

Direktsynthese von 5,7-Dihydroxy-6-methoxyflavonen, II¹⁾

Synthesen von Flavonen aus *Eupatorium*-Arten, II^{2,3)}

Hildebert Wagner*, Loránd Farkas**, Gonzalo Flores* und János Strelisky**

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München*,
D-8000 München 2, Karlstraße 29, und

Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften,
Budapest**

Eingegangen am 14. November 1973

Von den fünf bisher noch nicht synthetisch dargestellten Flavonen und Flavonolen aus *Eupatorium*-Arten wurden Eupatilin (5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxyflavon) (2a) nach der SeO₂-Oxidations-Methode, Eupalitin (3,4',5-Trihydroxy-6,7-dimethoxyflavon) (4a), Eupatolitin (3,3',4',5-Tetrahydroxy-6,7-dimethoxyflavon) (5a), Eupatoretin (3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxyflavon) (6) und Eupatin (3,3',5-Trihydroxy-4',6,7-trimethoxyflavon) (7) aus den entsprechenden Chalkonen nach einer modifizierten AFO-Oxidations-Methode synthetisiert und in ihrer Struktur bewiesen.

Direct Synthesis of 5,7-Dihydroxy-6-methoxyflavones, II¹⁾

Synthesis of Flavones from *Eupatorium* Species, II^{2,3)}

From the five flavones and flavonols isolated from *Eupatorium* species and not synthesized hitherto the following compounds were synthesized and confirmed in their structures: eupatilin (5,7-dihydroxy-3',4',6-trimethoxyflavone) (2a) by the SeO₂-oxidation method, eupalitin (3,4',5-trihydroxy-6,7-dimethoxyflavone) (4a), eupatolitin (3,3',4',5 tetrahydroxy-6,7-dimethoxyflavone) (5a), eupatoretin (3,3'-dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxyflavone) (6), and eupatin (3,3',5-trihydroxy-4',6,7-trimethoxyflavone) (7) by a modified AFO-oxidation of the corresponding chalkones.

Kupchan und Mitarbb.⁴⁻⁶⁾ isolierten im Jahre 1969 aus den oberirdischen Teilen von *Eupatorium semiserratum* D. C. je zwei Flavone und Flavonole mit cytotoxischer Wirkung. Die Flavonoide, alle 5,6,7-substituiert, mit einer Methoxy-Gruppe an C-6, nannten sie *Eupatorin* (1), *Eupatilin* (2a), *Eupatoretin* (6) und *Eupatin* (7). Diese Reihe wird durch zwei weitere Flavonole ergänzt, von Quijano und Mitarbb.⁷⁾ im Jahre 1970

¹⁾ I. Mitteil.: L. Farkas und J. Strelisky, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 187.

²⁾ I. Mitteil.: L. Farkas, J. Strelisky und B. Vermes, *Chem. Ber.* **102**, 112 (1969).

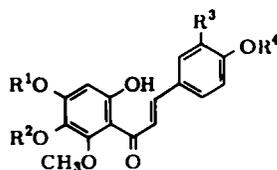
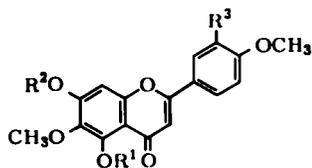
³⁾ II. (vorläufige) Mitteil.: H. Wagner, G. Flores, L. Hörhammer, L. Farkas und J. Strelisky, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1233.

⁴⁾ S. M. Kupchan, J. R. Knox und M. S. Udayamurthy, *J. Pharm. Sci.* **54**, 929 (1965).

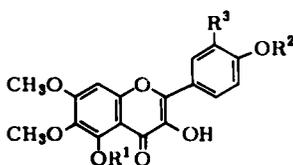
⁵⁾ S. M. Kupchan, C. W. Sigel, J. R. Knox und M. S. Udayamurthy, *J. Org. Chem.* **34**, 1460 (1969).

⁶⁾ S. M. Kupchan, C. W. Sigel, R. J. Hemingway, J. R. Knox und M. S. Udayamurthy, *Tetrahedron* **25**, 1603 (1969).

⁷⁾ L. Quijano, F. Malanco und T. Rios, *Tetrahedron* **26**, 2851 (1970).



