

# Desmethylxanthohumol: Isolierung aus Hopfen und Cyclisierung zu Flavanonen

Rudolf Hänsel und Jutta Schulz

Institut für Pharmakognosie und Phytochemie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 2. Februar 1987

Aus frisch geernteten Hopfenzapfen (*Humulus lupulus L.*) wurde neben Xanthohumol (2) erstmals Desmethylxanthohumol (1) isoliert und dessen Struktur aufgrund spektroskopischer Daten sowie durch Überführung von 1 und 2 in 3 bewiesen. Durch basenkatalysierte Cyclisierung ergibt 2 ein annähernd äquimolares Gemisch von *rac*-6-Prenylnaringenin (4) und der entspr. 8-Prenylverbindung 5, zwei bereits früher<sup>1, 2)</sup> beschriebenen Verbindungen. Erstmals wird eine dc- und sc-Trennung von 4 und 5 beschrieben. Bei Verbindung 1 handelt es sich um das früher aus Hopfen isolierte „pro-Östrogen“ sowie bei *rac*-4 und *rac*-5 um das hieraus gebildete „Hopfenöstrogen“, denen jedoch andere Strukturen zugeordnet wurden<sup>3)</sup>.

Die chemische Zusammensetzung des Hopfens ändert sich nach dem Ernten fortlaufend, da die oxidations- und hydrolyseempfindlichen Inhaltsstoffe in mannigfacher Weise weiter reagieren<sup>4, 5)</sup>. Chromatogramme frisch geernteten Hopfens zeigen neben der gelben Zone des bekannten Xanthohumols (2) die gelbe Zone eines stärker polaren Begleitstoffes 1. Unter laufender DC-Kontrolle wurde die geortete Substanz sc isoliert.

Inhaltsstoff 1 hat die Bruttoformel C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von 1 und 2 sind beinahe deckungsgleich. Sie weisen insbesondere beide das für Chalkone typische AB-Spinsystem auf. Unterschiede betreffen das Signal für eine CH<sub>3</sub>-Gruppe (δ = 3.88 s; 3 H), das in 1 fehlt, während das Signal für eine Hydroxygruppe (δ = 10.36 s; H austauschbar gegen D) neu auftritt. Daß es sich bei 1 um Desmethyl-2 handelt, spiegelt sich auch im MS-Fragmentierungsmuster wider. Schließlich liefern 1 und 2 identische Methylderivate 3.

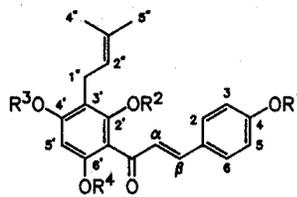
Desmethylxanthohumol (1) kann nur aus frisch geerntetem Hopfen isoliert werden: Seine Neigung, spontan zu cyclisieren, ist ausgeprägter als die des Xanthohumols (2). Basenkatalysierte Cyclisierung von 1 führt zu einem annähernd äquimolaren Gemisch von *rac*-4',5,7-Trihydroxy-6-prenylflavanon (4) und der entsprechenden 8-Prenylverbindung 5.

Die beiden Prenylflavanone 4 und 5 wurden sc getrennt. Die Zuordnung erfolgte in enger Anlehnung an Bohlmann<sup>6, 7)</sup> über die Benzodipyrane. Säurekatalysierte Cyclisierung von 4 liefert zwei isomere Flavanone *rac*-7 und *rac*-8, die sc getrennt, kristallisiert und spektroskopisch identifiziert wurden. Hingegen liefert *rac*-5 unter den gleichen Bedingungen einheitliches *rac*-9, das sich zu *rac*-11 methylieren läßt. Eine mit *rac*-11 chromatographisch (DC, HPLC) identische Substanz erhält man durch alkalische Cyclisierung des Xanthohumols zum Isoxanthohumol (2 → *rac*-6), säurekatalysierte Anellierung (*rac*-6 → *rac*-10) und Permethylierung (*rac*-10 → *rac*-11).

