

SYNTHESE VON POLYHYDROXY-FLAVONOLMETHYLÄTERN MIT POTENTIELLER CYTOTOXISCHER WIRKSAMKEIT—I

SYNTHESE VON QUERCETAGETIN- UND GOSSYPETIN-DIMETHYLÄTERN ZUM STRUKTURBEWEIS NEUER FLAVONOLE AUS PARTHENIUM-, CHRYSOSPLENIUM-, LARREA- UND SPINACIA-ARTEN

H. WAGNER und I. MAURER

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München, D-8000 München 2, Karlstrasse 29, Deutschland

und

L. FARKAS und J. STREJISKY

Alkaloidforschungsgruppe der Technischen Universität Budapest, Hungary

(Received in Germany 14 September 1976; Received in the UK for publication 12 January 1977)

Zusammenfassung—Durch eine modifizierte Allan-Robinson-Methode und Verwendung der präparativen DC wurden die 3,3', 3,7- und 3,4'-Dimethyläther von Quercetagenin und der hierzu isomere Gossypetin-3,7-dimethyläther synthetisch dargestellt. Der Quercetagenin-3,7-dimethyläther wurde nach einer modifizierten Algar-Flynn-Oyamada-Reaktion synthetisiert. Durch Vergleich mit kürzlich isolierten Flavonolen aus Parthenium-, Chrysosplenium-, Larrea- und Spinacia-Arten wurden einige Verbindungen in ihrer Struktur bestätigt, andere als unrichtig festgestellt. Das Spinatin aus *Spinacia oleracea* L. hat nicht die Struktur eines 3,4'-Dimethyl-Quercetagenins, sondern ist das bisher nicht bekannte 3,6-Dimethyl-Quercetagenin-4'-O-glucuronid. Die synthetisierten Flavonole gehören in die Reihe von Substitutionstypen, für die eine cytotoxische Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

Abstract—By a modified Allan-Robinson reaction and using the preparative TLC, the 3,3', 3,7- and 3,4'-dimethylethers of quercetagenin and the isomeric gossypetin-3,7-dimethylether have been synthesized. The quercetagenin-3,7-dimethylether was prepared via a modified Algar-Flynn-Oyamada-reaction. By comparison with some new flavonols, recently isolated from Parthenium-, Chrysosplenium-, Larrea- and Spinacia species, some of their structures could be confirmed, others as incorrect distinguished. Spinatin of *Spinacia oleracea* L. has not the structure 3,4'-dimethyl-quercetagenin, but is the hitherto not described 3,6-dimethyl-quercetagenin-4'-O-glucuronide. The synthesized flavonols belong to the group of substitution types which have been described as cytotoxic active compounds.

(a) Synthetisches 3,3'- und 3,7-Dimethyl-quercetagenin (2, 4)—(Struktur von Tomentin aus Parthenium-Arten)

Zur Synthese des Tomentins, für das vor allem auf Grund von spektroskopischen Untersuchungen die Struktur eines Quercetagenin-3,3'-dimethyläthers angenommen worden war,¹ wählten wir die von Kuhn und Löw modifizierte Allan-Robinson-Methode. Wir kondensierten 2,4,5-Trihydroxy- ω ,6-dimethoxy-acetophenon² mit 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäureanhydrid und erhielten aus dem Reaktionsgemisch durch präparative DC das 3,3'-Dimethoxy-4'-benzyloxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (1) und hieraus durch katalytische Hydrierung das 3,3'-Dimethyl-quercetagenin (2). Der Schmp. der synthetischen Verbindung (242–244°) lag 28–29° höher als in der Literatur¹ angegeben (Schmp. 214–215°). Auch die NMR- und UV-Spektren waren verschieden. Bei der Überprüfung der UV-Verschiebungsspektren stellte sich heraus, dass die Bande I von natürlichem Tomentin auf AlCl_3 -Zusatz nahezu um 40 nm stärker bathochrom verschoben wurde als die der synthetischen Verbindung. Die anschließende Zugabe von HCl bewirkte eine hypsochrome Verschiebung von 50 nm. Dieses Verhalten und die bathochrome Verschiebung der Bande I durch Natriumacetat/Borsäure um 13 nm sprach für eine o-Dihydroxygruppierung im B-Ring. Nachdem Bande II durch Natriumacetat nicht verschoben wurde, sollte eine C—OCH₃-Substitution vorliegen. Daher

wurde als neue Struktur für das Tomentin ein 3,7-Dimethylquercetagenin vorgeschlagen.³

Zur Darstellung dieses mit 2 isomeren Dimethyläthers (4) kondensierten wir 2,5-Dihydroxy- ω ,4,6-trimethoxy-acetophenon⁴ mit 3,4-Dibenzyloxy-benzoesäureanhydrid in analoger Weise wie bei der Synthese von 2. Zur Reinigung und Abtrennung von Nebenprodukten wurde das Reaktionsgemisch acetyliert und durch präparative Kieselgel-DC im System Toluol/Äthylacetat 5:4 weiter aufgetrennt. Die eluierte Hauptzone bei $R_f = 0.58$ lieferte bei der schonenden Hydrolyse das 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzyloxy-5,6-dihydroxy-flavon (3) und nach Entbenzylierung mit einem Salzsäure/Eisessig-Gemisch direkt den Quercetagenin-3,7-dimethyläther (4). Diese Verbindung war in allen physikalischen Daten mit dem natürlichen Tomentin identisch.⁴ In der Zwischenzeit ist der gleiche Dimethyläther auch aus Chrysosplenium-Arten isoliert worden.⁵

(b) Synthetisches 3,7-Dimethyl-gossypetin (12) und 3',7-Dimethyl-quercetagenin (7)

Bei der Darstellung von 3 konnte aus dem Reaktionsgemisch chromatographisch ein zweites Acetat von niedrigerem R_f -Wert ($R_f = 0.53$) erhalten werden. Die Verbindung ergab bei der Hydrolyse das 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzyloxy-5,8-dihydroxy-flavon (11) und nach Entbenzylierung analog den Gossypetin-3,7-dimethyl-

äther (12). Zum Zeitpunkt der Synthese war diese Verbindung als Naturstoff noch nicht bekannt. In der Zwischenzeit ist dieses Flavonol aber aus *Larrea tridentata* Cav. isoliert worden.⁹ Sämtliche Daten stimmen mit denen der synthetischen Verbindung überein.