		R ¹	R ²	R ³		R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Eupatorin	1	H	CH ₃	OH	3a	CH ₂ Ph	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
Eupatilin	2a	H	H	OCH ₃	3b	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ Ph
	2b	CH ₃	CH ₂ Ph	OCH ₃	3c	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ Ph	CH ₂ Ph
	2c	CH ₃	H	OCH ₃	3d	CH ₃	CH ₃	OH	CH ₃



		R ¹	R ²	R ³
Eupalitin	4a	H	H	H
	4b	CH ₃	CH ₂ Ph	H
	4c	CH ₃	H	H
Eupatolitin	5a	H	H	OH
	5b	CH ₃	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph
Eupatoretin	6	CH ₃	CH ₃	OH
Eupatin	7	H	CH ₃	OH

aus *Eupatorium ligustrinum* D. C. in Form ihrer Glycoside isoliert. Die beiden 3-O-Rhamnoside Eupalin und Eupatolin liefern die Aglycone *Eupalitin* (**4a**) und *Eupatolitin* (**5a**). In der Zwischenzeit sind beide Flavone auch in Form ihrer 3-O-Galactoside aus den Blättern von *Ipomopsis aggregata* isoliert worden⁸⁾.

Von den genannten Verbindungen haben wir das Eupatorin (**1**), ein 3',5-Dihydroxy-4',6,7-trimethoxyflavon, als erste Verbindung dieser Reihe schon früher synthetisiert²⁾. Das zweite Flavon dieser Reihe, das Eupatilin (**2a**), haben *Kupchan* und Mitarbb.⁶⁾ als 5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxyflavon erkannt. Es ist eng verwandt mit *Pectolinarigenin*⁹⁾, einem 4',5,7-Trihydroxy-6-methoxyflavon, und mit dem von *Bohlmann* und *Zdero*¹⁰⁾ aus einer *Centaurea*-Art isolierten 3',5,7-Trihydroxy-4',6-dimethoxyflavon.

Zur Synthese und zum Strukturbeweis des *Eupatilins* (**2a**) wählten wir die Methode von *Farkas* und *Strelisky*¹⁾ zur direkten Synthese von 5,7-Dihydroxy-6-methoxyflavonen. Wir kondensierten 4-Benzoyloxy-2-hydroxy-5,6-dimethoxyacetophenon mit

⁸⁾ D. M. Smith, C. W. Glennie und J. B. Harborne, *Phytochemistry* **10**, 3115 (1971).

⁹⁾ K. W. Merz und Y. H. Wu, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **274**, 126 (1936).

¹⁰⁾ F. Bohlmann und C. Zdero, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3239.

Veratrumaldehyd zum 4'-Benzyloxy-2'-hydroxy-3,4,5,6'-tetramethoxychalkon (**3a**) und führten dieses durch Oxidation mit Selendioxid^{11, 12)} in 7-Benzyloxy-3',4',5,6-tetramethoxyflavon (**2b**) über. Anschließende hydrogenolytische Entbenzylierung zu **2c** und nachfolgende partielle Entmethylierung lieferte synthetisches 5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxyflavon (**2a**), im Misch-Schmelzpunkt, IR- und UV-Spektrum identisch mit der natürlichen Verbindung. Erhebliche Unterschiede fanden wir jedoch in den Schmelzpunkten der Diacetate: Schmp. von synthet. **2a**-Diacetat: 165–167°C³⁾, 154–155°C¹³⁾, Diacetat-Schmp. von natürlichem **2a**: 220–221°C⁶⁾. Trotz dieser Unterschiede zeigen aber die NMR-Daten des natürlichen Eupatilin-diacetates einschließlich des für das 5-O-Acetat charakteristischen Signals bei $\delta = 2.49$ ppm völlige Übereinstimmung mit dem synthetischen **2a**-Diacetat.

Einige Monate nach unserer Veröffentlichung berichteten Fukui und Mitarbb.¹³⁾ ebenfalls über die Synthese von Eupatilin. Die Autoren gingen von 2,4-Dibenzyloxy-6-(3,4-dimethoxybenzoyloxy)-3-methoxyacetophenon aus und erhielten **2a** auf dem Wege über eine Baker-Venkataraman-Umlagerung.

