

Loránd Farkas, András Wolfner, Mihály Nógrádi, Hildebert Wagner und Ludwig Hörhammer

Transacylierungsreaktionen in der Flavonoid-Reihe, III¹⁾

Synthese des Apigenin-4'- β -D-glucosids und des Phegopolins

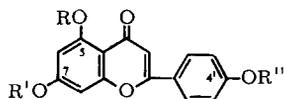
Aus der Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest, und dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München (Eingegangen am 22. November 1967)

Es wird über die Synthese zweier natürlich vorkommender Flavonglucoside, des 5.7.4'-Trihydroxy-flavon-4'- β -D-glucopyranosids aus *Dahlia variabilis* und seines 7-Methyläthers (Phegopolin) aus *Phegopteris polypoides* berichtet.

Kürzlich berichteten wir¹⁾ über die selektive Darstellung aller drei isomeren Apigenin-mono- und -dibenzoate und über die Verwendung dieser Derivate für die Synthese des Cosmosiins (5.7.4'-Trihydroxy-flavon-7- β -D-glucosid) und des Tilianins (5.7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavon-7- β -D-glucosid).

Es lag nun nahe, die durch Transacylierungsreaktionen leicht zugänglichen 5.7.4'-Trihydroxy-flavon-benzoate auch zur Herstellung der in der Natur vorkommenden Flavon-4'-glykoside einzusetzen.

Wir berichten im folgenden über die Synthese des aus *Dahlia variabilis* durch Nordström und Swain²⁾ isolierten 5.7.4'-Trihydroxy-flavon-4'- β -D-glucopyranosids (**1a**) und des Phegopolins (**1b**), eines Inhaltsstoffes von *Phegopteris polypoides*³⁾. Da die in C-7-Stellung O-acylierten Flavone in dem zur Glykosidierung notwendigen alkalischen Medium Acylwanderungs-Reaktionen eingehen¹⁾, haben wir die in 4'-Stellung benzylierten Derivate in das stabile 7-Benzyl-apigenin (**1c**) übergeführt.



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

¹⁾ H. Mittel.: M. Nógrádi, L. Farkas, H. Wagner und L. Hörhammer, Chem. Ber. 100, 2783 (1967).

²⁾ C. G. Nordström und T. Swain, J. chem. Soc. [London] 1953, 2764.

³⁾ A. Ueno, Yakugaku Zasshi 82, 1479 (1962), C. A. 59, 736 (1963).

Wir benzylierten dazu 5,4'-Dibenzoyl- (**1d**)¹⁾ und 4'-Benzoyl-apigenin (**1e**)¹⁾ und verseiften anschließend zu **1c**. Die Kupplung von **1c** mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid im System Chinolin/Silberoxid verlief glatt und ergab kristallines 5,4'-Dihydroxy-7-benzoyloxy-flavon-4'- β -D-tetraacetylglucopyranosid (**1f**). Verseifung und anschließende katalytische Entbenzylierung führte zum Apigenin-4'- β -D-glucopyranosid (**1a**) vom Schmp. 234–235°.

Vergleichsdaten standen nicht zur Verfügung, da *Nordström* und *Swain*²⁾ natürliches **1a** nur papierchromatographisch und über sein Methylierungsprodukt charakterisieren konnten. Das freie Glucosid ließ sich damals von dem begleitenden isomeren Apigenin-7-glucosid nicht abtrennen.

Die direkte Überführung von **1a** in seinen 7-Monomethyläther Phegopolin (**1b**) durch Methylieren mit Diazomethan konnte aus Substanzmangel nur im Milligramm-Maßstab ausgeführt werden und die Identifizierung des Reaktionsproduktes erfolgte dünnschichtchromatographisch. Zur präparativen Darstellung des Phegopolins und seiner Derivate bewährte sich die glatt verlaufende Kupplung von Genkwanin⁴⁾ (**1g**) mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid in Chinolin in Gegenwart von Silberoxid. Das kristalline Glucosidtetraacetat ergab nach Verseifen **1b**, das nach wiederholtem Umkristallisieren bei 235–236° schmolz (Lit.³⁾: 203–204°) und im IR-Spektrum mit dem natürlichen Phegopolin⁵⁾ völlig übereinstimmte. Eine kleine Probe des natürlichen Phegopolins schmolz nach einmaligem Umkristallisieren bei 215°.