Zur Synthese des bisher in der Natur noch nicht aufgefundenen 3',7-Dimethyl-quercetagetins (7) kondensierten wir 2-Hydroxy-5-benzyloxy-4,6-dimethoxy-acetophenon⁸ mit Vanillin zum 2',4-Dihydroxy-3,4',6'-trimethoxy-5'-benzyloxychalkon und oxydierten dieses nach einer modifizierten Algar-Flynn-Oyamada-Reaktion zum 3,4'-Dihydroxy-3',5,7-trimethoxy-6-benzyloxy-flavon (5). Katalytische Hydrierung führte zu 6 und Entmethylierung mit Salzsäure/Eisessig zum 3',7-Dimethyl-quercetagetin (7).

(c) *Synthetisches 3,4'-Dimethyl-quercetagetin (9) – Struktur von Spinatin aus Spinacia oleracea L.*

Zum Strukturbeweis des Spinatins aus *Spinacia oleracea* L., für das von Kita⁹ auf Grund der NMR- und Massenspektren die Konstitution eines Quercetagetins - 3,4'-dimethyläthers abgeleitet worden war, synthetisierten wir die Verbindung durch modifizierte Allan-Robinson-Kondensation von 2,4,5-Trihydroxy- ω ,6-dimethoxy-acetophenon² mit 3-Benzyl-isovanillinsäureanhydrid. Wir erhielten unter gleichzeitiger Entmethylierung am C₅ das 3,4'-Dimethoxy-3'-benzyloxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (8) und durch anschliessendes Erhitzen mit einem Salzsäure-Eisessig-Gemisch die ge-

wünschte Verbindung 9. Da bereits der Schmelzpunkt der synthetischen Verbindung (226–228°) von dem der natürlichen (159°) stark abwich, nahmen wir eine Überprüfung der Struktur der natürlichen Verbindung vor.[†]

Da die Verbindung eine optische Aktivität besass, bestand Verdacht auf das Vorliegen eines Glykosides. Wir permethylierten die Verbindung und nahmen das Massenspektrum auf. Der Molekülpeak von M⁺ 620 (rel. Int. 8%) bestätigte die Vermutung der Glykosidnatur. Die beobachtete Abspaltung von M-32 und die Peaks bei m/e 201, 169, 142/141 und 101 sprachen für das Vorliegen eines Glucuron- bzw. Galacturonsäuremethylesters. Der permethylierte Aglykonpeak von m/e 388 (100%) und die Abspaltung von 15 ME unter Bildung eines starken Peaks bei m/e 373 (90%) wiesen auf ein Flavon mit C₆- oder C₈-Methoxyl-Substitution hin.¹⁰ Das gleiche Verhalten zeigte auch das vollacetylierte Aglykon.

Die Hydrolyse lieferte ein Aglykon vom Schmp. = 205–207°. Das Aglykon und dessen Acetat (Schmp. = 159–161°) stimmten in allen spektroskopischen und chemischen Daten mit dem bereits bekannten Axillarin,¹¹ einem Quercetagetin-3,6-dimethyläther (10) überein. Daneben war chromatographisch eindeutig Glucuronsäure nachzuweisen.

Die UV-Verschiebungsspektren des Spinatins nach Natriumacetat- bzw. Natriumacetat/Borsäure- und AlCl₃-Zugabe und die schwache Intensität des Molekülpeaks des permethylierten Glucuronids (8%) im Vergleich zum Aglykonpeak (100%) waren mit einer Glykosidierung am C₈-OH in Einklang.¹² Demnach handelt es sich bei der neuen Verbindung aus *Spinacia oleracea* L. um das bisher nicht bekannte 3,6-Dimethyl-quercetagetin-4'-O-glucuronid. Wir schlagen deshalb für dieses neue Glykosid den Trivialnamen "Spinatosid" vor.

