifung von **1d** nach *Zemplén* führte zum entsprechenden freien Glucosid **1a**, das mit dem natürlichen Pendulin in jeder Hinsicht identisch war*).

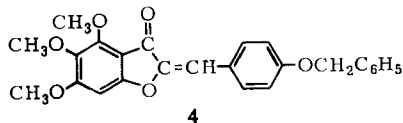
Auch die Herstellung der zur Glucosid-Kupplung nötigen Menge Penduletin wurde durch die Ausarbeitung einer neuen Synthese ermöglicht.

Bei der Kondensation von 2-Hydroxy-4.5.6-trimethoxy-acetophenon⁴⁾ mit 4-Benzyloxy-benzaldehyd⁵⁾ in siedendem Äthanol in Gegenwart von Piperidin entsteht ein Gemisch von 2'-Hydroxy-4'.5'.6'-trimethoxy-4-benzyloxy-chalkon (**2**) und 5.6.7-Trimethoxy-4'-benzyloxy-flavanon (**3**).



Bei kürzerer Reaktionszeit ist das Chalkon **2** das Hauptprodukt, nach längerem Erhitzen überwiegt das Flavanon **3**.

Die Oxydation des Chalkons **2**, nach *Algar, Flynn*⁶⁾ und *Oyamada*⁷⁾ (AFO) ergab nicht das erwartete 3-Hydroxy-5.6.7-trimethoxy-4'-benzyloxy-flavon (**1e**), sondern 4.5.6-Trimethoxy-2-[4-benzyloxy-benzyliden]-cumaranon-(3) (**4**), dessen Struktur durch unabhängige Synthese bewiesen wurde (s. Versuchsteil).



Wurde das Verfahren von *Algar, Flynn* und *Oyamada* jedoch modifiziert⁸⁾, so konnte das gewünschte Flavonol **1e** erhalten werden. Die Methylierung von **1e** ergab 3.5.6.7-Tetramethoxy-4'-benzyloxy-flavon (**1f**). Die Entbenzylierung von **1f** führte zu **1c**, dessen partielle Entmethylierung Penduletin (**1b**) lieferte. **1b** entsteht ebenfalls, wenn man **1f** zuerst zu **1g** partiell entmethyliert und dieses anschließend katalytisch entbenzyliert.

Für die Ausführung der Mikroanalysen sind wir Frau Ing. *Ilona Balogh Batta* und Frau *Sarolta Viszt* zu Dank verpflichtet.

* Wir danken Herrn Dr. *S. E. Flores*, Mexico, für die freundliche Überlassung des natürlichen Pendulins.

4) *I. Chopin, D. Molho, H. Pachéco* und *C. Mentzer*, Bull. Soc. chim. France **1957**, 202.

5) *R. Stoermer* und *F. Wodarg*, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 2329 (1928).

6) *I. Algar* und *I. P. Flynn*, Proc. Roy. Irish Acad., Sect. B **42**, 1 (1934).

7) *T. Oyamada*, J. chem. Soc. Japan [Nippon Kwagaku Kwaishi] **55**, 1256 (1934).

8) *L. Hörhammer, H. Wagner, H. Rösler, E. Graf* und *L. Farkas*, Chem. Ber. **98**, 548 (1965).

Beschreibung der Versuche*)

5.6.7-Trimethoxy-4'-benzyloxy-flavanon (3) und *2'-Hydroxy-4'.5'.6'-trimethoxy-4-benzyloxy-chalkon (2)*: 0.45 g *2-Hydroxy-4.5.6-trimethoxy-acetophenon*⁴⁾, 0.47 g *4-Benzyloxy-benzaldehyd*⁵⁾ und 0.35 ccm *Piperidin* wurden in 8 ccm Äthanol 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Äthanol gab man zum Rückstand 20 ccm Äther, wobei Kristalle des Flavanons **3** ausfielen (0.32 g). Farblose Prismen aus Methanol, Schmp. 156.5—157.5°. Farbreaktion mit methanolischem FeCl₃ negativ. UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 231, 274 und 318 m μ (4.35, 4.11 und 3.61).

C₂₅H₂₄O₆ (420.4) Ber. C 71.41 H 5.75 Gef. C 71.43 H 5.63

Nach der Abtrennung des Flavanons wurde die Ätherlösung mehrmals mit Wasser, mit 5-proz. wäbr. Essigsäure und wiederum mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und schließlich eingedampft. Das rohe Chalkon **2** (0.25 g) wurde aus Methanol/Chloroform (7:3) umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 122.5—125°. Farbreaktion mit methanolischem FeCl₃ rotbraun. UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 236, 271, 308 und 363 m μ (4.32, 4.22, 4.31 und 4.36).

