

Hilbert Wagner, Gerold Aurnhammer, Ludwig Hörhammer und Lorand Farkas

Untersuchungen über die Glykoside des Acacetins, IV<sup>1)</sup>

## Über die Struktur des Moldavosids. — Synthese von Acacetin-7- $\beta$ -D-galaktopyranosid

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München und der Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften

(Eingegangen am 30. Oktober 1969)

Einem aus *Dracocephalum moldavica* (Türkische Melisse) isolierten Glykosid, Moldavosid, wurde von Litvinenko und Mitarbb. die Struktur eines Acacetin-7- $\beta$ -D-galaktopyranosids gegeben. Durch Kupplung von Isosakuranetin und  $\alpha$ -Acetobromgalaktose sowie Dehydrierung des entstandenen Flavanoglykosids synthetisierten wir Acacetin-7- $\beta$ -D-galaktopyranosid, das mit Moldavosid jedoch nicht identisch war. Dagegen zeigte das Moldavosid Übereinstimmung mit Tilianin (Acacetin-7- $\beta$ -D-glucopyranosid). Der Name Moldavosid ist daher aus der Literatur zu streichen.

### On the Structure of Moldavoside. — Synthesis of Acacetin-7- $\beta$ -D-galactopyranoside

The glycoside moldavoside, isolated from *Dracocephalum moldavica*, was assigned the structure acacetin-7- $\beta$ -D-galactopyranoside by Litvinenko et al. Coupling of isosakuranetin and  $\alpha$ -acetobromogalactose followed by dehydrogenation of the resulting flavanone glycoside yielded acacetin-7- $\beta$ -D-galactopyranoside. The synthetic glycoside was not identical with moldavoside. Moldavoside however showed identity with tilianine (acacetin-7- $\beta$ -D-glucopyranoside). Therefore the name moldavoside is to be deleted from the literature.

Von den wenigen bisher im Pflanzenreich aufgefundenen Galaktosiden der Flavonreihe wurden von uns bisher Cacticin<sup>2)</sup> (Isorhamnetin-3- $\beta$ -D-galaktosid), Hyperosid<sup>3)</sup> (Quercetin-3- $\beta$ -D-galaktosid), Thalictiin<sup>4)</sup> (Apigenin-7- $\beta$ -D-galaktosid) und Azaleatin-3- $\beta$ -D-galaktosid<sup>4)</sup> synthetisiert. Kürzlich haben nun Sergienko und Litvinenko<sup>5)</sup> aus der türkischen Melisse, *Dracocephalum moldavica*, vier Flavonoide isoliert und einem davon die bisher nicht beschriebene Struktur Acacetin-7- $\beta$ -galaktopyranosid zugeordnet und es als Moldavosid bezeichnet.

<sup>1)</sup> III. Mittel.: H. Wagner, G. Aurnhammer, L. Hörhammer und L. Farkas, Chem. Ber. **102**, 2083 (1969).

<sup>2)</sup> L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt und L. Farkas, Chem. Ber. **99**, 1384 (1966).

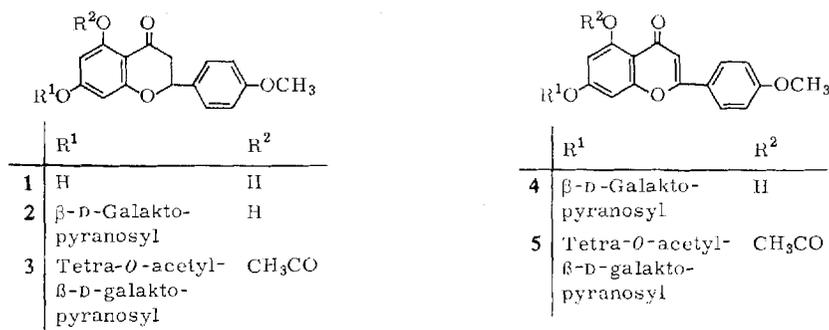
<sup>3)</sup> L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt, R. Dirscherl und L. Farkas, Chem. Ber. **101**, 540 (1968).