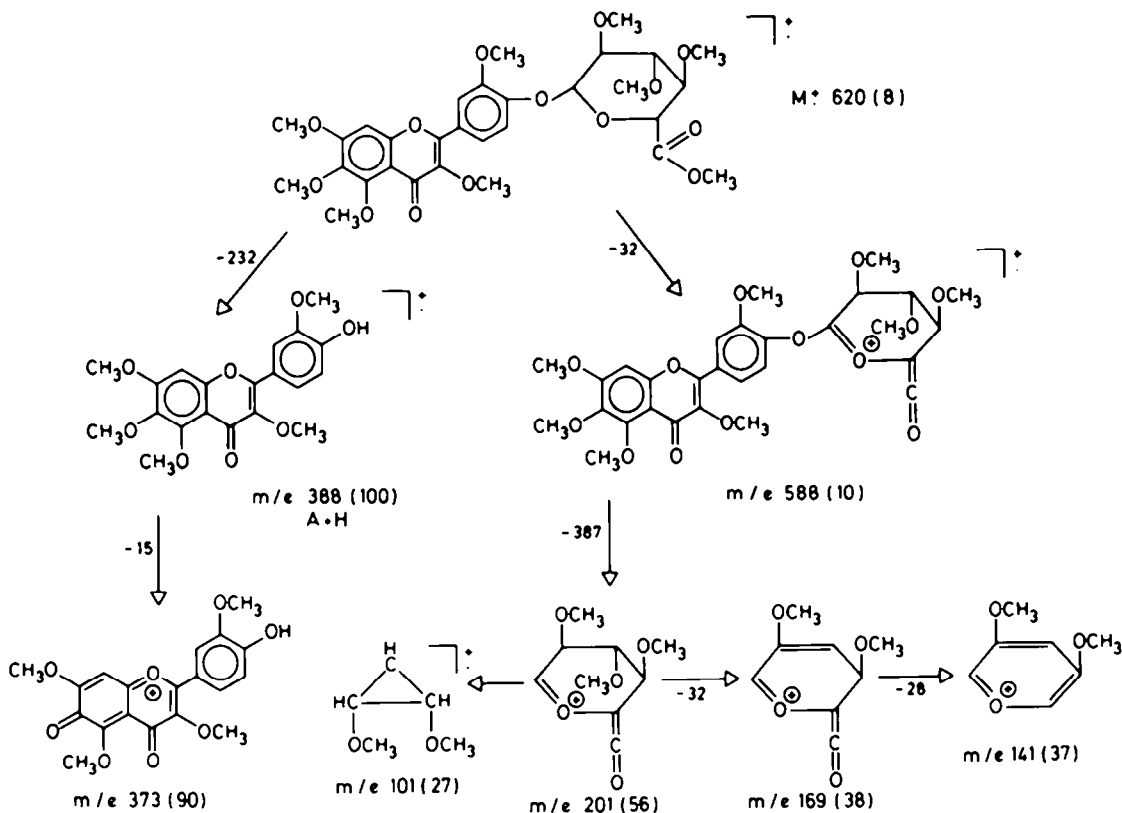
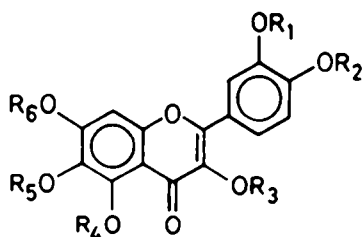
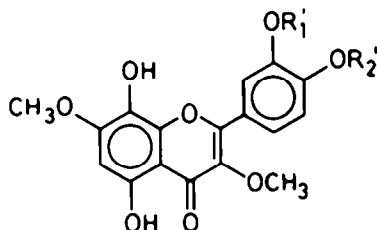


Abb. 1. MS-Fragmentierung von Spinatosidpermethyläther.

[†]Wir danken Herrn Prof. Rembold (Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried) für das uns zur Verfügung gestellte "Spinatin".



1. $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{Benzyl-}$, $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$
 2. $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$
 3. $R_3 = R_6 = \text{CH}_3$, $R_1 = R_2 = \text{Benzyl-}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$
 4. $R_3 = R_6 = \text{CH}_3$, $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}$
 5. $R_1 = R_4 = R_6 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{Benzyl-}$, $R_3 = R_5 = \text{H}$
 6. $R_1 = R_4 = R_6 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = R_5 = \text{H}$
 7. $R_1 = R_6 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$
 8. $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_1 = \text{Benzyl-}$, $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$
 9. $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_1 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$
 10. $R_3 = R_5 = \text{CH}_3$, $R_1 = R_2 = R_4 = R_6 = \text{H}$



11. $R_1 = R_2 = \text{Benzyl-}$
 12. $R_1 = R_2 = \text{H}$

Abb. 2.

Die beschriebenen Syntheseverfahren eröffnen mit den schon früher durchgeführten Synthesen von Eupalitin, Eupatolitin, Eupatoretin und Eupatin¹³ eine rationelle Darstellung von Polyhydroxyflavonolmethyläthern mit potentieller cytotoxischer Wirksamkeit. Die meisten der bisher cytotoxisch wirksamen Flavonoide sind Methyläther der Quercetagenin- oder Quercetin-Reihe.¹⁴

EXPERIMENTELLES

Die UV-Spektren wurden mit dem Spektralphotometer Beckman DK-2A, die NMR-Spektren mit dem Varian A-60A Spektrometer mit TMS als int. Standard aufgenommen. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Mikroskopheiztisch nach Kofler gemessen und sind unkorrigiert. Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-Fertigplatten F₂₅₄ (Merck) sowie mit Polyamid zur DS-Chromatographie (Macherey, Nagel u. Co) gestrichene Platten verwendet. Die präparative DC wurde auf mit Kieselgel GF₂₅₄ (Merck) selbst hergestellten Platten durchgeführt.

Synthese von Quercetagenin-3,3'-dimethyläther (2)

3,3'-Dimethoxy-4'-benzyloxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (1). 0,22 g 2,4,5-Trihydroxy-ω,6-dimethoxy-acetophenon⁷ und 2,088 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäureanhydrid wurden mit 1 ml frisch dest. Triäthylamin gut verrieben und 1 h bei 130–140°C im Ölbad unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wurden 5 ml Äthanol und 1,5 ml 60% ige Kalilauge zugegeben und 1,2 h auf dem Wasserbad unter Rückfluss erwärmt. Dann wurde das Äthanol abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit verd. Salzsäure bis pH 3 angesäuert, wobei sich ein Flavongemisch und überschüssige 4-Benzyl-vanillinsäure abschied. Die Reinigung und Abtrennung von Säure erfolgte über das Acetat. Nach der sauren Hydrolyse und präparativer DC auf Kieselgel mit

Benzol/Äthylacetat/Methanol/Eisessig 20:10:5:1 erhielten wir das kristalline Flavon, das aus Äthanol umkristallisiert wurde. Schmp. = 161–163°. Ausb. 45 mg (10%); C₂₄H₂₀O₈ (436,42); DC: Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36:9:5 Rf 0,49 Kieselgel, Benzol/Äthylacetat/Methanol/Eisessig 20:10:5:1 Rf 0,69. NMR ((CD₃)₂SO) δ ppm = 3,80, 3,87 s (2 OCH₃); 5,23 s (OCH₂-); 6,62 s (H-8); 7,35–7,55 m (C₆H₅-).

