

SYNTHESE NEUER FLAVONOL-DIMETHYLÄTHER DER QUERCETAGETIN-, GOSSYPETIN-,
HERBACETIN- UND 6-HYDROXY-KÄMPFEROL-REIHE. STRUKTURBEWEIS FÜR FLAVONOLE
AUS PARTHENIUM-, LARREA-, SPINACIA- UND BETULA-ARTEN

Hildebert Wagner und Ingrid Maurer

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München

und

Lorand Farkas und J. Strelisky

Alkaloid-Forschungsgruppe der Technischen Universität Budapest

(Received in Germany 27 October 1975; received in UK for publication 20 November 1975)

In den letzten Jahren wurden aus Parthenium-, Larrea-, Spinacia- und Betula-Arten neue Polyhydroxy-Flavonolmethyläther mit einem 5,6,7- oder 5,7,8-Substitutionsmuster isoliert. Sie entstammen der Quercetagetin-, Gossypetin-, Herbacetin- und 6-Hydroxy-Kämpferol-Reihe. Da Methyläther dieser Reihe bisher synthetisch schwer zugänglich waren, haben wir diese durch eine modifizierte¹⁾ Allan-Robinson-²⁾ (AR) bzw. Algar-Flynn-Oyamada- (AFO) Methode³⁾ und unter Einsatz der präparativen DC-Chromatographie rein dargestellt.

1. Quercetagetin-3,3'-dimethyläther (1) (Smp. = 242-244⁰) aus 2,4,5-Trihydroxy-6, ω -dimethoxy-acetophenon⁴⁾ und 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäureanhydrid nach einer modifizierten AR-Methode. Aus dem Reaktionsgemisch wurde durch präparative DC das 3,3'-Dimethyl-4'-benzyloxy-quercetagetin (Smp. = 161-163⁰) und hieraus durch katalytische Hydrierung 1 erhalten. UV (Methanol) $\lambda_{\max}(\log \xi)$: 350 (4.344), 280 sh, 265 sh, 246 (4.434), 223 (4.489). Smp. des Tetraacetates von 1: 190-192⁰.

2. Quercetagetin-3,7-dimethyläther (2) (Smp. = 230-232⁰) aus 2,5-Dihydroxy-4,6, ω -trimethoxy-acetophenon⁵⁾ und 3,4-Dibenzyloxy-benzoesäureanhydrid nach der modifizierten AR-Methode. Das aus dem Reaktionsgemisch durch präparative DC erhaltene 3',4'-Dibenzyloxy-3,7-dimethoxy-5,6-dihydroxy-flavon (Smp. = 183-184⁰) lieferte nach Entbenzylierung mit konz. Salzsäure/Eisessig 2. UV (Methanol) $\lambda_{\max}(\log \xi)$: 351 (4.337), 280 (4.184), 258 (4.174), 239 (4.174). Smp. des Tetraacetates von 2: 202-203⁰.

3. Quercetagetin-3',7-dimethyläther (3) (Smp. = 266-268⁰) aus 2-Hydroxy-5-benzyloxy-4,6-dimethoxy-acetophenon⁶⁾ und Vanillin. Das erhaltene 2',4'-Dihydroxy-3,4',6'-trimethoxy-5'-benzyloxy-chalkon wurde nach einer modifizierten AFO-Oxydation zum 3,4'-Dihydroxy-3',5,7-trimethoxy-6-benzyloxy-flavon (Smp. = 195⁰) zyklisiert und durch katalytische Hydrierung und selektive Entmethylierung der C₅-Methoxy-Gruppe mit Salzsäure/Eisessig in 3 umgewandelt. UV (Methanol) $\lambda_{\max}(\log \xi)$: 358 (4.391), 275 sh, 258 (4.271), 240 (4.279). Smp. des Tetraacetates von 3: 221-223⁰.

4. Quercetageretin-3,4'-dimethyläther (4) (Smp. = 226-228⁰) aus 2,4,5-Trihydroxy-6, ω -dimethoxy-acetophenon⁴⁾ und 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäureanhydrid nach einer modifizierten AR-Methode. Katalytische Hydrierung des 3'-Benzyloxy-3,4'-dimethoxy-5,6,7-trihydroxyflavons (Smp. = 157-158⁰) lieferte 4. UV (Methanol) λ_{\max} (log ϵ): 348 (4.373), 278 (4.242), 250 (4.220). Smp. des Tetraacetates von 4: 168-170⁰.

Mit der Synthese von 1, 2, 3 und 4 sind einschließlich der schon früher synthetisierten Quercetageretin-dimethyläther Axillarin (3,6-OMe) (Smp. = 207-208⁰), Eupatolitin (6,7-OMe) (Smp. = 285-287⁰) und Spinacetin (3',6-OMe) (Smp. = 228-232⁰) alle bisher beschriebenen Isomeren dieser Reihe dargestellt.