Zur Synthese der anderen *Eupatorium*-Flavonole wurde von den entsprechenden Chalkonen ausgegangen und diese nach der modifizierten¹⁴⁾ Algar-Flynn-Oyamada-Methode^{15, 16)} zu den Flavonolen cyclisiert und oxidiert. Ausgangsverbindung für das 3,4',5-Trihydroxy-6,7-dimethoxyflavon *Eupalitin* (**4a**) bildete das 4-Benzyloxy-2'-hydroxy-4',5',6'-trimethoxychalkon (**3b**), von Farkas und Mitarbb.¹⁷⁾ schon früher zur Synthese des Pendulins¹⁸⁾ hergestellt. Nachfolgende Oxidation zu **4b**, hydrogenolytische Entbenzylierung zu **4c** und partielle Entmethylierung mit Eisessig/konz. Salzsäure (1:1) lieferte **4a** in guten Ausbeuten. Die Identität ergab sich aus Misch-Schmelzpunkt, Schmelzpunkt des Triacetates und Übereinstimmung von UV-, IR- und NMR-Spektren mit dem natürlichen Produkt.

Auf gleiche Weise gelangen Synthese und Identitätsbeweis für *Eupatolitin*, ein 3,3',4',5-Tetrahydroxy-6,7-dimethoxyflavon (**5a**): 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxyacetophenon¹⁹⁾ wurde mit 3,4-Dibenzyloxybenzaldehyd in Gegenwart von Pyridin zum 3,4-Dibenzyloxy-2'-hydroxy-4',5',6'-trimethoxychalkon (**3c**) kondensiert, dieses in üblicher Weise in das Flavonol **5b** übergeführt, das sich mit Eisessig/konz. Salzsäure zu **5a** entbenzylieren und partiell entmethylieren ließ.

Zur Synthese des *Eupatoretins*, eines 3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxyflavons (**6**), wurde 2',3-Dihydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxychalkon (**3d**) aus 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxyacetophenon¹⁹⁾ und Isovanillin in Gegenwart von 50proz. wäßrig-alkoholischer Kalilauge hergestellt und zu **6** oxidiert. Synthetisches Eupatoretin zeigte eine Kristalldimorphie mit einem Umwandlungspunkt von 150–152°C und dem Schmp.

11) H. S. Mahal und K. Venkataraman, J. Chem. Soc. 1936, 569.

12) G. Bargellini und G. B. Marini-Bettolo, Gazz. Chim. Ital. 70, 170 (1940).

13) K. Fukui, T. Horie, M. Tsukayama, M. Matsumura und M. Nakayama, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 3198 (1971).

14) L. Hörhammer, H. Wagner, H. Rösler, E. Graf und L. Farkas, Chem. Ber. 97, 2857 (1964); 98, 548 (1965).

15) J. Algar und J. P. Flynn, Proc. Roy. Irish Acad. 42B, 1 (1934).

16) T. Oyamada, Bull. Chem. Soc. Japan 10, 182 (1935).

17) L. Farkas, M. Nógrádi und B. Vermes, Chem. Ber. 99, 3222 (1966).

18) S. E. Flores und I. Herrán, Tetrahedron 2, 308 (1958).

19) V. D. N. Sastri und T. R. Seshadri, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A 23, 262 (1946).

von 162–164°C. Der Schmelzpunkt des natürlichen Eupatorretins liegt bei 146 bis 148°C. Die völlige Übereinstimmung von synthetischem und natürlichem **6** ergab sich eindeutig aus dem Vergleich von UV-, IR- und NMR-Spektren.

Das letzte *Eupatorium*-Flavonol, das *Eupatin* (**7**), wurde aus **6** durch partielle Entmethylierung mit AlCl_3 in Nitrobenzol²⁰⁾ gewonnen. Die Identität von **7** mit natürlichem Eupatin wurde, wie oben beschrieben, bewiesen. Gleichzeitig mit unserer Veröffentlichung³⁾ bzw. kurz danach haben *Fukui* und Mitarbb.²¹⁾ sowie *Chen* und Mitarbb.²²⁾ ebenfalls über die Synthese von **6** und **7** berichtet.

