

ÜBER DIE FLAVONOIDE VON EUPATORIUM-ARTEN II<sup>1)</sup>

SYNTHESE VON EUPATILIN, EUPATORETIN, EUPATIN UND EUPALITIN

H.Wagner, G.Flores, L.Hörhammer, L.Farkas und J.Strelisky

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München  
und Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ung.Akademie der Wissenschaften  
der Technischen Universität Budapest

(Received in Germany 3 February 1971; received in UK for publication 22 March 1971)

Aus den Stengeln, Blättern und Blüten von *Eupatorium semiserratum* D.C. isolierten Kupchan und Mitarbeiter<sup>2)3)4)</sup> fünf Flavone mit cytotoxischer Wirksamkeit gegen Nasopharynx-Carcinom.

Für die erste Verbindung, Eupatorin, wurde die Struktur 5,3'-Dihydroxy-6,7,4'-trimethoxy-flavon aufgestellt<sup>2)</sup>. Sie ist in der Zwischenzeit in unserem Arbeitskreis<sup>1)</sup> durch die Synthese bewiesen worden.

Für ein weiteres Flavon, Eupatilin, vom Schmp. 234 - 236<sup>0</sup> wurde durch Elementaranalyse, UV- und NMR-Spektroskopie, Alkaliabbau und Darstellung von Derivaten die Struktur 5,7-Dihydroxy-6,3',4'-trimethoxy-flavon (1a)<sup>4)</sup> ermittelt.

Für die Flavone Eupatoretin vom Schmp. 146 - 148<sup>0</sup> und Eupatin vom Schmp. 243 - 245<sup>0</sup> ergab die Konstitutionsaufklärung die Strukturen 3,3'-Dihydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-flavon (2a) und 3,5,3'-Trihydroxy-6,7,4'-trimethoxy-flavon (2b)<sup>3)</sup>.

Von einer anderen *Eupatorium*-Art, von *Eupatorium ligustrinum* D.C. isolierte eine mexikanische Arbeitsgruppe<sup>5)</sup> zwei weitere Flavone in Form ihrer Glykoside. Dem Eupalitin (3b) vom Schmp. = 289 - 292<sup>0</sup> und Eupatolitin vom Schmp. 285 - 287<sup>0</sup> kommen die Strukturen 3,5,4'-Trihydroxy-6,7-dimethoxy-flavon und 3,5,3',4'-Tetrahydroxy-6,7-dimethoxy-flavon zu.

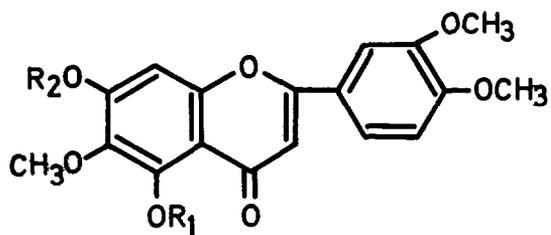
Zum endgültigen Strukturbeweis synthetisierten wir Eupatilin (1a) in folgender Weise: 4-Benzoyloxy-5,6-dimethoxy-2-hydroxy-acetophenon<sup>6)</sup> wurde mit Veratrumaldehyd zum 2'-Hydroxy-4'-benzyloxy-3,4,5',6'-tetramethoxy-chalkon kon-

densiert. Hieraus erhielten wir durch Oxydation mit Selendioxyd<sup>7)8)</sup> 7-Benzyl-oxy-5,6,3',4'-tetramethoxyflavon (1b), durch katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle/Wasserstoff 7-Hydroxy-5,6,3',4'-tetramethoxy-flavon (1c) und hieraus durch partielle Entmethylierung mit Aluminiumchlorid in Äther das (1a) in Form gelblicher Blättchen vom Schmp. = 234 - 236° (Lit.<sup>3)</sup> Schmp. = 234 - 236°). Der Vergleich mit dem isolierten Flavon zeigte in allen angegebenen Daten völlige Übereinstimmung. Der Schmelzpunkt des synth.Diacetates (1d) lag entgegen der Literaturangabe<sup>4)</sup> (Schmp. = 220 - 221°) bei 165 - 167°.