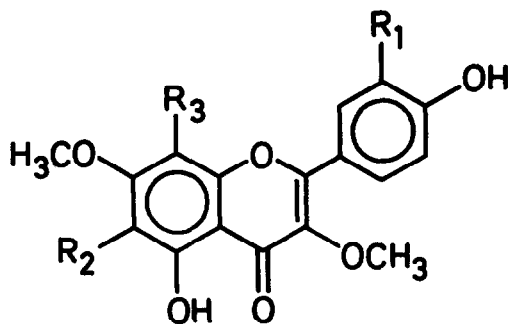
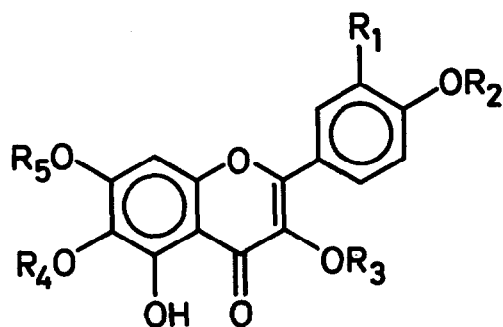
5. 6-Hydroxy-kämpferol-3,7-dimethyläther (6) (Smp. = 230-232⁰) aus 2,5-Dihydroxy-4,6, ω -trimethoxy-acetophenon⁵⁾ und p-Benzyloxy-benzoesäureanhydrid nach einer modifizierten AR-Methode. Aus dem Reaktionsgemisch wurde durch präparative DC das 3,5,7-Trimethoxy-4'-benzyloxy-6-hydroxyflavon (Smp. = 133⁰) gewonnen, das nach Entbenzylierung und partieller Entmethylierung 6 lieferte. UV (Methanol) λ_{\max} (log ϵ): 340 (4.378), 281 (4.294), 235 sh, 215 (4.477). Smp. des Triacetates von 6: 212-214⁰.

6. 6-Hydroxy-kämpferol-6,4'-dimethyläther (5) (Smp. = 222-224⁰) aus 4-Benzyloxy-2-hydroxy-5,6-dimethoxy-acetophenon⁷⁾ und Anisaldehyd. Das erhaltene 2'-Hydroxy-4,5',6'-trimethoxy-4'-benzyloxy-chalkon wurde durch modifizierte AFO-Oxydation zum 4',5,6-Trimethoxy-7-benzyloxy-3-hydroxyflavon (Smp. = 171-173⁰) zyklisiert und durch katalytische Hydrierung sowie selektive Entmethylierung der C₅-Methoxygruppe mit konz. Salzsäure/Eisessig in 5 übergeführt. UV (Äthanol) λ_{\max} (log ϵ): 364 (4.315), 340 sh, 270 (4.255), 255 (4.206). Smp. des Triacetates von 5: 208-211⁰. Smp. des 3-Methyläthers von 5: 157-159⁰ (Lit.⁸⁾ Smp. = 157-160⁰.

7. 8-Hydroxy-kämpferol-3,7-dimethyläther (Herbacetin-3,7-dimethyläther) (7) (Smp. = 268-269⁰) Isomerprodukt von 6 aus der Synthese von 6 als Nebenprodukt. UV (Methanol) λ_{\max} (log ϵ): 327 (4.070), 305 (4.115), 278 (4.185), 223 (4.157).

8. Gossypetin-3,7-dimethyläther (8) (Smp. = 258-260⁰) (Lit.⁹⁾ Smp. = 245-246⁰) Isomerprodukt von 2 aus der Synthese von 2 als Nebenprodukt. UV (Methanol) λ_{\max} (log ϵ): 380 sh, 342 (4.149), 303 sh, 278 (4.303), 260 sh.

Alle synthetisierten Verbindungen wurden durch UV-, IR-, NMR- und CH-Analyse in ihrer Struktur bestätigt.



- $\underline{1}$: $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}$
 $\underline{2}$: $R_3 = R_5 = \text{CH}_3$; $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = R_4 = \text{H}$
 $\underline{3}$: $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_5 = \text{CH}_3$; $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$
 $\underline{4}$: $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$; $R_1 = \text{OH}$; $R_4 = R_5 = \text{H}$
 $\underline{5}$: $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$; $R_1 = R_3 = R_5 = \text{H}$

- $\underline{6}$: $R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \text{OH}$
 $\underline{7}$: $R_1 = R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OH}$
 $\underline{8}$: $R_1 = R_3 = \text{OH}$; $R_2 = \text{H}$