Für die zur Verfügung gestellten natürlichen Flavone danken wir Herrn Professor *S. M. Kupchan*, Madison, und Herrn Professor *L. Quijano*, Mexico. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir herzlichst für Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil²³⁾

4'-Benzyloxy-2'-hydroxy-3,4,5',6'-tetramethoxychalkon (**3a**): Zur Lösung von 2.5 g *4*-Benzyloxy-2-hydroxy-5,6-dimethoxyacetophenon¹⁾ und 1.2 g Veratrumaldehyd in 25 ml Äthanol wurden unter Rühren 30 ml 60proz. KOH-Lösung zugetropft und 18 h gerührt. Beim Ansäuern mit Salzsäure wurde mit Eis gekühlt und das ausgefallene Rohprodukt aus Äthanol umkristallisiert. 2.9 g (74%) rotgoldene Plättchen vom Schmp. 177–179°C.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) 260 (3.02), 278 nm (3.44).

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (450.5) Ber. C 69.32 H 5.82 Gef. C 68.95 H 5.77

7-Benzyloxy-3',4',5,6-tetramethoxyflavon (**2b**): Das fein verriebene Gemisch von 2.5 g **3a** und 3.0 g SeO_2 wurde in 80 ml Amylalkohol 24 h unter Rückfluß gekocht, heiß filtriert und das Filtrat fast zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und mit 5proz. Na_2CO_3 -Lösung behandelt, das ausgeschiedene Produkt aus Methanol umkristallisiert. 1.8 g (72%) gelbe dimorphe Kristalle vom Umwandlungspunkt 85°C und Schmp. 148–150°C. Die Reaktion mit Eisen(III)-chlorid ist negativ.

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) 240 (4.41), 263 (4.22), 327 nm (4.46).

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_7$ (448.5) Ber. C 69.63 H 5.39 Gef. C 69.20 H 5.43

7-Hydroxy-3',4',5,6-tetramethoxyflavon (**2c**): 1.5 g **2b** wurden in 100 ml Methanol suspendiert und mit Wasserstoff an Pd/C entbenzyliert. Der Rückstand des eingedampften Filtrates lieferte aus Äthanol 1.0 g (84%) farblose Kristalle vom Schmp. 218–220°C (Lit.²⁴⁾ Schmp. 220–222°C).

UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) 240 (4.20), 264 (4.12), 328 nm (4.35) (Lit.²⁴⁾ UV (Äthanol): λ_{max} 270, 330 nm). — NMR (CDCl_3 , int. TMS): δ = 3.96–4.17 ppm (s, 3', 4', 5-, 6-OCH₃); 6.68 (s, 3-H); 6.93–7.15 (m, 5', 8-H); 7.16–7.70 (m, 2', 6'-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (358.3) Ber. C 63.60 H 5.06 4 OCH₃ 34.63 Gef. C 64.20 H 5.15 OCH₃ 34.85

5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxyflavon, synthetisches Eupatilin (**2a**): 1.0 g **2c** wurde mit 1.5 g AlCl_3 in 100 ml absol. Äther bei Raumtemp. 6 h gerührt. Nach Abdampfen des Äthers

20) *V. D. N. Sastri* und *T. R. Seshadri*, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **23**, 273 (1946).

21) *K. Fukui*, *T. Matsumoto* und *S. Imai*, Bull. Chem. Soc. Japan **44**, 1698 (1971).

22) *F. C. Chen* und *T. Uong*, Formosan Sci. **25**, 106 (1971); J. Chin. Chem. Soc. (Taipei) **19**, 87 (1972) [C. A. **77**, 139735 b (1972)].

23) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die NMR-Spektren wurden mit einem 60 MHz Varian Gerät aufgenommen.

24) *N. V. Krishaswamy*, *T. R. Seshadri* und *P. J. Tahir*, Indian J. Chem. **6**, 676 (1968).

und Zufügen von Eis + 10 ml 2 N HCl wurde am Dampfbad 15 min erwärmt, der Niederschlag kalt filtriert und aus Äthanol/Chloroform umkristallisiert. 0.68 g (71 %) hellgelbe Plättchen vom Schmp. 234–236°C, Misch-Schmp. mit natürlichem Eupatilin ohne Depression. Eisen(III)-chlorid-Reaktion: braun. DC: Gleiche R_F -Werte im direkten Vergleich.