<sup>4)</sup> H. Wagner, L. Hörhammer, G. Hitzler, L. Farkas, A. Wolfner und M. Nogradi, Chem. Ber. **102**, 792 (1969).

<sup>5)</sup> T. Sergienko und V. Litvinenko, Farmatz. Zh. (Kiew) [Pharmaz. J. (Kiew)] **23**, 75 (1968), C. A. **69**, 44172 m (1968).

Zur Synthese dieses Galaktosids kuppelten wir synthetisches 5,7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon (**1**) mit  $\alpha$ -Acetobromgalaktopyranose in Chinolin mit Silbercarbonat als Katalysator und erhielten nach Verseifen des entstandenen Isosakuranetin-7-tetra-*O*-acetyl-galaktosids mit Natriummethylat kristallines 5,7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon-7- $\beta$ -D-galaktopyranosid (Isosakuranetin-7- $\beta$ -D-galaktosid) (**2**) vom Schmp. 178–179°. Dieses Glykosid wurde bisher im Pflanzenreich nicht aufgefunden. Acetylierung von **2** lieferte das Pentaacetat **3**. Durch dessen Dehydrierung nach einer von uns modifizierten Methode von Mahesh und Seshadri<sup>6)</sup> und nachfolgende Verseifung entstand Acacetin-7- $\beta$ -D-galaktopyranosid (**4**), das aus verdünntem Pyridin in 27proz. Ausbeute kristallin erhalten wurde. Der Schmp. von **4** lag mit 259–264° höher als der für das Naturprodukt angegebene von 249–250°.

Die Mischprobe mit authent. Moldavosid vom Schmp. 241–245° ergab eine Depression auf 229–245°. Vergleichende Chromatographie unseres Galaktosids mit Moldavosid in verschiedenen Laufmitteln ergab stets unterschiedliche  $R_F$ -Werte. Auch die IR-Spektren der beiden Glykoside zeigten keine Übereinstimmung. Der Drehwert des synthetischen Galaktosids,  $[\alpha]_D^{25}$ : 36.6° (in Dimethylformamid) stimmte nicht mit dem für Moldavosid angegebenen Wert  $[\alpha]_D^{25}$ : -90° (in DMF) überein.



Durch das NMR-Spektrum des Pentaacetats **5** konnte die Struktur unseres synthetisierten Glykosids als 5,7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavan-7- $\beta$ -D-galaktopyranosid (Acacetin-7- $\beta$ -D-galaktosid) eindeutig gesichert werden. Moldavosid zeigt dagegen in seinen physikalischen Daten größere Übereinstimmung mit Tilianin, dem aus *Tilia japonica* isolierten<sup>7)</sup> und durch Synthese<sup>8–10)</sup> in seiner Struktur bewiesenen Acacetin-7- $\beta$ -D-glucopyranosid, Schmp. 245°<sup>7)</sup>, 252°<sup>10)</sup>, 259–262°<sup>10)</sup>, 254–256°<sup>9)</sup>,  $[\alpha]_D^{25}$ : -64.6° (Pyridin/Äthanol 7:3)<sup>7)</sup>,  $[\alpha]_D^{25}$ : -63.3° (Pyridin/Äthanol 7:3)<sup>10)</sup>. Das IR-Spektrum von Moldavosid stimmt mit dem des Tilianins überein. Chromato-

6) V. Mahesh und T. Seshadri, J. sci. ind. Res. [New Delhi], Sect. A **148**, 608 (1955); H. Wagner, L. Hörhammer, G. Aurnhammer und L. Farkas, Chem. Ber. **101**, 445 (1968).

7) T. Nakaoki, N. Morita und S. Kishitani, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugaku Zasshi] **80**, 1743 (1960), C. A. **55**, 10803 (1961).

8) E. Beregi, Dissertat., Univ. Szeged 1941.