C₂₅H₂₄O₆ (420.4) Ber. C 71.41 H 5.75 Gef. C 71.84 H 5.70

3-Hydroxy-5.6.7-trimethoxy-4'-benzyloxy-flavon (1e): Eine siedende Lösung von 0.5 g **2** oder von 0.5 g **3** in 50 ccm Methanol wurde mit 10 ccm 20-proz. wäbr. Kalilauge und danach mit 4 ccm 30-proz. *Wasserstoffperoxid* versetzt. Die anfangs rote Lösung hellte sich nach einigen Sekunden auf. Nach 1 Min. wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ccm Eiswasser gegossen und das Produkt durch Ansäuern mit konz. Salzsäure ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol und Aceton hellgelbe Säulen, 70 mg, Schmp. 153—155°. Farbreaktion mit methanolischem FeCl₃ braun-violett. UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 231, 259 und 346 m μ (4.22, 4.20 und 4.24).

C₂₅H₂₂O₇ (434.4) Ber. C 69.11 H 5.11 Gef. C 69.10 H 5.30

3.5.6.7-Tetramethoxy-4'-benzyloxy-flavon (1f): 1.0 g **1e** wurde in 100 ccm trockenem Aceton mit 10 ccm *Dimethylsulfat* und 20 g frisch geglühtem *Kaliumcarbonat* 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man filtrierte das Kaliumcarbonat ab, spülte reichlich mit Aceton nach und dampfte i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wurde mit 60 ccm 10-proz. Natronlauge 1.5 Stdn. digeriert und danach aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Prismen, 0.75 g, Schmp. 152.5—154°. UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 234, 268 und 324 m μ (4.36, 4.19 und 4.29).

C₂₆H₂₄O₇ (448.5) Ber. C 69.63 H 5.39 Gef. C 69.66 H 5.36

4'-Hydroxy-3.5.6.7-tetramethoxy-flavon (1c): 1.0 g **1f** wurde in 200 ccm warmem Äthanol mit Palladiumkohle in üblicher Weise hydriert. Das Produkt kristallisierte aus der eingeeengten Lösung in farblosen Prismen, 0.75 g, Schmp. 252—253° (Lit.¹⁾: 253—254°). UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 216, 260 und 328 m μ (4.03, 4.00 und 4.06).

C₁₉H₁₈O₇ (358.3) Ber. C 63.68 H 5.06 Gef. C 63.41 H 5.24

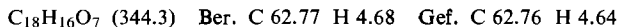
5-Hydroxy-3.6.7-trimethoxy-4'-benzyloxy-flavon (1g): 0.45 g **1f** rührte man bei Raumtemp. 5 Stdn. mit einer Lösung von 12 g wasserfreiem *Aluminiumchlorid* in 60 ccm absol. Äther. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Eis/Salzsäure eingerührt, zum Sieden erhitzt und die Fällung abfiltriert. Nach Umkristallisieren aus Äthanol und nochmals aus Aceton gelbe Nadeln vom Schmp. 141—143°, 0.15 g. Farbreaktion mit methanolischem FeCl₃ grün. UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 231, 261 und 329 m μ (4.33, 4.30 und 4.33).

C₂₅H₂₂O₇ (434.4) Ber. C 69.11 H 5.11 Gef. C 69.08 H 5.13

*) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden mit dem Unicam Spektrophotometer Typ SP 700 aufgenommen.

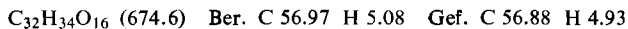
5.4'-Dihydroxy-3.6.7-trimethoxy-flavon, Penduletin (1b)

a) 1.0 g **1c** wurde entmethyliert, wie bei **1g** beschrieben. Gelbe Nadeln aus Aceton/Wasser (2:1), 0.3 g, Schmp. 219–221° (Lit.¹⁾: 216–217°). Farbreaktion mit methanolischem FeCl₃ dunkelgrün. UV (in Äthanol): λ_{max} (log ε) 214, 271 und 344 mμ (4.57, 4.37 und 4.39), Lit.¹⁾: λ_{max} (log ε) 212, 271 und 341 mμ (4.53, 4.29 und 4.36).

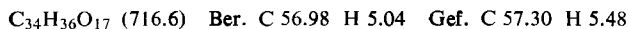


b) 100 mg **1g** wurden entbenzyliert, wie bei **1c** beschrieben. Das Produkt war mit **1b** identisch.