IR: Vollkommene Übereinstimmung mit dem des natürlichen Eupatilis. — UV (Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 243 (4.25), 277 (4.23), 340 nm (4.42) (Lit.⁶) λ_{\max} (log ϵ) 242 (4.26), 275 (4.24), 340 nm (4.41)).

$C_{18}H_{16}O_7$ (344.3) Ber. C 62.79 H 4.68 Gef. C 63.00 H 4.72

5,7-Diacetoxy-3',4',6-trimethoxyflavon, synthetisches Eupatilin-diacetat: **2a** wurde in der zehnfachen Menge Acetanhydrid in Anwesenheit derselben Menge Natriumacetat auf dem Wasserbad gelöst, das Ganze 5 min gekocht, in die zehnfache Menge Wasser gerührt, filtriert und getrocknet; aus Benzol/Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 165–167°C (Lit. Schmp. 220–221°C⁶), 154–155°C¹³).

NMR (CDCl₃, int. TMS): δ = 2.42 ppm (s, 7-OCOCH₃); 2.51 (s, 5-OCOCH₃); 3.89 bis 4.25 (s, 3', 4', 6-OCH₃); 6.60 (s, 3-H); 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 5'-H); 7.28–7.38 (s, 2', 8-H); 7.53 (m, J = 8.0 Hz, 6'-H). [NMR (CDCl₃, int. TMS⁶): δ = 2.49 ppm (s, 5-OCOCH₃). NMR (CDCl₃, int. TMS¹³): δ = 2.37 ppm (s, OCOCH₃); 2.47 (s, OCOCH₃); 3.83 (s), 3.92 (s, 3 OCH₃); 6.56 (s), 6.96 (d), J = 9 Hz, 7.29 (s), 7.30 (d), J = 5 Hz, 7.49 (q), J = 9.25 Hz (5 arom. H).]

$C_{22}H_{20}O_9$ (428.4) Ber. C 61.68 H 4.70 2 COCH₃ 20.09 Gef. C 61.75 H 4.91 COCH₃ 19.50

3,4'-Dihydroxy-5,6,7-trimethoxyflavon (4c): 1.4 g **4b**¹⁷) wurden in 20 ml Aceton gelöst und mit Wasserstoff in Anwesenheit von Pd/C entbenzyliert. Nach Filtration wurde eingeeengt und der Rückstand aus Benzol/Äthanol (5:1) mehrmals umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 256–257°C, Ausb. 1.05 g (95%). Eisen(III)-chlorid-Reaktion: grün.

$C_{18}H_{16}O_7$ (344.3) Ber. C 62.79 H 4.68 Gef. C 62.67 H 4.71

3,4'-Diacetoxy-5,6,7-trimethoxyflavon: **4c** wurde in üblicher Weise acetyliert. Farblose längliche Stäbchen aus Äthanol vom Schmp. 166–167°C.

$C_{22}H_{20}O_9$ (428.4) Ber. C 61.68 H 4.71 Gef. C 61.97 H 4.56

3,4',5-Trihydroxy-6,7-dimethoxyflavon, synthetisches Eupalitin (4a)

a) 408 mg **4c** wurden in 48 ml Eisessig/konz. Salzsäure (1:1) 4 h gekocht. Nach Wasserdampfdistillation wurde gekühlt, filtriert und der Niederschlag getrocknet. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt durch die Acetanhydrid-Natriumacetat-Methode in das entsprechende Triacetat übergeführt. Ausb. 364 mg (71 %).

b) 198 mg **4b** wurden in 32 ml Eisessig/konz. Salzsäure (1:1) 4 h gekocht und wie bei a) in das Triacetat übergeführt. Ausb. 155 mg (74 %).

Nach Verseifung der Produkte aus a) und b) mit 3proz. Natronlauge wurde **4a** aus Äthanol in gelben rhombischen Plättchen gewonnen. Ausb. 260 mg (70 %), Schmp. 291–292°C. Mit natürlichem Eupalitin, Lit.⁷⁾ Schmp. 291–292°C, ohne Schmp.-Depression.

IR: Völlig übereinstimmend mit dem des natürlichen Eupalitins. — UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) 270 (4.17), 365 nm (4.12) (Lit.⁷⁾ UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) 266 (4.33), 369 nm (4.10)).