3,3'-Dimethoxy-4'-5,6,7-tetrahydroxy-flavon (2). 60 mg 3,3'-Dimethoxy-4'-benzyloxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (1) wurden in 25 ml Äthanol p.a. gelöst, mit einer Spatelspitze Palladium-Aktivkohle (10%) und 3 Tropfen Eisessig versetzt und 6 h unter Wasserstoffatmosphäre bei Zimmertemp. gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators, Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vac. wurde aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. = 242–244°; Ausb. 40 mg (85%); C₂₇H₂₄O₈ (436,30) Ber. C, 58,96; H, 4,07; Gef. C, 58,70; H, 4,30; UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) 223 nm (4,489), 246 (4,434), 265 sh, 280 sh, 350 (4,344) (MeOH/NaAcetat) 285 sh, 308 (4,133), 392 (4,350) (MeOH/AlCl₃) 213 (4,485) 238 sh, 255 sh, 280 sh, 301 (4,319), 395 (4,485); DC: Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36:9:5 Rf 0,41; Kieselgel, Benzol/Äthylacetat/Methanol/Eisessig 20:10:5:1 Rf 0,40; Polyamid, Methanol Rf 0,39; NMR ((CD₃)₂SO) δ (ppm) = 3,84, 3,90 s (2 OCH₃); 6,61 s (H-8); 7,00 d (H-5'; J = 9 Hz); 7,50–7,70 m (H-2', 6'; J = 9 Hz); 9,90 s (br.) (OH-4', 6,7); 12,60 s (br.) (OH-5').

3,3'-Dimethoxy-4'-5,6,7-tetraacetoxy-flavon. 3,3'-Dimethoxy-4'-5,6,7-tetrahydroxy-flavon (2) wurde in üblicher Weise mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert. Farblose Nadeln aus Äthanol/Chloroform vom Schmp. = 190–192°; C₃₁H₂₂O₁₂ (514,45) Ber. C, 58,37; H, 4,31; Gef. C, 58,10; H, 4,28; UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) 245 nm (4,371), 325 (4,236); DC: Kieselgel, Toluol/Äthylacetat 5:4 Rf 0,47; NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,35 s (3 OCOCH₃); 2,48 s (OCOCH₃-5); 3,85, 3,94 s (2 OCH₃); 7,20 d (H-5'; J = 9 Hz); 7,46 s (H-8); 7,60–7,80 m (H-2', 6'; J = 9 Hz).

Synthese von Quercetagenin-3,7-dimethyläther (4)

3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzyloxy-5,6-dihydroxy-flavon (3). 0,3 g 2,5-Dihydroxy-ω,4,6-trimethoxy-acetophenon⁸ und 2,5 g 3,4-Dibenzyloxy-benzoesäureanhydrid wurden zusammen mit 1,5 ml frisch destilliertem Triäthylamin 2 h unter Rückfluss bei 130–140°C im Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 7,5 ml Äthanol und 2,25 ml 60% ige Kalilauge zugegeben und 1/2 h unter Rückfluss auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Abdestillieren des Äthanolis i. Vak. und Lösen in Wasser wurde mit verd. Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt, neutral gewaschen und mit Äthylacetat in der Siedehitze gelöst. Nach dem Abkühlen konnte die Hauptmenge der auskristallisierten 3,4-Dibenzyloxy-benzoesäure abfiltriert werden. Die Mutterlauge enthielt ein Gemisch von Flavonen, die über die Acetate gereinigt wurden. Nach der präparativen DC der Acetate und der anschliessenden schonenden Hydrolyse in 0,1 n schwefelsaurer Lösung erhielten wir das Flavon, das aus Methanol kristallisiert wurde. Gelbe, monokline Kristalle vom Schmp. 183–184°; Ausb. 17,5 mg (2,5%); C₃₁H₂₆O₈ (526,54). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) 282 nm (4,299), 340 (4,397); DC: Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36:9:5 Rf 0,77; Kieselgel, Benzol/Methanol/Eisessig 9:1:0,2 Rf 0,84; Polyamid, Methanol Rf 0,41.

3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzyloxy-5,6-diacetoxy-flavon. 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzyloxy-5,6-dihydroxy-flavon (3) wurde in üblicher Weise mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert. Aus Äthanol/Chloroform farblose Nadeln vom Schmp. = 163–164°; C₃₃H₂₆O₁₀ (610,63) Ber. C, 68,84; H, 4,95; Gef. C, 69,00; H, 4,81; UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) 246 sh, 330 (4,353); DC: Kieselgel, Toluol/Äthylacetat 5:4 Rf 0,58; NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,31, 2,46 s (2 OCOCH₃); 3,67, 3,94 s (2 OCH₃); 5,26 (2 OCH₂-); 6,83 s (H-8); 7,04 d (H-5'; J = 9 Hz); 7,25–7,75 m (H-2', 6'; C₆H₅-; J = 9 Hz).

3,7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetrahydroxy-flavon (4). 55 mg 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzyloxy-5,6-dihydroxyflavon (3) wurde mit 4 ml konz. Salzsäure und 4 ml Eisessig 2 h erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser und Auskochen wurde mit Äthylacetat extrahiert, i. Vak. eingengt und aus Äthanol kristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. = 230–232° (isol. Tomentin = 214–215°C); Ausb. 35 mg (97%); C₂₇H₂₄O₈ (436,30) Ber. C, 58,96; H, 4,07; Gef.

