

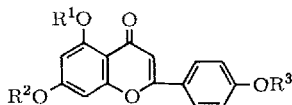
Gerold Aurnhammer, Hildebert Wagner, Ludwig Hörhammer und
Lorand Farkas

Notiz über die Synthese des Thevetiaflavons, eines Apigenin-5-methyläthers aus *Thevetia peruviana*

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München und der Alkaloid-Forschungsgruppe der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest (Eingegangen am 28. Januar 1971)

Voigtländer und Balsam¹⁾ isolierten kürzlich aus den Samen der Cardenoliddroge *Thevetia peruviana* (Pers.) K. Schum. (*Thevetia nerifolia* Juss.) das 7,4'-Dihydroxy-5-methoxy-flavon (Thevetiaflavon) (**5**). Dieser Apigenin-5-methyläther stellt den ersten bisher in der Natur aufgefundenen 5-Monomethyläther der Flavonreihe dar. Die mit **5** isomeren Apigeninmethyläther, Genkwanin und Acacetin, sind schon früher aus verschiedenen Pflanzen isoliert²⁾ und durch Synthese in ihrer Struktur bestätigt worden^{3,4)}.

Zum Strukturbeweis von **5** benzylierten wir 5,7-Dihydroxy-4'-benzyloxy-flavon (**1**)^{3,5)} zum 5-Hydroxy-7,4'-dibenzoyloxy-flavon (**2**), methylierten **2** mit Dimethylsulfat zum 5-Methoxy-7,4'-dibenzoyloxy-flavon (**4**) und erhielten durch Entbenzylierung mit Palladiumkohle/Wasserstoff reines Thevetiaflavon (**5**) in Form gelber, prismatischer Kristalle vom Schmp. 325–327°.



	R ¹	R ²	R ³
1	H	H	C ₆ H ₅ -CH ₂
2	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂
3	CH ₃ CO	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂
4	CH ₃	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂
5	CH ₃	H	H
6	CH ₃	CH ₃ CO	CH ₃ CO

Schmelzpunkt, IR-, UV- und NMR-Daten von synthet. **5** stimmten mit den Literaturangaben des natürlichen Flavons überein. Eine Mischprobe mit authent. Substanz ergab keine Depression. Das durch Acetylierung in üblicher Weise dargestellte Thevetiaflavondiacetat (**6**) schmolz bei 203–206° (Lit.¹⁾: Schmp. 199–201°)*.

*) *Anm. b. d. Korr.* (17.2.71): Nach Abschluß dieser Arbeit wurde von J. M. Krämer, Arch. Pharmaz. **303**, (12), 1013 (1970), über die Synthese von Apigenin-5-methyläther auf einem anderen Weg berichtet. Ausgehend von Phloracetophenon wird dort **5** in 0,76 proz. Ausbeute dargestellt.

Vergleichsweise beträgt die Endausbeute an **5** bei der von uns beschriebenen Synthese 20%, bezogen auf Phloroglucin und *p*-Benzyloxy-benzoylessigsäure-äthylester. Kondensation⁵⁾ bei 170° i. Vak. ergab **1** in 47,5 proz. Ausb.

1) H.-W. Voigtländer und G. Balsam, Arch. Pharmaz. **303**, 792 (1970).

2) J. B. Harborne, Comparative Biochemistry of the Flavonoids, Academic Press, London und New York 1967.

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

4) R. Robinson und K. Venkataraman, J. chem. Soc. [London] **1926**, 2344.

5) R. Teoule, J. Chopin und C. Mentzer, Bull. Soc. chim. France **1960**, 2116.

Für die Übersendung von natürlichem Thevetiaflavon sind wir Herrn Dr. Voigtländer, Fa. E. Merck AG, Darmstadt, zu Dank verpflichtet. Dem *Fonds der Chemie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Die mikroanalytischen Bestimmungen wurden von Herrn O. Seligmann, Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München, durchgeführt.

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A-60 aufgenommen.

5-Hydroxy-7,4'-dibenzyloxy-flavon (7,4'-Dibenzyl-apigenin) (2): 1.08 g *5,7-Dihydroxy-4'-benzyloxy-flavon*⁵⁾ (**1**) wurden in 5 ccm Aceton und 15 ccm Dimethylformamid mit 0.4 g *Benzylchlorid* und 0.76 g Kaliumcarbonat 4 Stdn. unter wasserfreien Bedingungen auf dem Magnetrührer unter Rückfluß erwärmt. Nach Ausfällen des Reaktionsproduktes mit Eiswasser wurde der abgesaugte Niederschlag aus Eisessig/Chloroform kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Chloroform/Äthanol hellgelbe Nadeln vom Schmp. 189–190°. Ausb. 0.92 g (68%). Eisen(III)-chlorid-Reaktion positiv.

