

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

104. Jahrg. Nr. 11

S. 3357—3721

Hildebert Wagner, Gerhard Maurer, Ludwig Hörhammer und Lorand Farkas

Zur Struktur eines Flavons aus *Citrus reticulata* Blanco Synthese von 5.4'-Dihydroxy-6.7.8.3'-tetramethoxy-flavon

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München und der Alkaloid-Forschungsgruppe der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest

(Eingegangen am 5. Juli 1971)

Die von *Pinkas, Lavie* und *Chorin* für eine aus *Citrus reticulata* Blanco (Cleopatra Mandarin) isolierte Verbindung vorgeschlagene Struktur: 5.4'-Dihydroxy-6.7.8.3'-tetramethoxy-flavon wurde synthetisiert. Der Vergleich von Schmelzpunkt und NMR-Daten des synthetischen Flavons mit denen des Naturstoffes ergab keine Übereinstimmung.

On the Structure of a Flavone from *Citrus reticulata* Blanco

Synthesis of 5.4'-Dihydroxy-6.7.8.3'-tetramethoxyflavone

The structure 5.4'-dihydroxy-6.7.8.3'-tetramethoxyflavone, ascribed to the compound isolated by *Pinkas, Lavie* and *Chorin* from *Citrus reticulata* Blanco (Cleopatra Mandarin), has been synthesized. Comparison of the melting points and n.m.r. data of the synthetic and of the natural product showed no identity.

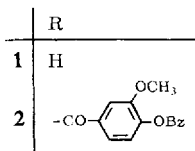
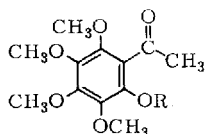
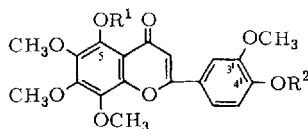
Im Jahre 1967 isolierten *Pinkas, Lavie* und *Chorin*¹⁾ aus *Citrus reticulata* Blanco (Cleopatra Mandarin) ein Flavon, für das die Autoren auf Grund von Acetylierung, Methylierung, Alkaliabbau, NMR- und UV-Spektroskopie die Struktur eines 5.4'-Dihydroxy-6.7.8.3'-tetramethoxy-flavons (**5**) postulierten.

Zum endgültigen Strukturbeweis synthetisierten wir diese Verbindung, ausgehend von 2-Hydroxy-3.4.5.6-tetramethoxy-acetophenon²⁾ (**1**). Wir acylierten mit 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoylchlorid³⁾ zum 3.4.5.6-Tetramethoxy-2-[3-methoxy-4-benzyloxy-benzyloxy]-acetophenon (**2**) und lagerten **2** in Pyridin/KOH nach *Baker-*

¹⁾ *J. Pinkas, D. Lavie* und *M. Chorin*, *Phytochemistry* **7**, 169 (1968).

²⁾ *Z. Horii*, *J. pharmac. Soc. Japan* **60**, 614, Abstracts 246 (1940); *C. A.* **35**, 7964 (1941).

³⁾ *H. Pacheco* und *A. Grouiller*, *Bull. Soc. chim. France* **1965**, 783.

Bz = CH₂C₆H₅Ac = COCH₃

	R ¹	R ²
3	CH ₃	Bz
4	CH ₃	H
4a	CH ₃	Ac
5	H	H
5a	CH ₃	CH ₃
5b	Ac	Ac

Venkataraman^{4,5)} zum Hydroxydiketon um. Der Ringschluß⁶⁾ zum 5.6.7.8.3'-Pentamethoxy-4'-benzyloxy-flavon (**3**) erfolgte in Eisessig mit wasserfreiem Natriumacetat. Entbenzylierung von **3** führte zum 4'-Hydroxy-5.6.7.8.3'-pentamethoxy-flavon (**4**) und dessen partielle Entmethylierung in C-5-Stellung zum gewünschten 5.4'-Dihydroxy-6.7.8.3'-tetramethoxy-flavon (**5**), wie es das NMR-Spektrum von **5** am chelierten OH bei δ 12.5 beweist.