C, 59.01; H, 4.14; UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) 239 nm (4.174), 258 (4.174), 280 (4.184), 351 (4.337) (MeOH/NaAcetat) 270 (4.203), 350 sh, 380 (4.221) (MeOH/NaAcetat/H₃BO₃) 265 sh, 288 (4.056) 355 (4.178) (MeOH/AlCl₃) 280 (4.305), 300 sh, 348 sh, 435 (4.428) (MeOH/AlCl₃/HCl) 242 sh, 267 (4.184), 295 (4.234), 381 (4.385); DC: Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36:9:5 Rf 0.34; Kieselgel, Benzol/Methanol/Eisessig 8:2:0.2 Rf 0.52; Polyamid, Methanol Rf 0.39; NMR ((CD₃)₂SO): δ (ppm) = 3.82, 3.94 s (2 OCH₃); 6.84 s (H-8); 6.91 d (H-5'; J = 9 Hz); 7.42–7.68 m (H-2',6'; J = 9 Hz); 8.75 s (br.) (OH-, 6); 9.44 s (br.) (OH-, 3'); 9.58 s (br.) (OH-, 4'); 12.50 s (br.) (OH-, 5).

3,7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetraacetoxy-flavon. 3,7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetrahydroxy-flavon (4) wurde in üblicher Weise mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert. Aus Äthanol/Chloroform farblose Nadeln vom Schmp. = 202–203°; C₂₁H₂₂O₁₂ (514.45) Ber. C, 58.37; H, 4.31; Gef. C, 58.05; H, 4.39; UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) 252 nm (4.273), 313 (4.308); DC: Kieselgel, Toluol/Äthylacetat 5:4 Rf 0.35; NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.32, 2.46 s (4 OCOCH₃); 3.84, 3.95 s (2 OCH₃); 6.91 s (H-8); 7.36 d (H-5'; J = 9 Hz), 7.95–8.10 m (H-2',6'; J = 9 Hz).

Synthese von Gossypetin-3,7-dimethyläther (12)

3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,8-diacetoxy-flavon. Bei der Synthese von 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,6-dihydroxy-flavon (3) war ein weiteres Flavon entstanden, das nach Acetylierung, mit Hilfe der präparativen DC abgetrennt werden konnte. Aus Chloroform farblose Kristalle vom Schmp. 206–207°; C₃₁H₂₆O₁₀ (610.63) Ber. C, 68.84; H, 4.95; Gef. C, 68.72; H, 4.69; UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) 249 nm (4.327), 306 sh, 340 (4.226); DC: Kieselgel, Toluol/Äthylacetat Rf 0.53; NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.40, 2.49 s (2 OCOCH₃); 3.66, 3.93 s (2 OCH₃); 5.23, 5.26 s (2 OCH₂); 6.70 s (H-6); 7.05 d (H-5'; J = 9 Hz); 7.35–7.80 m (2 C₆H₅-, H-2',6'; J = 9 Hz).

3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,8-dihydroxy-flavon (11). 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,8-diacetoxy-flavon wurde in 0.1 n schwefelsaurer Lösung 1/2 h auf dem Wasserbad hydrolysiert. Aus Äthanol gelbe Plättchen vom Schmp. = 147–149°; C₃₁H₂₆O₈ (526.54); UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) 258 nm (4.252), 281 (4.334), 334 (4.218); DC: Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36:9:5 Rf 0.87; Kieselgel, Benzol/Methanol/Eisessig 8:2:0.2 Rf 0.88; Polyamid, Methanol Rf 0.33.

3,7-Dimethoxy-3',4',5,8-tetrahydroxy-flavon (12). 35 mg 3,7-Dimethoxy-3',4'-dibenzoyloxy-5,8-dihydroxy-flavon (5) wurden mit 3 ml konz. Salzsäure und 3 ml Eisessig 2 h erhitzt, mit Wasser versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Nach dem Waschen Umkristallisation aus Äthanol. Gelbe Nadeln vom Schmp. = 258–260°; Ausb. 19 mg (82%); C₃₁H₂₆O₈ (346.30) Ber. C, 58.96; H, 4.07; Gef. C, 58.59; H, 4.13; UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) 260 nm sh, 278 (4.303), 303 sh, 342 (4.149), 380 sh (MeOH/NaAcetat) 262 (4.213), 364 (4.186), (MeOH/NaAcetat/H₃BO₃) 292 (4.149), 342 (4.106) (MeOH/AlCl₃) 284 (4.413), 317 (3.994), 460 (4.317) (MeOH/AlCl₃/HCl) 243 (4.194), 286 (4.199), 315 (4.111), 365 (4.255), 435 (3.884); DC: Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36:9:5 Rf 0.39; NMR ((CD₃)₂SO): δ (ppm) = 3.80, 3.91 s (2 OCH₃); 6.54 s (H-6); 6.91 d (H-5'; J = 9 Hz); 7.55–7.63 m (H-2',6'; J = 9 Hz); 8.75 s (br.) (OH-, 6); 9.35 s (br.) (OH-, 3'); 9.7 s (br.) (OH-, 4'); 12.2 s (br.) (OH-, 5).