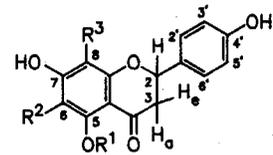
## Desmethylxanthohumol: Isolation from Hops and Cyclisation to Flavonoids

Desmethylxanthohumol (1) was isolated together with xanthohumol (2) from freshly harvested strobili of hops (*Humulus lupulus L.*). Structure proof of 1 is based on spectroscopic data and on the transformation of 1 and 2 into trimethylxanthohumol (3). Treatment of 1 with alkali affords an approximately equimolar mixture of *rac*-6-prenylnaringenin (4), which had previously been isolated from hops<sup>1)</sup>, and of *rac*-8-prenylnaringenin (5). The isomers 4 and 5 were separated on thin-layer plates and on silica-gel columns. Desmethylxanthohumol (1) is identical with "proestrogen", and the prenylnaringenins 4 and 5 are identical with "hops-estrogen", to which however a different structure was ascribed<sup>3)</sup>.

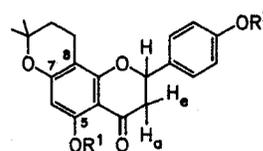
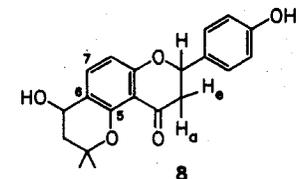
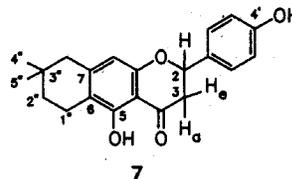
Beim Desmethylxanthohumol (1) handelt es sich um das früher aus Hopfen isolierte „pro-Östrogen“ sowie bei *rac*-4 und *rac*-5 um das daraus gebildete „Hopfenöstrogen“, denen jedoch andere Strukturen zugeordnet wurden<sup>3)</sup>. Das Flavanon *rac*-4 ist als Inhaltsstoff des Hopfens beschrieben<sup>1)</sup>. Da *rac*-4 in frisch geerntetem Hopfen nicht nachweisbar ist, handelt es sich offensichtlich um ein aus 1 entstandenes Artefakt. Die in Hopfen vorkommende Substanz *rac*-4 zeigt keine östrogene Aktivität.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	H	H	H	H
2	H	H	H	CH <sub>3</sub>
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
4	H	Prenyl	H
5	H	H	Prenyl
6	CH <sub>3</sub>	H	Prenyl



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
9	H	H
10	CH <sub>3</sub>	H
11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Wir danken Herrn Dr.-Ing. H. Laurent und Herrn Professor Dr. rer. nat. R. Wiechert, Pharma-Forschung der Schering AG Berlin, für die Prüfung auf östrogene Wirksamkeit. Dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie, danken wir für finanzielle Unterstützung.

### Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korr.): Kofler Heitzschmikroskop (Fa. Reichert). – IR-Spektren: (KBr) Perkin-Elmer 1420, Wellenzahl [ $\text{cm}^{-1}$ ]. –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker WM 250 ( $\delta$ -Werte [ppm] bezogen auf TMS). – MS: Varian MAT 711, 70 eV, direkte Probenzufuhr (Verdampfungstemp. variabel, s. Einzelspektren). – SC: Kieselgel 0.063–0.200  $\mu\text{m}$  (Merck). – DC: Kieselgelfertigplatten 60 F 254 (Merck). Fließmittel I: Benzol/Aceton/Methanol (80 + 10 + 10), II: Chloroform/Methylethylketon/Methanol (60 + 14 + 26). Detektion: (a) Fluoreszenzminderung 254 nm, (b) Fluoreszenz 365 nm, (c) Besprühen mit Gibb's Reagenz.