$C_{17}H_{14}O_7$ (330.3) Ber. C 61.82 H 4.27 Gef. C 61.74 H 4.40

3,4',5-Triacetoxy-6,7-dimethoxyflavon, synthetisches Eupalitin-triacetat: **4a** wurde wie üblich acetyliert, aus Methanol farblose Stäbchen vom Schmp. 210–211°C (Lit.⁷⁾ Schmp. 209–211°C).

NMR (CDCl₃, int. TMS): $\delta = 2.32$ ppm (s, 3-, 4'-OCOCH₃); 2.48 (s, 5-OCOCH₃); 3.87–3.97 (s, 6-, 7-OCH₃); 6.91 (s, 8-H); 7.27 (d, 3'-, 5'-H, $J_m = 8.5$ Hz); 7.88 (d, 2'-, 6'-H, $J_m = 8.5$ Hz). [NMR (CDCl₃, int. TMS⁷⁾): 2.36 s, 2.39 s, 2.53 s (3 OCOCH₃); 3.91 s, 4.03 s (2 OCH₃); 6.92 s, 1H; 7.27 d, 2H; 7.87 d, $J = 9$ Hz, 2H.]

C₂₃H₂₀O₁₀ (456.4) Ber. C 60.52 H 4.42 Gef. C 60.34 H 4.46

3,4-Dibenzylxy-2'-hydroxy-4',5',6'-trimethoxychalkon (3c): 5.2 g 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxyacetophenon¹⁹⁾ und 8.7 g 3,4-Dibenzylxybenzaldehyd wurden in 80 ml Äthanol und 4.3 ml Pyridin 5 h gekocht. Nach Abdampfen des Äthanol wurde der Rückstand in Äther gelöst, mit 5proz. Essigsäure ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, der Äther abgedampft, der Rückstand mit Petroläther gewaschen, in 80 ml Methanol gelöst und mit 10 ml N Natriummethylat 5 min gekocht. Nach Abkühlen wurde CO₂ eingeleitet. Dabei fiel das Chalkon zuerst als Öl aus und erstarrte allmählich zu einer kristallinen Masse; aus Methanol, danach aus Chloroform/Petroläther 7.95 g (61 %) orangerote Prismen vom Schmp. 114–115°C. Eisen(III)-chlorid-Reaktion: braun.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) 261 (4.11), 219 nm (4.12).

C₃₂H₃₀O₇ (526.6) Ber. C 72.99 H 5.74 Gef. C 72.68 H 5.67

3',4'-Dibenzylxy-3-hydroxy-5,6,7-trimethoxyflavon (5b): 0.5 g **3c** wurden in 15 ml Methanol und 10 ml 6.6proz. KOH-Lösung bis zum Kochen auf dem Dampfbad erhitzt. Unter Umrühren wurden innerhalb 1 min 4 ml 30proz. H₂O₂ eingetropfelt und eine weitere halbe min gekocht. Auf gleiche Weise wurden weitere 11 Chargen von je 0.5 g **3c** umgesetzt. Das heiße Gemisch wurde auf 200 g Eis gegossen, mit konz. Salzsäure auf pH 1–2 angesäuert, filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Flavonol **5b** wurde chromatographisch von den Verunreinigungen getrennt: 100 g Silicagel, Elutionsmittel Benzol/Äthylacetat (3:1). Aus Äthanol 2.4 g (43 %) gelbe rhombische Plättchen vom Schmp. 160–161°C. Eisen(III)-chlorid-Reaktion: grün.

C₃₂H₂₈O₈ (540.5) Ber. C 71.10 H 5.22 Gef. C 71.27 H 5.43

3-Acetoxy-3',4'-dibenzylxy-5,6,7-trimethoxyflavon: Mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliertes Flavonol **5b** ergab aus Äthanol längliche, farblose Nadeln vom Schmp. 193–195°C.