Synthese von Quercetagenin-3',7-dimethyläther (7)

2',4'-Dihydroxy-5'-benzoyloxy-3',4',6'-trimethoxy-chalkon. Zu einer Lösung von 1.5 g 3-Hydroxy-4,6-dimethoxy-5-benzoyloxy-acetophenon* und 1 g Vanillin in 50 ml Äthanol wurden langsam unter Rühren und Eiskühlung 25 ml einer 60% igen Kalilauge zugegeben. Die Mischung wurde 2 Tage geschüttelt und 3 Tage bei Zimmertemp. aufbewahrt. Unter Eiskühlung wurde die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert, mit 100 ml Wasser verdünnt und das Äthanol i. Vak. abdestilliert. Der Niederschlag wurde gesammelt, gewaschen und aus Äthanol/Chloroform kristallisiert. Orangefarbene Stäbchen vom Schmp. = 152–153°; Ausb. 0.98 g (45%); C₂₁H₂₄O₇ (436.47) Ber. C, 68.8; H, 5.54; Gef. C, 68.7; H, 5.46; UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) 240 nm (sh), 260 sh, 310 sh, 383 (4.518); DC: Kieselgel, Toluol/Äthylacetat 5:4 Rf 0.77; NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.87, 3.92, 3.96 s (3 OCH₃); 5.00 s (OCH₂-);

6.03 s (br.) (OH-4); 6.33 s (H-3'); 6.95 d (H-5'; J = 10 Hz); 7.10–7.35 m (H-2,6'; J = 10 Hz); 7.32–7.68 m (C₆H₅-); 7.82 s (H- α,β); 13.83 s (OH-2').

3,4'-Dihydroxy-6-benzoyloxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (5). Zu einer leicht siedenden Lösung von 0.3 g 2',4'-Dihydroxy-5'-benzoyloxy-3',4',6'-trimethoxy-chalkon (9) in 3.5 ml Äthanol und 0.75 ml H₂O₂ (17%) wurden innerhalb von 15 Min. 4.2 g Natronlauge 6.6% zugegeben. Nach 2 h Stehen bei Zimmertemp. wurde mit 20 ml Wasser versetzt und 30 Min. lang CO₂ eingeleitet. Der Niederschlag wurde abfiltriert, gewaschen und aus Äthanol kristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 195°; Ausb. 40 mg (13%); C₂₁H₂₂O₈ Ber. C, 66.66; H, 4.92; Gef. C, 66.40; H, 4.88; UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) 235 nm, 253 (4.346), 361 (4.370); DC: Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36:9:5 Rf 0.67; NMR ((CD₃)₂SO): δ (ppm) 3.89, 3.98 s (3 OCH₃); 5.02 s (CH₂O-); 6.98 d (H-5'; J = 9 Hz); 7.19 s (H-8); 7.29–7.63 m (C₆H₅-); 7.65–7.90 m (H-2',6'; J = 9 Hz); 9.2 s (br.) (OH-3,4').

3,4'-Diacetoxy-6-benzoyloxy-3',5,7-trimethoxy-flavon. 3,4'-Dihydroxy-6-benzoyloxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (10) wurde in üblicher Weise mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert und aus Äthanol/Chloroform kristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. = 198–199°; C₂₉H₂₆O₁₀ (534.52) Ber. C, 65.16; H, 4.90; Gef. C, 65.10; H, 4.86; UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) 240 nm (4.399), 262 (4.327), 315 (4.345); DC: Kieselgel, Toluol/Äthylacetat 5:4 Rf 0.45.

3,4',6'-Trihydroxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (6). 0.14 g 3,4'-Diacetoxy-6-benzoyloxy-3',5,7-trimethoxy-flavon wurden in 25 ml Aceton gelöst, mit einer Spatelspitze Palladiumkohle (10%) und 3 Tropfen Essigsäure versetzt und 6 h bei Zimmertemp. unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde sauer hydrolysiert. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. = 247–248°; Ausb. 60 mg (54%); C₂₁H₂₄O₈ (360.32) Ber. C, 60.50; H, 4.47; Gef. C, 60.25; H, 4.48; UV (Methanol) λ_{\max} (lg ϵ) 240 nm (4.303), 258 (4.314), 355 (4.416); DC: Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36:9:5 Rf 0.41; NMR ((CD₃)₂SO): δ (ppm) 3.84, 3.90, 3.98 s (3 OCH₃); 6.99 d (H-5'; J = 9 Hz); 7.15 s (H-8); 7.65–7.85 m (H-2',6'; J = 9 Hz); 8.90–9.0 s (br.) (OH-6,4'); 9.64 s (br.) (OH-3).

3,4',6'-Triacetoxy-3',5,7-trimethoxy-flavon. 3,4',6'-Trihydroxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (11) wurde mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert. Aus Äthanol/Chloroform farblose Nadeln vom Schmp. 190–191°; C₂₄H₂₂O₁₁ (486.43) Ber. C, 59.26; H, 4.55; Gef. C, 59.10; H, 4.58; UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) 238 nm (4.365), 258 sh, 310 (4.287); DC: Kieselgel, Toluol/Äthylacetat 5:4 Rf 0.35.

3',7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetrahydroxy-flavon (7). 50 mg 3,4',6'-Trihydroxy-3',5,7-trimethoxy-flavon (6) wurden mit je 5 ml konz. Salzsäure und Eisessig 7 h erhitzt. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Aceton ergab hellgelbe Nadeln vom Schmp. = 266–268°; Ausb. 38 mg (79%); C₃₁H₂₆O₈ (346.30) Ber. C, 58.96; H, 4.07; Gef. C, 58.80; H, 4.07; UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) 240 nm (4.279), 258 (4.271), 275 sh, 358 (4.391); DC: Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36:9:5 Rf 0.47 Polyamid/Methanol Rf 0.28. NMR ((CD₃)₂SO): δ (ppm) = 3.90, 3.96 s (2 OCH₃); 6.91–7.06 m (H-8,5'; J = 9 Hz); 7.65–7.85 m (H-2',6'; J = 9 Hz); 8.63, 9.4, 9.75 s (br.) (OH-6,4,3); 12.2 s (br.) (OH-5).