9) M. Nogradi, L. Farkas, H. Wagner und L. Hörhammer, Chem. Ber. **100**, 2783 (1967).

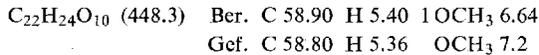
10) L. Farkas, A. Major und B. Vermes, Acta chim. hung. **42**, 393 (1964).

graphic in verschiedenen Laufmitteln (siehe experimenteller Teil) ergab stets übereinstimmende  $R_F$ -Werte. Moldavosid ist demnach mit Acacetin-7- $\beta$ -D-glucopyranosid = Tilianin identisch.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für Sachbeihilfen. Herrn Professor V. J. Litvinenko danken wir für die Übersendung von authentischem Moldavosid.

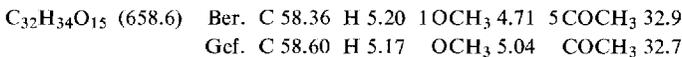
### Beschreibung der Versuche<sup>11)</sup>

5.7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon-7- $\beta$ -D-galaktopyranosid (Isosakuranetin-7- $\beta$ -D-galaktopyranosid) (2): 0.75 g 5.7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon (1), hergestellt nach einer modifizierten Methode<sup>12)</sup> von Shinoda und Sato<sup>13)</sup> aus *p*-Methoxy-zimtsäurechlorid und Phloroglucin in 32proz. Ausb. wurden in 9.5 ccm Chinolin mit 0.82 g Silbercarbonat und 1.5 g Drierite 30 Min. geschüttelt. Nach Zugabe von 1.5 g  $\alpha$ -Acetobromgalaktopyranose wurde weitere 3 Stdn. unter Lichtabschluß geschüttelt und das Produkt dann in 10 ccm Chloroform aufgenommen. Nach Abzentrifugieren der Silbersalze wurde die i. Vak. eingeengte Lösung in 100 ccm 10proz. Essigsäure getropft, die wäßr. Lösung dekantiert, der Rückstand mit wenig Aceton verdünnt und langsam unter Rühren auf Eis gegeben. Wir erhielten einen amorphen Niederschlag von Isosakuranetin-7-[tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktosid]. Er wurde getrocknet und in wenig Methanol gelöst. Nach 20 Min. Entacetylieren bei 0° mit 0.3proz. Natriummethylat-Lösung und Neutralisieren mit Eisessig fielen sehr rasch lange farblose Nadeln von 2 aus. Aus absol. Methanol 0.745 g (63.5%) vom Schmp. 178—179°; FeCl<sub>3</sub>-Reaktion grün.  $[\alpha]_D^{25}$ : -51.6° ( $c = 1.19$  in Pyridin).



UV (Methanol p.a.):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 283 (4.28), Schulter 328 m $\mu$ . (3.59).

7-Hydroxy-4'-methoxy-5-acetoxy-flavanon-7-[tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosid] (5-O-acetyl-isosakuranetin-7-[tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosid]) (3): 0.50 g 2 wurden mit 5 ccm Acetanhydrid, 5 ccm Pyridin und 1 Tropfen Dimethylformamid bei Raumtemp. 12 Stdn. acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir 0.720 g 3 (98%), farblose Nadeln aus absol. Äthanol, Schmp. 115—117°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +2.3° ( $c = 1.2$  in Chloroform).



5.7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavan-7- $\beta$ -D-galaktopyranosid (Acacetin-7- $\beta$ -D-galaktopyranosid) (4): 0.60 g 3 wurden in 4.5 ccm Eisessig mit 1.5 ccm Acetanhydrid, 0.60 g Kaliumacetat und 0.30 g Jod 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde in 100 ccm 0.5proz. eisgekühlte Kaliumjodidlösung getropft. Nach 1 Stde. wurde filtriert, der Rückstand in Methanol gelöst und die Lösung mit etwas Natriumhydrogensulfid aufgehellt. Durch Verdünnen mit Wasser entstand ein Niederschlag, der getrocknet und dessen Lösung in Methanol anschließend mit 0.3proz. Natriummethylat-Lösung 20 Min. im Eisbad behandelt wurde. Es wurde mit Eisessig neutralisiert, mit Kohle geklärt, mit Wasser verdünnt und nach 24 Stdn. das Kristallinat zur Entfernung von nicht umgesetztem 3 wiederholt aus wäßr.