5.4'-Dihydroxy-3.6.7-trimethoxy-flavon-4'-β-D-glucosid-tetraacetat (1d): Eine Lösung von 0.57 g **1b** in 12.5 ccm Aceton wurde unter ständigem Rühren und Eiskühlung erst mit 7.3 ccm 2.5-proz. wäbr. Kalilauge und dann mit 1.27 g *2.3.4.6-Tetraacetyl-α-D-glucopyranosylbromid* in 3.5 ccm Aceton versetzt. Nach 1 Stde. gab man noch 1.27 g *2.3.4.6-Tetraacetyl-α-D-glucopyranosylbromid* in 3.5 ccm Aceton dazu. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht im Kühlschrank belassen, filtriert und i. Vak. eingengt. Den Rückstand verarbeitete man mit 100 ccm Wasser, worauf das ausgeschiedene Öl allmählich kristallisierte. Das Kristallisat wurde abfiltriert, getrocknet, mit 10 ccm Chloroform durchgearbeitet und das ungelöste Aglucon abgetrennt (90 mg). Die Chloroformlösung wurde getrocknet, eingengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Prismen, 0.3 g, Schmp. 186–187.5°. Farbreaktion mit methanolischem FeCl₃ grün. UV (in Äthanol): λ_{max} (log ε) 328 und 373 mμ (4.03 und 4.06).

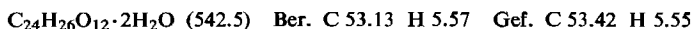
*4'-Hydroxy-3.6.7-trimethoxy-5-acetoxy-flavon-4'-β-D-glucosid-tetraacetat (Pendulin-pentaacetat)*

a) 100 mg **1d** erhitze man mit 2 ccm *Acetanhydrid* und 2 ccm Pyridin 2 Stdn. auf dem Wasserbad. Danach wurde das Acetylierungsgemisch durch mehrfaches Abdampfen mit Äthanol entfernt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 180–182°. UV (in Äthanol): λ_{max} (log ε) 260 und 318 mμ (4.06 und 4.19).



b) Acetylierung des freien *Pendulins* (**1a**) ergab das gleiche *Pentaacetat*.

5.4'-Dihydroxy-3.6.7-trimethoxy-flavon-4'-β-D-glucosid (Pendulin) (1a): 0.12g rohes *Glucosid-tetraacetat 1d* wurden mit 40 ccm 0.1 m *Natriummethylat* 30 Min. unter Rückfluß gekocht und danach mit 2 ccm Essigsäure angesäuert. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Das unveränderte Aglykon eluierte man mit Essigester, danach das Glucosid mit Methanol. Das *Pendulin* kristallisierte aus Methanol/Wasser in gelben Nadeln, die zwei Moll. Kristallwasser enthalten. Schmp. 179–181° (Lit.¹⁾: 178–179°. Aus reinem Methanol kristallisiert das Glucosid ohne Kristallwasser. Misch-Schmp. mit natürlichem *Pendulin* 178–180°. Farbreaktion mit methanolischem FeCl₃ grün. [α]_D²⁰: –32 ± 2° (c = 1.00, Pyridin), Lit.¹⁾: [α]_D²⁰: –34° (Pyridin). UV: λ_{max} (log ε) 212, 274 und 328 mμ (4.36, 4.24 und 4.25), Lit.¹⁾: λ_{max} (log ε) 212, 272 und 332 mμ (4.38, 4.22 und 4.34).



Kristallwasser-Bestimmung: Ber. 2 H₂O 6.65 Gef. H₂O 7.05

4.5,6-Trimethoxy-2-[4-benzyloxy-benzyliden]-cumaranon-(3) (4)

a) Eine eisgekühlte Lösung von 0.5 g **2** in 20 ccm Methanol und 4 ccm 20-proz. Natronlauge wurde tropfenweise mit 2.5 ccm 30-proz. *Wasserstoffperoxid* versetzt und danach 6 Stdn.

bei 0° aufbewahrt. Es schieden sich hellgelbe Nadeln aus, die aus Äthanol bei 155–157° schmelzen. UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 230, 254, 358 und 391 m μ (4.07, 4.06, 4.23 und 4.34).

C₂₅H₂₂O₆ (418.4) Ber. C 71.76 H 5.30 Gef. C 71.71 H 5.19

b) Eine Suspension von 0.30 g 4.5.6-Trimethoxy-cumaranon-(3)⁹⁾ und 0.35 g 4-Benzyl-oxy-benzaldehyd⁵⁾ in 6.5 ccm Äthanol wurde mit 3 Tropfen konz. Salzsäure versetzt, 1.5 Stdn. auf 65–70° erhitzt und schließlich auf Eis gegossen. Das nach Umkristallisieren aus Äthanol und aus Äthanol/Aceton (1:1) als gelbe Nadeln vom Schmp. 158–159° anfallende Produkt war mit dem nach a) erhaltenen identisch.

⁹⁾ P. L. Shriner, E. J. Matson und R. E. Damschroeder, J. Amer. chem. Soc. 61, 2322 (1939).