#### Isolierung von Xanthohumol (2) und Desmethylxanthohumol (1)

Als Ausgangsmaterial diente Hopfentrester, das sind die Rückstände nach industrieller Extraktion frisch geernteten Hopfens mit flüssigem  $\text{CO}_2$ . Es handelt sich im wesentlichen um Hopfen, dem das etherische Öl und die Bitterstoffe entzogen sind (Hersteller: Firma SKW Trostberg). Hopfentrester wurde mit 96 proz. Ethanol erschöpfend extrahiert und auf ein kleineres Volumen reduziert (Extraktgehalt: 50 %). – 1 l Flüssigextrakt, entsprechend 2 kg Trester, wurde mit je 1 l Petrolbenzin (Siedebereich 40–60 °C) ausgeschüttelt, bis die Petrolbenzinphase nur noch geringe Grünfärbung zeigte. Die ethanolische Phase wurde auf die Hälfte eingeeengt, mit 200 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatausschüttelungen wurden auf etwa 1 l eingeeengt und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Die wasserfreie Ethylacetatfraktion wurde mit 1 kg Kieselgel verrieben und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das rieselfähige Pulver wurde in eine Säule (Durchmesser 10 cm) gegeben und mit Lösungsmitteln steigender Desorptionskraft unter laufender DC-Kontrolle (Bedingungen s. u.) gewaschen. Es wurden drei Fraktionen gebildet: Fraktion A, Elutionsmittel  $\text{CHCl}_3/\text{Cyclohexan}$  (1 + 1), 3 l, grün gefärbt, im DC 1 und 2 nicht nachweisbar. Fraktion B, Elutionsmittel  $\text{CHCl}_3$ , 4 l, gelb gefärbt, im DC ist 2 nachweisbar. Fraktion C, Elutionsmittel  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (8 + 2), 2 l, braun gefärbt, im DC ist 1 nachweisbar.

#### 1-[2,4-Dihydroxy-6-methoxy-3-(3-methyl-2-butenyl)phenyl]-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-on (Xanthohumol) (2)

Fraktion B wurde unter vermindertem Druck konzentriert, wobei Xanthohumol (2) bereits zum größten Teil rein ausfiel. Nach Umkristallisation aus  $\text{CHCl}_3$  wurden 5–6 g 2 vom Schmp. 169–170 °C erhalten. (Lit.<sup>8</sup>) Schmp. 170–171 °C). – Rf = 0.57 (Fließmittel I), Fluoreszenzminderung, Gibb's: braun. –  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (354.4) Ber. C 71.2 H 6.26 Gef. C 71.1 H 6.27. – IR (KBr):  $\nu = 3381$  (OH),  $1622$   $\text{cm}^{-1}$  (CO). – UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 368 nm (4.591). – MS (120 °C): m/z (%) = 354 (80,  $\text{M}^{+\cdot}$ ), 339 (10, M- $\text{CH}_3$ ), 311 (70, M- $\text{C}_3\text{H}_7$ ), 299 (40, M- $\text{C}_4\text{H}_7$ ), 234 (25, M- $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ ), 179 [100, 299- $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$  (A-Ring)], 147 (30,  $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2$ ), 120 (30,  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.61s und 1.71s (je 3 H, 4'', 5''- $\text{CH}_3$ ), 3.38d (2 H, J = 6.9 Hz, 1''-H), 3.88s (3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.15t (1 H, J = 6.9 Hz, 2''-H), 6.09s (1 H, 5'-H), 6.85d (2 H, J = 8.5 Hz, 3,5-H), 7.59d (2 H, J = 8.5 Hz, 2,6-H), 7.68d (1 H, J = 15.6 Hz,  $\beta$ -H), 7.78d (1 H, J = 15.6 Hz,  $\alpha$ -H), 10.09s, 10.56s, 14.66s (je 1 OH, austauschbar).

#### 1-[2,4,6-Trihydroxy-3-(methyl-2-butenyl)phenyl]-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-on (Desmethylxanthohumol) (1)

Fraktion C wurde eingeeengt und über eine Kieselgelsäule (Durchmesser 3 cm, Füllhöhe 50 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 60 + 40) getrennt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 200 mg 1 als gelbes Kristallpulver erhalten.