<sup>11)</sup> Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 aufgenommen.

<sup>12)</sup> G. Aurnhammer, Dissertat., Univ. München 1968.

<sup>13)</sup> J. Shinoda und S. Sato, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugaku Zasshi] **48**, 109 (1928), C. 1928 II 1885; 1929 I 1215.

Pyridin umkristallisiert: 110 mg (27 %) feine farblose Nadeln; ab 257° Bräunung, Zersetzungsbereich 259–265°.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-36.6^\circ$  ( $c = 0.55$  in DMF), Moldavosid:  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-90^\circ$  (in DMF).

Das lufttrockene *Glykosid* verliert bei 12–15 Torr/120° über  $P_2O_5$  3 Mol Kristallwasser.

UV (Methanol p.a.):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 268 (4.16), 325 m $\mu$  (4.13).

$C_{22}H_{22}O_{10}$  (446.3) Ber. C 59.19 H 4.97 1 OCH<sub>3</sub> 6.95  
Gef. C 59.05 H 5.09 OCH<sub>3</sub> 7.06

*Chromatographie*: Kieselgelplatte, Äthylacetat/Methanol/Wasser (80 : 14 : 10): Isosakuracitin-7- $\beta$ -D-galaktosid  $R_F$  0.57; Acacetin-7- $\beta$ -D-galaktosid  $R_F$  0.52; Moldavosid, Tilianin  $R_F$  0.57. Chloroform/Methanol (3 : 1): Acacetin-7- $\beta$ -D-galaktosid  $R_F$  0.54; Moldavosid, Tilianin  $R_F$  0.63. Polyamidplatte, Nitromethan/Methanol (65 : 30): Acacetin-7- $\beta$ -D-galaktosid  $R_F$  0.58; Moldavosid, Tilianin  $R_F$  0.53.

*7-Hydroxy-4'-methoxy-5-acetoxy-flavon-7-[tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosid] (5-O-Acetyl-acacetin-7-[tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosid])* (5): 35 mg **4** wurden mit 2 ccm *Acetanhydrid* und 2 ccm *Pyridin* 24 Std. bei Raumtemp. stehengelassen. Einengen i. Vak. mit Hilfe von Äthanol und Kristallisieren aus absol. Äthanol ergab 49 mg des *Acetats*. Aus Äthanol 1 bis 2 cm lange farblose Nadeln vom Schmp. 197–200°.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-11.5^\circ$  ( $c = 0.5$  in Chloroform). Tilianin-pentaacetat: Schmp. 208–210°<sup>8,9</sup>;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-30.7^\circ$  (in Chloroform)<sup>10</sup>.

$C_{32}H_{32}O_{15}$  (656.6) Ber. C 58.54 H 4.91 5 COCH<sub>3</sub> 33.0  
Gef. C 57.4 H 4.86 COCH<sub>3</sub> 32.94

NMR (CDCl<sub>3</sub>, int. TMS):  $\delta = 2.0$ – $2.25$  ppm (12 Acetyl-Protonen); Aglykon: CH<sub>3</sub>CO 2.45; 3-H 6.52; 6-H 6.71 (d,  $J = 2.5$  Hz); 3'-H, 5'-H und 8-H 6.9–7.1; 2'-H, 6'-H 7.83 (d,  $J = 9$  Hz); 4'-CH<sub>3</sub>O 3.89; Galaktosyl: 5-H, 6-H 4.24 (3H); 1-, 2-, 3-, 4-H 5.0–5.65 (4 H).

[413/69]