Vergleiche mit isolierten Flavonverbindungen

- a) Aus Parthenium tomentosum L. und P. hysterophorus L. ist von Mabry und Mitarb.¹⁰⁾ ein neuer Flavonoldimethyläther, Tomentin, isoliert und hierfür die Struktur eines Quercetagenin-3,3'-dimethyläthers aufgestellt worden. Die von Mabry¹¹⁾ durchgeführten Vergleiche zeigen aber, daß sehr wahrscheinlich der Quercetagenin-3,7-dimethyläther vorliegt.
- b) Für einen zweiten von Mabry und Mitarb.¹²⁾ aus Parthenium hysterophorus L. isolierten, bisher nicht beschriebenen Flavonoldimethyläther ist die Struktur eines 6-Hydroxy-3,7-dimethylkämpferols vorgeschlagen worden. Ein Vergleich mit synth. $\underline{6}$ bestätigte die aufgestellte Struktur.
- c) Das zuerst aus Betula ermani Cham.¹³⁾ und später auch aus verschiedenen anderen Betula- sowie Alnus-Arten¹⁴⁾ isolierte Betuletol erwies sich im Mischschmelzpunkt und in allen anderen Daten mit unserem synth. 6-Hydroxy-kämpferol-6,4'-dimethyläther ($\underline{5}$) identisch.
- d) Aus Larrea tridentata Cav. ist von Mabry und Mitarb.¹⁵⁾ ein neuer Flavonoldimethyläther isoliert und als Herbacetin-3,7-dimethyläther aufgeklärt worden. Der Schmelzpunkt ist dort mit 247-248° angegeben. Die uns zur Verfügung gestellte Verbindung besaß entgegen der Literaturangabe einen Smp. von 267-268° und erwies sich auch in allen anderen Daten mit synth. 8-Hydroxy-3,7-dimethyläther ($\underline{7}$) identisch.

- e) Aus Spinacia oleracea L. sind von Kita¹⁶⁾ eine Reihe von Flavonolmethyläthern isoliert worden. Bei einer Verbindung sollte es sich laut Massen- und NMR-Spektrum um den bisher noch nicht bekannten Quercetagenin-3,4'-dimethyläther handeln. Die Analyse ergab aber, daß tatsächlich das O-Glucuronid eines Flavonoldimethyläthers vorgelegen hatte. Das Aglykon hatte einen Smp. von 205-207⁰ und war nicht mit synth. 4, sondern mit Axllarin identisch.

Danksagung: Wir danken Herrn Prof. Mabry (Austin) für die Übersendung von Testverbindungen und die Durchführung von DC- und UV-Vergleichen. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Bad Godesberg) haben wir für Sachbeihilfen zu danken.

Literatur:

- 1) R. Kuhn und I. Löw, Chem. Ber. 77, 196 (1944)
- 2) J. Allan und R. Robinson, J. Chem. Soc. (London) 125, 2192 (1924)
- 3) L. Farkas, L. Hörhammer, H. Wagner, H. Rösler, R. Gurniak, Chem. Ber. 97, 610 (1964)
- 4) B. F. Anderson, L.H. Briggs, T. Cebalo und M.A. Trotman, J. Chem. Soc. (London) 1026 (1964)
- 5) L. R. Row und T.R. Seshadri, Proc. Ind. Acad. Sci. 23A, 23 (1946) und K. Y. Sim, J. Chem. Soc. (C), 976 (1967)
- 6) M.G. Stout, H. Reich und M. N. Huffman, J. Pharm. Sci. 53, 192 (1964)
- 7) L. Farkas und J. Strelisky, Tetrahedron Letters 187 (1970)
- 8) M. Goudard und J. Chopin, C. R. Acad. Sc. Paris, 278, Serie C, 423 (1974)
- 9) N. K. Anand, S. R. Gupta, A. C. Jain, S. K. Mathur, K. S. Pankajamani und T. R. Seshadri, J. Sci. Ind. Res. (India) 21B, 322 (1962)
- 10) E. Rodriguez, N.J. Carman, P. Chavez und T.J. Mabry, Phytochemistry 11, 1507 (1972)
- 11) M. C. Shen, M.S. Thesis, University of Texas at Austin (1974)
- 12) Privatmitteilung von Prof. Mabry, University of Texas at Austin
- 13) E. Wollenweber und Ph. Lebreton, Biochimie 53, 935 (1971)
- 14) E. Wollenweber, Biochemical Systematics and Ecology 3, 47 (1975)
- 15) M. Sakakibara, B. N. Timmermann, N. Nakatani, H. Waldrum und J. Mabry, Phytochemistry 14, 849 (1975)
- 16) N. Kita, Dissertation, München (1974) und Privatmitteilung Prof. Rembold, Max-Planck-Institut für Biochemie