C₃₄H₃₀O₉ (582.6) Ber. C 70.09 H 5.19 Gef. C 69.90 H 4.95

3,3',4',5-Tetrahydroxy-6,7-dimethoxyflavon, synthetisches Eupatolitin (5a): 0.5 g **5b** wurden mit 80 ml Eisessig/konz. Salzsäure (1:1) 3 h gekocht. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch auf Silicagel verfolgt: Laufmittel Toluol/Ameisensäure/Äthylformiat (10:2:6). Nach dem Kochen wurde in 150 ml Wasser gegossen, filtriert und getrocknet. Zum Reinigen wurde das Rohprodukt acetyliert, das Acetat in Methanol gelöst und mit einigen Tropfen konz. Salzsäure auf dem Wasserbad 1 h erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 0.32 g (68 %) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 285–287°C (Lit.⁷⁾ Schmp. 285 bis 287°C), keine Schmp.-Depression mit natürlichem Eupatolitin. Eisen(III)-chlorid-Reaktion: grün.

Das IR-Spektrum von **5a** ist mit dem des natürlichen Eupatolitins völlig identisch. — UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) 260 (4.32), 3.74 nm (4.29) (Lit.⁷⁾ λ_{\max} (log ϵ) 260 (4.31), 375 nm (4.32).

C₁₇H₁₄O₈ (364.3) Ber. C 58.96 H 4.08 Gef. C 59.20 H 4.10

3,3',4',5-Tetraacetoxy-6,7-dimethoxyflavon, synthetisches Eupatolitin-tetraacetat: 5a wurde wie bei **5b** acetyliert; aus Äthanol längliche, farblose Stäbchen vom Schmp. 199–200°C (Lit.⁷⁾ Schmp. 198–200°C).

NMR (CDCl₃, int. TMS): δ = 2.30 ppm (s, 3-, 3'-, 4'-OCOCH₃); 2.48 (s, 5-OCOCH₃); 3.87–3.97 (s, 6-, 7-OCH₃); 6.91 (s, 8-H); 7.36 (d, 5'-H); 7.65–7.90 (m, 2'-, 6'-H). [NMR (CDCl₃, int. TMS⁷⁾): 2.32 s (3 OCOCH₃); 2.42 s (1 OCOCH₃); 3.87 s, 3.97 s (2 OCH₃); 6.91 s (1 H); 7.34 d, J = 9 Hz (1 H); 7.73 d, J = 2 Hz (1 H); 7.75 dd, J = 2 Hz (1 H).]

C₂₅H₂₂O₁₂ (514.4) Ber. C 58.37 H 4.31 Gef. C 58.05 H 4.55

2',3-Dihydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxychalkon (3d): 56.5 g 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxyacetophenon¹⁹⁾ und 42.2 g Iovanillin wurden in 450 ml Äthanol gelöst und mit 650 ml 50proz. Kalilauge 24 h geschüttelt. Die dunkelrote Lösung wurde unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure schwach angesäuert. Das Chalkon fiel mit KCl verunreinigt als orangeroter Niederschlag aus. Nach Filtration und Waschen mit Wasser erhielt man aus Äthanol 69 g (72%) orangerote Prismen vom Schmp. 137–139°C. Weiteres Chalkon erhielt man aus dem wäßrigen Filtrat durch Ätherextraktion, Trocknen und Eindampfen.

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) 380 nm (4.45).

C₁₉H₂₀O₇ (360.4) Ber. C 63.33 H 5.59 4 OCH₃ 34.44 Gef. C 63.50 H 5.66 OCH₃ 35.16

3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxyflavon, synthetisches Eupatoretin (6): 5.0 g **3d** in 63 ml Äthanol wurden mit 13 ml 15proz. H₂O₂ versetzt, unter Rühren schwach zum Kochen gebracht und tropfenweise mit 75 ml 6.6proz. NaOH-Lösung umgesetzt. Anschließend wurde abgekühlt und bei Raumtemp. 2 h aufbewahrt. Nach Verdünnen mit 170 ml Wasser und Eiskühlung wurde 30 min kräftig Kohlendioxid eingeleitet, der gelbe Niederschlag filtriert, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. 1.1 g (22%) hellgelbe dimorphe Kristalle vom Umwandlungspunkt 150–152°C und vom Schmp. 162–164°C (Lit.⁵⁾ Schmp. 146–148°C, aus Benzol). Aus dem wäßrigen Filtrat kann durch Ansäuern mit 3proz. Essigsäure weiteres **6** gewonnen werden. Die Identifizierung kann auf Kieselgel mit Benzol/Pyridin/Ameisensäure (36:9:5) oder auf Polyamid mit Methanol erfolgen. Eisen(II)-chlorid-Reaktion: braun.