Der Schmelzpunkt des synthetisierten Flavons lag bei 164–165°, der des isolierten laut Literatur¹⁾ bei 192°. Daß dem synthetischen wie dem natürlichen Flavon der 5.6.7.8.3'.4'-Substitutionstyp zugrunde liegt, wurde durch Vollmethylierung zum Naturstoff Nobiletin (**5a**)⁷⁾ vom Schmp. 136–138° gesichert. Die Struktur des synthetischen 5.4'-Dihydroxy-6.7.8.3'-tetramethoxy-flavons wurde durch NMR-Spektroskopie bestätigt. Der Vergleich des NMR-Spektrums von isoliertem Flavon mit dem des synthetischen zeigte in der Lage der Signale für das 3-H und die Methoxygruppen keine Übereinstimmung. Da keine Testsubstanz zur Verfügung stand, ist eine endgültige Klärung der Struktur nur durch eine Nachisolierung des Flavons möglich.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche⁸⁾

3.4.5.6-Tetramethoxy-2-[3-methoxy-4-benzyloxy-benzoyloxy]-acetophenon (**2**): 1.5 g 2-Hydroxy-3.4.5.6-tetramethoxy-acetophenon (**1**) wurden mit 2.8 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoylchlorid, 4 g geglühtem Kaliumcarbonat und 30 ccm trockenem Aceton 4 Stdn. auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt. Dann filtrierte man von den anorganischen Salzen ab und engte das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wurde aus Methanol/Wasser kristallisiert. Schmp. 77–78°, Ausb. 2 g (69%).

C₂₇H₂₈O₉ (496.5) Ber. C 65.31 H 5.68 5 OCH₃ 31.25
Gef. C 66.10 H 5.95 OCH₃ 31.84

⁴⁾ W. Baker, J. chem. Soc. [London] **1933**, 1381; **1934**, 1953.

⁵⁾ H. S. Mahal und K. Venkataraman, J. chem. Soc. [London] **1934**, 1767; **1935**, 868.

⁶⁾ L. Farkas, A. Major und J. Strelisky, Chem. Ber. **96**, 1684 (1963).

⁷⁾ R. Robinson und K. Tseng, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1004.

⁸⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A 60 aufgenommen.

5.6.7.8.3'-Pentamethoxy-4'-benzyloxy-flavon (**3**): 2.0 g **2** wurden mit 15 ccm Pyridin und 0.4 g gepulvertem Kaliumhydroxid versetzt und 30 Min. bei 60° gerührt. Man säuerte das Reaktionsgemisch mit Salzsäure bis pH 5 an und schüttelte das Diketon mit 2 mal 20 ccm Chloroform aus. Das Chloroform wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit 10 ccm Eisessig und 2 g wasserfreiem Natriumacetat 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Ganze wurde in 200 ccm Wasser eingerührt, das ausgefallene Flavon abfiltriert und aus Äthanol kristallisiert. Schmp. 147–148°, Ausb. 1.4 g (76%).

$C_{27}H_{26}O_8$ (478.5) Ber. C 67.78 H 5.47 5OCH₃ 32.42
Gef. C 67.70 H 5.40 OCH₃ 32.80

UV (Methanol p. a.): λ_{\max} (lg ϵ) 248 (4.30), 270 (4.16), 332 nm (4.43).

DC (Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36 : 9 : 5): R_F 0.79.

NMR (CDCl₃, int. TMS): δ 3.89–4.11 s (5-, 6-, 7-, 8-, 3'-OCH₃; 15H), 5.23 s (4'-OCH₂ -; 2H), 6.61 s (3-H; 1H), 7.01 d (5'-H; 1H; $J = 9$ Hz), 7.42 m (2'-, 6'-H, C₆H₅; 7H).

4'-Hydroxy-5.6.7.8.3'-pentamethoxy-flavon (**4**): 0.5 g **3** wurden in 20 ccm Äthanol unter Zusatz von 10proz. Palladiumkohle hydriert. Nach dem Abdestillieren des Äthanol und Umkristallisieren aus Methanol/Wasser farblose Kristalle, die über Phosphorpentoxid getrocknet wurden. Schmp. 147–148°, Ausb. 0.31 g (77%).