$C_{29}H_{22}O_5$ (450.5) Ber. C 77.31 H 4.92 Gef. C 77.80 H 5.18

NMR (CDCl₃, int. TMS): Benzyl-CH₂ δ 5.12 (4H); Phenyl 7.41 (10H); 5-OH 12.0 (s).

7,4'-Dibenzyloxy-5-acetoxy-flavon (3): 0.11 g **2** wurden mit 2 ccm *Acetanhydrid* und 2 ccm *Pyridin* bei etwa 60° 2 Stdn. acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung aus Chloroform/Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 174–176°.

$C_{31}H_{24}O_6$ (492.6) Ber. C 75.60 H 4.91 Gef. C 75.90 H 4.83

NMR (CDCl₃, int. TMS): CH₃CO δ 2.40 (s, 3H).

5-Methoxy-7,4'-dibenzyloxy-flavon (7,4'-Dibenzyl-thevetiaflavon) (4): 0.54 g **2** wurden in 25 ccm Methyläthylketon mit 0.5 g *Dimethylsulfat* und 3.5 g Kaliumcarbonat unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß 20 Stdn. methyliert. Nach Zugabe von ammoniakalischem Äther wurde filtriert, eingengt und der Rückstand in Äthanol gelöst. Aus Äthanol gelbliche Nadeln, Schmp. 126–127°. Ausb. 0.48 g (85%). Eisen(III)-chlorid-Reaktion negativ.

$C_{30}H_{24}O_5$ (464.5) Ber. C 77.57 H 5.21 Gef. C 78.30 H 5.04

NMR (CDCl₃, int. TMS): OCH₃ δ 3.9 (3H); Benzyl-CH₂ 5.14 (4H); Phenyl 7.45 (10H).

Synthet. Thevetiaflavon (7,4'-Dihydroxy-5-methoxy-flavon) (5): 0.36 g **4** wurden in 35 ccm Methanol 3 Stdn. mit *Palladiumkohle* und *Wasserstoff* entbenzyliert. Aus dem Filtrat schieden sich nach wenigen Stunden gelbe Prismen ab. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol 0.16 g (73%) **5** vom Schmp. 325–327° (Lit.¹⁾: Schmp. 325–327°); Misch-Schmp. mit authent. Substanz ohne Depression. Aus wäßrigem Dimethylsulfoxid hellgelbe Nadeln vom Schmp. 312–325°. Eisen(III)-chlorid-Reaktion negativ.

Zur Analyse wurde bei 140° getrocknet (Trocknungsverlust: 1/2 Mol Methanol).

IR (KBr): Hauptbanden bei 830, 1110, 1165, 1335, 1625 und 3430/cm.

UV (Methanol p. a.): λ_{max} (lg ε) 263.5 (4.29), 330 nm (4.34).

Chromatographie: Kieselgelplatte, Toluol/Äthylacetat (1:1). Thevetiaflavon *R_F* 0.03 (mit blauer Fluoreszenz bei 366 nm); Genkwanin *R_F* 0.54, Acacetin *R_F* 0.63 (beide mit gelbbrauner Fluoreszenz bei 366 nm).

NMR (DMSO, int. TMS): OCH₃ δ 3.85 (3H); 6-H 6.42 (d, $J = 2.5$ Hz); 3-H, 8-H 6.58 (2H); 3'-H, 5'-H 6.96 (d, $J = 9$ Hz); 2'-H, 6'-H 7.89 (d, $J = 9$ Hz); 7-OH, 4'-OH 10.5 (breites Signal).

5-Methoxy-7,4'-diacetoxy-flavon (*Thevetiaflavon-diacetat*) (**6**): 0.10 g **5** wurden mit 1 ccm *Acetanhydrid* und 1 ccm *Pyridin* acetyliert. Nach wenigen Sek. wurde die gelbliche Lösung farblos. Nach üblicher Aufarbeitung farblose Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 203–206° (Lit.¹⁾; Schmp. 199–201° (aus Äthylacetat).

NMR (CDCl₃, int. TMS): CH₃CO δ 2.3 (6H); OCH₃ 3.98 (3H).

[26/71]