Die IR-Spektren von **6** und natürlichem Eupatoretin sind identisch. – UV (Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 255 (4.36), 357 nm (4.36) (Lit.⁵): λ_{\max} (log ϵ) 255 (4.32), 356 nm (4.37)). – NMR (CDCl₃, int. TMS): δ = 3.90–4.12 ppm (s, 4'-, 5-, 6-, 7-OCH₃); 6.78 (s, 8-H); 6.96 (d, 5'-H, J_m = 9.0 Hz); 7.75–7.95 (m, 2'-, 6'-H).

C₁₉H₁₈O₈ (374.3) Ber. C 60.96 H 4.85 4 OCH₃ 33.15 Gef. C 61.10 H 4.93 OCH₃ 33.05

3,3'-Diacetoxy-4',5,6,7-tetramethoxyflavon, synthetisches Eupatoretin-diacetat: 6 wurde wie üblich acetyliert; aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 150–151°C (Lit.⁵) Schmp. 145–147°C).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) 233 (4.19), 264 (4.06), 318 nm (4.67) (Lit.⁵) λ_{\max} (log ϵ) 235 (4.37), 263 (4.00), 316 nm (4.92)). – NMR (CDCl₃, int. TMS): δ = 2.38 ppm (s, 3-, 3'-OCOCH₃); 3.90–4.12 (s, 4'-, 5-, 6-, 7-OCH₃); 6.78 (s, 8-H); 6.96 (d, 5'-H, J_m = 9.0 Hz); 7.75–7.95 (m, 2'-, 6'-H).

C₂₃H₂₂O₁₀ (458.4) Ber. C 60.26 H 4.83 2 COCH₃ 18.77 Gef. C 59.82 H 4.80 COCH₃ 18.70

3,3',5-Trihydroxy-4',6,7-trimethoxyflavon, synthetisches Eupatin (7): 100 mg **6** wurden in 15 ml Nitrobenzol mit 200 mg AlCl₃ 48 h gerührt. Das Nitrobenzol wurde mit Petroläther entfernt und der Rückstand mit 10 ml 2 N HCl 15 min erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther extrahiert, der Auszug solange mit 10proz. NaHCO₃-Lösung geschüttelt, bis er farblos blieb, danach mit 10proz. Na₂CO₃-Lösung extrahiert. Beim vorsichtigen Ansäuern des Extraktes mit verd. Salzsäure fiel **7** aus. Nach Filtration und Umkristallisation aus Methanol erhielt man 48 mg (50%) reines **7** vom Schmp. 242–243°C (Lit.⁵) Schmp. 243 bis 245°C), keine Schmp.-Depression mit natürlichem Eupatin. Eisen(III)-chlorid-Reaktion: grün.

Das IR-Spektrum von **7** ist identisch mit dem des natürlichen Eupatins. -- UV (Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 258 (4.38), 272 (4.20), 366 nm (4.36) (Lit.⁵) λ_{\max} (log ϵ) 258 (4.34), 273 (4.19), 366 nm (4.37)).

$C_{18}H_{16}O_8$ (360.3) Ber. C 60.00 H 4.48 Gef. C 60.20 H 4.52

3,3',5-Triacetoxy-4',6,7-trimethoxyflavon, *synthetisches Eupatin-triacetat*: Das durch Acetylierung von **7** mit Acetanhydrid/Natriumacetat gewonnene Produkt lieferte aus Benzol/Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 219–221 °C (Lit.⁵) Schmp. 219–221 °C).

NMR (CDCl₃, int. TMS): δ = 3.61–3.73 ppm (s, 3-, 3'-OCOCH₃); 3.53 (s, 5-OCOCH₃); 3.98–4.17 (s, 4', 6-, 7-OCH₃); 6.89 (s, 8-H); 7.05 (d, 5'-H, J_o = 8.5 Hz); 7.54 (d, 2'-H, J_m = 2.0 Hz); 7.73 (m, 6'-H, J_o = 9.0 Hz).

$C_{24}H_{22}O_{11}$ (486.4) Ber. C 59.26 H 4.56 3COCH₃ 26.54 Gef. C 59.65 H 4.71 COCH₃ 26.25
[431/73]