Für die Mikroanalysen, die Messung von Drehwerten und die Aufnahme von Spektren danken wir Frau *I. Balogh-Batta*, Fräulein *K. Ofalvi* und Herrn *O. Seligmann*.

Beschreibung der Versuche⁶⁾

7-Benzoyloxy-5,4'-bis-benzoyloxy-flavon: Ein Gemisch von 0,5 g *7-Hydroxy-5,4'-bis-benzoyloxy-flavon* (**1d**)¹⁾, 0,5 ccm *Benzylchlorid* und 0,5 g wasserfreiem *Kaliumcarbonat* wurde in 5 ccm *Dimethylformamid* auf dem Magnetrührer 90 Min. bei 60° gerührt. Nach Abfiltrieren verdünnte man mit 20 ccm *Methanol*. Das Produkt (0,37 g) kristallisierte allmählich in kleinen Nadeln aus, Schmp. 185–187°. Umkristallisieren aus *Benzol* ändert den Schmp. nicht.

$C_{36}H_{24}O_7$ (568.6) Ber. C 76.05 H 4.26 Gef. C 75.94 H 4.57

5-Hydroxy-7-benzoyloxy-4'-benzoyloxy-flavon: 0,3 g *5,7-Dihydroxy-4'-benzoyloxy-flavon* (**1e**)¹⁾, 0,37 ccm *Benzylchlorid*, 1,38 g wasserfreies *Kaliumcarbonat* und 0,1 g *Natriumjodid* wurden in 10 ccm *Aceton* 1 Stde. unter Rückfluß und Rühren gekocht. Nach Abfiltrieren wurde die *Acetonlösung* eingeengt und der Rückstand aus *Benzol/Äthanol* (1:1) und anschließend aus *Dioxan* umkristallisiert. Farblose Nadeln (0,1 g), Schmp. 195–196°.

$C_{29}H_{20}O_6$ (464.4) Ber. C 74.99 H 4.34 Gef. C 74.59 H 4.39

5,4'-Dihydroxy-7-benzoyloxy-flavon (**1c**): 2,25 g *7-Benzoyloxy-5,4'-bis-benzoyloxy-flavon* wurden 30 Min. mit einem Gemisch von 18 ccm 1*n* *Natriummethylat* und 35 ccm *Methanol* gekocht. Nach Ansäuern mit *Essigsäure* kristallisierte das Produkt allmählich aus. Aus *Essigsäure* gelbe Nadeln (1,1 g) vom Schmp. 214–215°.

$C_{22}H_{16}O_5$ (360.4) Ber. C 73.32 H 4.48 Gef. C 73.02 H 4.64

⁴⁾ *F. K. Tseng*, *J. pharmac. Soc. Japan* **52**, 903 (1932).

⁵⁾ Für die Überlassung von natürlichem Phegopolin sind wir Herrn Prof. *A. Ueno* (Shizuoka, Japan) zu Dank verpflichtet.

⁶⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden in *Methanol* mit dem *Unicam-Spektrophotometer*, Typ SP 700, aufgenommen.

Diacetat: Farblose Nadeln (aus $\text{CHCl}_3/\text{Äthanol}$), Schmp. 177°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (444.4) Ber. C 70.26 H 4.54 Gef. C 70.61 H 4.62

5,4'-Dihydroxy-7-benzyloxy-flavon-4'-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid] (**1f**): Eine Lösung von 0.315 g **1c** in 10 ccm frisch dest. *Chinolin* wurde mit 0.3 g *Silberoxid* und 1.2 g *2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid* versetzt und 8 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Anschließend wurden nochmals 0.9 g des Bromids zugegeben und weitere 8 Stdn. geschüttelt. Das Reaktionsgemisch verdünnte man mit 100 ccm Chloroform und schüttelte viermal mit 25 ccm 10proz. Schwefelsäure und schließlich mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus, wobei das unveränderte Aglykon als flockiger Niederschlag ausfiel. Trocknen und Eindampfen der Lösung ergab 0.26 g (43%) Rohglucosid. Aus Dioxan/Äthanol hellgelbe Nadeln (0.13 g) vom Schmp. 200–201°, $[\alpha]_D^{25}$: -18.7° ($c = 0.72$ in Chloroform).