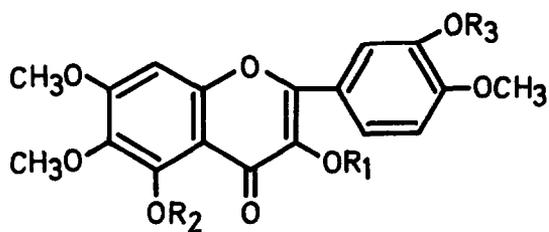
Zur Synthese von Eupatoretin (2a) und Eupatin (2b) wurde 2-Hydroxy-4,5,6-Trimethoxyacetophenon<sup>9)</sup> und Isovanillin in 50%iger KOH zum 2',3'-Dihydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxy-chalkon kondensiert. Dieses ließ sich durch Algar-Flynn<sup>10)</sup> und Oyamada<sup>11)</sup>-Oxydation mit Wasserstoffsuperoxid in alkoholischer Lösung in 3,3'-Dihydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-flavon (2a) überführen. Ein Vergleich mit natürlichem Eupatoretin ergab Übereinstimmung in den UV-, NMR-spektroskopischen und chromatographischen Daten.

Abweichungen ergaben sich bei den Schmelzpunkten von synth. und natürlichem Eupatoretin (synth. 162 - 164°, natürl.<sup>3)</sup> 146 - 148°), sowie dem Eupatoretin-diacetat (synth. 150 - 151°, natürl.<sup>3)</sup> 145 - 147°). Partielle Entmethylierung des Eupatoretins (2a) mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol (48 Stdn. bei Raumtemperatur) lieferte 3,5,3'-Trihydroxy-6,7,4'-trimethoxy-flavon (2b) vom Schmp. 242 - 243° (Lit.<sup>3)</sup> Schmp. 243 - 245°). Auch der Schmelzpunkt des synth. Eupatintriacetates (Schmp. 219 - 221°) (2d) und sein NMR-Spektrum stimmten mit den Daten des natürlichen Produktes überein.

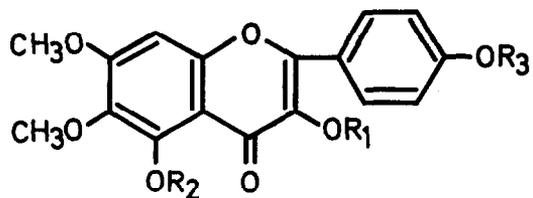
Zur Synthese des Eupalitins (3b) oxydierten wir 2'-Hydroxy-4',5',6'-trimethoxy-4-benzyl-oxychalkon<sup>12)</sup> nach der HFO-Methode zum 5,6,7-Trimethoxy-4'-benzyl-oxy-3-hydroxy-flavon (3a). Durch partielle Entmethylierung und Entbenzylierung mit Essigsäure und Salzsäure in einem Schritt erhielten wir das 3,5,4'-Trihydroxy-6,7-dimethoxy-flavon (3b) vom Schmp. 291 - 292°. Das natürliche



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1 a	H	H
b	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph
c	CH <sub>3</sub>	H
d	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
2 a	H	CH <sub>3</sub>	H
b	H	H	H
c	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
d	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
3 a	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph
b	H	H	H
c	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>

Eupalitin schmilzt bei 289 - 292°<sup>5)</sup>. Das synthetische und natürliche Eupatilin-triacetat (3c) schmilzt bei 209 - 211°. Die Synthese des Eupatolitins ist noch im Gange.

Die ausführliche Mitteilung über diese Synthesen wird demnächst in den Chem.Ber. veröffentlicht.

Herrn Prof.Kupchan (Madison) danken wir für die freundliche Übersendung der Testsubstanzen.

#### Literatur

- 1) I.Mitteilung: L.Farkas, J.Strelisky und B.Vermes, Chem.Ber. 102, 112 (1969)
- 2) S.M.Kupchan, J.R.Knox und M.S.Udayamurthy, J.Pharmac.Sci. 54, 929 (1965)
- 3) S.M.Kupchan, C.W.Sigel, J.R.Knox und M.S.Udayamurthy, J.Org.Chem. 34, 1460 (1969)
- 4) S.M.Kupchan, C.W.Sigel, R.J.Hemingway, J.R.Knox und M.S.Udayamurthy, Tetrahedron 25, 1603 (1969)
- 5) L.Quijano, F.Malanco und Tirso Rios, Tetrahedron 26, 2851 (1970)
- 6) L.Farkas und J.Strelisky, Tetrahedron Letters 2, 187 (1970)
- 7) H.S.Mahal und K.Venkataraman, J.chem.Soc. 1936, 569
- 8) G.Bargellini und G.B.Marini-Bettolo, Gazz.chim.ital. 70, 170 (1940)
- 9) V.D.Nageswara Sasti und T.R.Seshadri, Proc.Ind.Acad.Sci. 23A, 262 (1946)
- 10) J.Algar und J.P.Flynn, Proc.Roy,Irish Acad. 42B, I (1934)
- 11) T.Oyamada, Bull.Chem.Soc.Japan 10, 182 (1935)
- 12) L.Farkas, B.Vermes, M.Nogradi, Chem.Ber. 99, 3222 (1966)