3',7-Dimethoxy-3',4',5,6-tetraacetoxy-flavon (12) wurde mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert. Aus Äthanol/Chloroform Nadeln vom Schmp. = 221–223°; C₂₃H₂₂O₁₂ (514.45) Ber. C, 58.37; H, 4.31; Gef. C, 58.30; H, 4.23; UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) 237 nm (4.381), 255 sh, 309 (4.344). DC: Kieselgel, Toluol/Äthylacetat 5:4 Rf 0.38; NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.28, 2.33 s (3 OCOCH₃); 2.42 s (OCOCH₃-5); 3.88, 3.93 s (2 OCH₃); 6.91–7.07 m (H-8,5'; J = 9 Hz); 7.25–7.45 m (H-2',6'; J = 9 Hz).

Synthese von Quercetagenin-3',4'-dimethyläther (9)

3,4'-Dimethoxy-3'-benzoyloxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (8). 0.3 g 2,4,5-Trihydroxy- ω -6-dimethoxy-acetophenon (2) wurden zusammen mit 1.5 ml frisch dest. Triäthylamin und 3 g 4-Methoxy-3-benzoyloxy-benzoesäureanhydrid 1 h bei 130°C im Ölbad unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 7.5 ml Äthanol und 2.25 ml Kalilauge versetzt und 1/2 h unter Rückfluss auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Abdestillieren des Äthanols i. Vak. wurde der Rückstand in ca. 10 ml Wasser

aufgenommen und in die Lösung Kohlendioxid bis pH 7 eingeleitet. Der Niederschlag wurde abgetrennt, das Filtrat noch einige Male mit Äthylacetat ausgeschüttelt und die Extraktionen zusammen mit dem Niederschlag eingeengt. Die Reinigung erfolgte über das Acetat. Nach der sauren Hydrolyse erhielten wir das Flavon, das aus Benzol/Petroläther umkristallisiert wurde. Schmp. = 157–158°; Ausb. 43 mg (7.5%); $C_{32}H_{30}O_{12}$ (436.42) Ber. C, 66.05; H, 4.62; Gef. C, 66.35; H, 4.76; UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) 280 nm (4.238), 347 (4.344); DC: Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36:9:5 Rf 0.65 Kieselgel, Benzol/Methanol/Eisessig 8:2:0.2 Rf 0.50 Polyamid, Methanol: Rf 0.46.

3,4' - Dimethoxy - 3' - benzyloxy - 5,6,7 - triacetox - flavon. 3,4' - Dimethoxy - 3' - benzyloxy - 5,6,7 - trihydroxy - flavon (8) wurde in üblicher Weise mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert. Aus Aceton farblose Nadeln vom Schmp. = 177–178°; $C_{36}H_{32}O_{11}$ (562.53) Ber. C, 64.05; H, 4.66; Gef. C, 63.80; H, 4.73; UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) 280 nm (4.217), 349 (4.283); DC: Kieselgel, Toluol/Äthylacetat 5:4 Rf 0.62; NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.35 s (2 OCOCH₃); 2.47 s (OCOCH₃); 3.65, 4.00 s (2 OCH₃); 5.25 s (OCH₂); 7.02 d (H-5'; J = 9 Hz); 7.28–7.50 m (H-8, C₆H₅-); 7.60–7.85 m (H-2',6'; J = 9 Hz).

3,4' - Dimethoxy - 3',5,6,7 - tetrahydroxy - flavon (9). 40 mg 3,4' - Dimethoxy - 3' - benzyloxy - 5,6,7 - trihydroxy - flavon (8) wurden mit 4 ml konz. Salzsäure und 4 ml Eisessig 1 h erhitzt. Dann wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und die Lösung ausgekocht. Der Niederschlag wurde abfiltriert, gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. = 226–228°; Ausb. 27.5 mg (88%) (Isoliertes Spinatin = 159°); $C_{31}H_{24}O_{12}$ (346.30) Ber. C, 58.96; H, 4.07; Gef. C, 58.65; H, 4.10; UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) 250 nm (4.220), 278 (4.242), 348 (4.373); DC: Kieselgel, Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36:9:5 Rf 0.35 Kieselgel, Benzol/Methanol/Eisessig 8:2:0.2 Rf 0.42. Polyamid, Methanol Rf 0.35; NMR ($CDCl_3$ /SO): δ (ppm) = 3.79, 3.86 s (2 OCH₃); 6.54 s (H-8); 7.10 d (H-5'; J = 9 Hz); 7.48–7.68 m (H-2',6'; J = 9 Hz) 8.7, 9.4, 10.6 s (br.) (OH-6,3',7); 12.6 s (br.) (OH-5).

3,4' - Dimethoxy - 3',5,6,7 - tetraacetox - flavon. 3,4' - Dimethoxy - 3',5,6,7 - tetrahydroxy - flavon (9) wurde in üblicher Weise mit Acetanhydrid/Natriumacetat acetyliert. Aus Äthanol/Chloroform farblose Nadeln vom Schmp. = 168–170°; $C_{34}H_{28}O_{12}$ (514.45) Ber. C, 58.37; H, 4.31; Gef. C, 58.10; H, 4.34; UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) 255 nm (sh), 332 (4.306); DC: Kieselgel, Toluol/Äthylacetat 5:4 Rf 0.52; NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.34, 2.46 s (4 OCOCH₃); 3.84, 3.94 s (2 OCH₃); 7.10 d (H-5'; J₀ = 9 Hz); 7.47 s (H-8) 7.84 d (H-2'; J₀ = 2 Hz); 8.05 dd (H-6'; J₀ = 9 Hz, J₀ = 2 Hz).