$C_{20}H_{20}O_8$ (388.3) Ber. C 61.86 H 5.19 5OCH₃ 39.94
Gef. C 61.95 H 5.12 OCH₃ 40.40

UV (Methanol p. a.): λ_{\max} (lg ϵ) 248 (4.25), 269 (4.20), 336 nm (4.39).

DC (Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36 : 9 : 5): R_F 0.69.

5.6.7.8.3'-Pentamethoxy-4'-acetoxy-flavon (**4a**): **4** wurde in üblicher Weise mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert. Schmp. 142–143° (aus Äthanol). Ausb. 89%.

$C_{22}H_{22}O_9$ (430.4) Ber. C 61.39 H 5.15 5OCH₃ 36.04
Gef. C 61.50 H 5.22 OCH₃ 36.51

UV (Methanol p. a.): λ_{\max} (lg ϵ) 240 (4.21) Sch, 272 (4.40), 315 nm (4.27).

DC (Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36 : 9 : 5): R_F 0.76.

5.4'-Dihydroxy-6.7.8.3'-tetramethoxy-flavon (**5**): Zur Lösung von 100 mg **4** in 10 ccm wasserfreiem Benzol gab man 2 g sublimiertes Aluminiumchlorid, in 10 ccm absol. Äther gelöst, und ließ 16 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann goß man die rotbraune Lösung in 20 ccm 10proz. Salzsäure und erwärmte 5 Min. auf dem Dampfbad. Das ausgefallene Flavon wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 164–165°, Ausb. 75 mg (78%).

$C_{19}H_{18}O_8$ (374.3) Ber. C 60.97 H 4.48 4OCH₃ 33.15
Gef. C 61.10 H 4.49 OCH₃ 33.35

UV (Methanol p. a.): λ_{\max} (lg ϵ) 254 (4.16), 281 (4.23), 345 nm (4.36).

DC (Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36 : 9 : 5): R_F 0.72.

NMR (CDCl₃, int. TMS): δ 3.95–4.13 s (6-, 7-, 8-, 3'-OCH₃; 12H), 6.31 s (4'-OH; 1H), 6.56 s (3-H; 1H), 7.02 d (5'-H; 1H; $J = 9$ Hz), 7.35–7.63 m (2'-H, 6'-H; 2H), 12.5 s (5-OH; 1H).

5.6.7.8.3'.4'-Hexamethoxy-flavon (**5a**): 0.05 g **5** wurden mit Dimethylsulfat/Kaliumcarbonat in wasserfreiem Aceton 12 Stdn. methyliert und in üblicher Weise aufgearbeitet. Aus Methanol Kristalle vom Schmp. 135–136° (Lit.⁷⁾: Schmp. 136–138°. Das NMR-Spektrum stimmte mit den für authentisches Nobiletin¹⁾ gegebenen Daten vollkommen überein.

6.7.8.3'-Tetramethoxy-5.4'-diacetoxy-flavon (**5b**): Das aus **5** in üblicher Weise mit *Acetanhydrid*/*Natriumacetat* hergestellte *Acetat* wurde aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 149–150°.

$C_{23}H_{22}O_{10}$ (458.4) Ber. C 60.26 H 4.83 4OCH₃ 27.07

Gef. C 60.69 H 4.81 OCH₃ 27.48

UV (Methanol p. a.): λ_{\max} (lg ϵ) 235 (4.24) Sch, 268 (4.36), 315 nm (4.32).

DC (Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36 : 9 : 5): R_F 0.78.

NMR (CDCl₃, int. TMS): δ 2.33 s (4'-OAc; 3H), 2.55 s (5-OAc, 3H), 3.88–4.2 (6-, 7-, 8-, 3'-OCH₃; 12H), 6.59 s (3-H; 1H), 7.15 d (5'-H; 1H; $J = 9$ Hz), 7.54 m (2', 6'-H; 2H).

[254/71]