$\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_{14}$ (692.6) Ber. C 62.42 H 5.24 Gef. C 62.48 H 5.29

5,7,4'-Trihydroxy-flavon-4'- β -D-glucopyranosid; Apigenin-4'- β -D-glucopyranosid (**1a**): 0.3 g **1f** wurden nach der üblichen Methode verseift und das Produkt aus wenig Essigsäure mehrmals umkristallisiert. Gelbes Pulver (0.15 g) vom Schmp. 225–228°. 0.12 g des Benzylproduktes wurden in 6 ccm Dioxan mit Palladium/Kohle in üblicher Weise hydriert. Nach Filtrieren und Einengen kristallisierte man den Rückstand zweimal aus Äthanol. Kleine farblose Nadeln (20 mg) vom Schmp. 234–235°. $[\alpha]_D^{25}$: -27.8° ($c = 0.48$ in Pyridin).

UV: λ_{max} 270 m μ ($\log \epsilon$ 4.24) und 322 (4.15).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (468.4) Ber. C 53.97 H 5.17 $2\text{H}_2\text{O}$ 7.7 Gef. C 54.52 H 4.68 H_2O 6.5

5,4'-Dihydroxy-7-methoxy-flavon-4'-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid]: Eine Lösung von 1.14 g *5,4'-Dihydroxy-7-methoxy-flavon* (Genkwanin) (**1g**)⁴ in 12 ccm *Chinolin* wurde mit 0.48 g *Silberoxid* und einer Lösung von 1.95 g *2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid* in 12 ccm Benzol versetzt und 4 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Nach Verdünnen mit 60 ccm Chloroform und Filtrieren schüttelte man die stark gefärbte Lösung fünfmal mit verd. Schwefelsäure und anschließend mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie Wasser aus. Nach Einengen kristallisierte man den Rückstand zweimal aus Äthanol: 0.7 g, Schmp. 223–224°. $[\alpha]_D^{25}$: -21.6° ($c = 0.5$ in Chloroform).

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_{14}$ (614.6) Ber. C 58.64 H 4.92 Gef. C 58.60 H 5.08

5,4'-Dihydroxy-7-methoxy-flavon-4'- β -D-glucopyranosid; Phegopolin (**1b**): 0.2 g des vorstehenden Kupplungsproduktes wurden in 40 ccm Chloroform und 5 ccm 1*n* *Natrium-methylat* 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Ansäuern mit Essigsäure und Eindampfen zur Trockne aus Äthanol/Wasser (2:1) blaßgelbe Nadeln (95 mg) vom Schmp. 205–206° (Lit.³): 203–204°. Wiederholtes Umkristallisieren erhöhte den Schmp. bis auf 235–236°. $[\alpha]_D^{25}$: -35.8° ($c = 0.5$ in Pyridin) (Lit.³): $[\alpha]_D^{25}$: -31.64° , $c = 1.65$ in Pyridin).

UV: λ_{max} 270 m μ ($\log \epsilon$ 4.32), 322 (4.28) (Lit.³); λ_{max} 271 m μ ($\log \epsilon$ 4.39), 319 (4.35).

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_{10} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (464.4) Ber. C 56.89 H 5.21 H_2O 3.9 Gef. C 56.47 H 5.37 H_2O 3.8

4'-Hydroxy-7-methoxy-5-acetoxy-flavon-4'-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid]; Phegopolin-pentaacetat: 0.12 g *5,4'-Dihydroxy-7-methoxy-flavon-4'-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid]* wurden in üblicher Weise mit *Pyridin*/Acetanhydrid acetyliert. Farblose Nadeln aus Äthanol/Chloroform (97 mg), die auf dem Kofler-Block bei 126–128° scharf schmelzen, bei 137–145° erstarren und bei 199–200° wieder schmelzen. $[\alpha]_D^{25}$: -31.2° ($c = 0.5$ in Pyridin).

$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_{16}$ (672.6) Ber. C 57.14 H 4.80 Gef. C 57.21 H 5.08