Struktur des isolierten Spinatins: (a) UV (Methanol) λ_{max} : 251 nm, 271, 340 (+ AlCl₃); 260, 282, 360 (+ AlCl₃/HCl); 260, 283, 360 (+ Na-Acetat); 271, 300 sh, 380 (+ Na-Acetat/H₃BO₃); 271, 341; (b) MS des Permethylläthers: m/e (% rel. Int.) M⁺ 620 (8), 588 (10), 573 (9), 389 (25), 388 (100), 387 (50), 375 (15), 374 (70), 373 (90), 371 (10), 369 (10), 368 (14), 345 (10), 344 (10), 343 (14), 341 (10), 201 (56), 183 (10), 169 (38), 157 (12), 142 (48), 141 (37), 131 (13), 123 (18), 116 (10), 111 (14), 101 (27), 95 (12), 83 (14), 75 (29), 69 (13), 67 (11), 57 (23), 55 (24), 45 (28), 43 (14), 41 (24), 39 (13), 32 (28), 31 (11), 29 (14), 28 (13), 27 (13), 18 (13); (c) MS des

Pertrimethylsilylläthers (durchgeführt von Prof. Rembold) m/e (% rel. Int.) M⁺ 1026 (3), 1011 (8), 635 (17), 634 (28), 620 (32), 619 (63), 562 (9), 531 (24), 465 (5), 374 (38), 375 (95), 257 (21), 217 (35), 169 (30), 147 (37), 129 (11), 75 (23), 73 (100); (d) MS des Spinatinpentaacetates: M⁺ 698 (3), 472 (100), 431 (20), 430 (84), 389 (20), 388 (100), 373 (41), 370 (23), 347 (20), 346 (95), 347 (100), 331 (44), 330 (16), 329 (18), 328 (62), 327 (21), 317 (20), 313 (10), 303 (29), 302 (13), 301 (13), 288 (10), 287 (15), 286 (14), 273 (11), 260 (11), 243 (18), 183 (16), 167 (16), 153 (13), 150 (16), 149 (35), 137 (27), 121 (16), 109 (10), 97 (18), 95 (18), 91 (17), 85 (18), 83 (27), 81 (25), 77 (13), 71 (31), 69 (88), 67 (21), 60 (82), 57 (61), 55 (53), 45 (100), 44 (100), 43 (100), 42 (100), 41 (60), 39 (32), 32 (70), 29 (60), 28 (100); (e) Hydrolyse: 2-stg. Hydrolyse von isoliertem Spinatin mit 2 n HCl bei 100° in einer Ampulle lieferte nach Äthylacetatextraktion und Kristallisation aus Äthanol Axillarin vom Schmp. = 205–207° (Lit.¹¹ 207–208°). UV (Äthanol) λ_{max} (lg ϵ): 259 nm (4.26), 270 sh, 295 (3.91), 355 (4.33); Lit.¹¹ UV (Äthanol) λ_{max} (lg ϵ): 259 (4.25), 295 (3.91), 358 (4.32); NMR ($CDCl_3$ /SO) δ (ppm) = 3.75 und 3.79 s (2 OCH₃), 6.48 s (H-8), 6.87 d (H-5'; 9 Hz), 7.43 m (H-2',6'; 9 Hz).

Axillarin-tetraacetat. Die übliche Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat lieferte das Tetraacetat vom Schmp. 159–161° (Lit.¹¹ Schmp. = 161–161.5°); NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.33–2.51 s (4 OCOCH₃); 3.82 und 3.87 s (2 OCH₃); 7.22–7.41 m (H-5'; 8; J = 9 Hz) 7.90–8.03 m (H-2',6'; J = 9 Hz).

Zucker. Im Hydrolysat wurde nach Neutralisation mit Ag₂O chromatographisch Glucuronsäure nachgewiesen. DC: Kieselgel, CHCl₃/MeOH/H₂O 64:36:8 Rf 0.43 Detektion: Diphenylamin-Phosphorsäure.

LITERATUR

- ¹E. Rodriguez, N. J. Carman, P. Chavez und T. J. Mabry, *Phytochem.* **11**, 1507 (1972).
- ²B. F. Anderson, L. H. Briggs, T. Cebalo und M. A. Trotman, *J. Chem. Soc. (London)* 1026 (1964).
- ³M. C. Shen, M.S. Thesis, University of Texas at Austin (1974).
- ⁴K. Y. Sim, *J. Chem. Soc. (C)*, 976 (1967).
- ⁵M. C. Shen, E. Rodriguez, K. Kerr und T. J. Mabry, *Phytochem.* **15**, 1045 (1976).
- ⁶M. Jay und B. Voirin, *Ibid.* **15**, 517 (1976).
- ⁷M. Sakakibara, D. Diffo, Jr., N. Nakatani, B. Timmerman und T. J. Mabry, *Ibid.* **15**, 727 (1976).
- ⁸M. G. Stout, H. Reich und M. N. Huffman, *J. Pharm. Sci.* **53**, 192 (1964).
- ⁹N. Kita, Dissertation, München (1974).
- ¹⁰T. J. Mabry und K. R. Markham, *The Flavonoids* (Edited by J. B. Harborne, T. J. Mabry und H. Mabry), p. 92. Chapman & Hall, London (1975).
- ¹¹K. Fukui, M. Nakayama und T. Horie, *Bull. Chem. Soc. Japan* **42**, 1649 (1969).
- ¹²H. Wagner und O. Seligmann, *Tetrahedron* **29**, 3029 (1973).
- ¹³H. Wagner, L. Farkas, G. Flores und J. Strelisky, *Chem. Ber.* **107**, 1049 (1974).
- ¹⁴J. W. McClure, *The Flavonoids* (Edited by J. B. Harborne, T. J. Mabry und H. Mabry), p. 1033. Chapman & Hall, London (1975).