– Schmp. 152–154 °C (MeOH). Rf = 0.27 (Fließmittel I), 0.65 (Fließmittel II), Fluoreszenzminderung, Gibb's: braun. –  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (340.4) Ber. C 70.6 H 5.92 Gef. C 70.3 H 5.76. – IR (KBr):  $\nu = 3372$  (OH),  $1623$   $\text{cm}^{-1}$  (CO). – UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 368 nm (4.591). – MS (120 °C): m/z (%) = 340 (100,  $\text{M}^{+\cdot}$ ), 325 (50, M- $\text{CH}_3$ ), 297 (65, M- $\text{C}_3\text{H}_7$ ), 285 (85, M- $\text{C}_4\text{H}_7$ ), 220 (52, M- $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ ), 192 (80, 285- $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ ), 165 (100, 285- $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ ), 147 (30,  $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2$ ), 120 (40,  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.61s und 1.70s (je 3 H, 4'', 5''- $\text{CH}_3$ ), 3.11d (2 H, J = 6.9 Hz, 1''-H), 5.14t (1 H, J = 6.9 Hz, 2''-H), 6.03s (1 H, 5'-H), 6.84d (2 H, J = 8.5 Hz, 3,5-H), 7.53d (2 H, J = 8.5 Hz, 2,6-H), 7.66d (1 H, J = 15.6 Hz,  $\beta$ -H), 8.00d (1 H, J = 15.6 Hz,  $\alpha$ -H), 10.08s, 10.36s, 10.66s und 14.56s (je 1 OH, austauschbar). – Zum Vergleich: „Pro-Östrogen“ nach Lit.<sup>3</sup>): Schmp. 151–152 °C (Benzol). – Rf = 0.32 (Fließmittel I), 0.65 (Fließmittel II), Fluoreszenzminderung, Gibb's: positiv. – UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  = 370 nm. – MS: m/z (%) = 340 (100  $\text{M}^{+\cdot}$ ), 325 (55), 297 (60), 285 (65), 220 (60), 192 (70), 165 (100), 147 (50), 120 (80). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -Aceton):  $\delta$  (ppm) = 1.68s, (3 H), 1.84s (3 H), 3.27d (2 H), 5.27m (1 H), 6.08s (1 H), 6.96d (2 H), 7.61d (2 H), 7.70d (1 H), 8.10d (1 H), 8.24, 8.67, 9.43 und 14.32 (je 1 OH, austauschbar).

#### Trimethylxanthohumol (3) aus Xanthohumol (2)

1.0 g 2 wurden in 50 ml Methylethylketon mit 10 g trockenem  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 100 mg Dibenzo-[18]krone-6 und 2 ml Dimethylsulfat 5 h unter ständigem mechanischem Rühren unter Rückfluß erhitzt. Das zuerst rotorangefarbene Reaktionsgemisch war gegen Ende der Methylierung aller OH-Gruppen nur noch schwach gelb. Es wurde mit 300 ml Wasser verdünnt, mit 10 proz. HCl neutralisiert, mit Ethylacetat extrahiert, die org. Phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde zur Entfernung des Kronenethers sc mit Cyclohexan/Ethylacetat (7 + 3) gereinigt: 980 mg (88 % d. Th.) 3 wurden als farblose Nadeln erhalten. – Schmp. 89 °C (MeOH). – Rf = 0.78 (Fließmittel I), Fluoreszenzminderung, Gibb's: negativ. – IR (KBr):  $\nu = 1637$   $\text{cm}^{-1}$  (CO). – UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 327 nm (4.518). – MS (130 °C): m/z (%) = 396 (65,  $\text{M}^{+\cdot}$ ), 381 (40, M- $\text{CH}_3$ ), 247 (100, 381-H- $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}$ ), 193 (22,  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4$ ), 161 (40,  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2$ ), 133 (22,  $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.64s und 1.70s (je 3 H, 4'', 5''- $\text{CH}_3$ ), 3.19d (2 H, 1''-H), 3.57s, 3.76s, 3.80s und 3.87s (je 3 H, 4  $\text{OCH}_3$ ), 5.11t (1 H, 2''-H), 6.56s (1 H, 5'-H), 6.91d und 7.22d (je 1 H, J = 16.0 Hz,  $\alpha$ ,  $\beta$ -H), 6.97d und 7.65d (je 2 H, J = 8.8 Hz, 2,6- und 3,5-H).

#### Methylierung von Desmethylxanthohumol (1)

50 mg 1 wurden in 10 ml Methylethylketon, 1 g trockenem  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 10 mg Dibenzo-[18]krone-6 und 0.2 ml Dimethylsulfat 5 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Es wurde, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 30 mg (54 % d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 89 °C. Mischschmp. mit 3 zeigte keine Depression, die IR-Spektren sind deckungsgleich.

#### Darstellung von rac.-4, rac.-5 und rac.-6 durch Isomerisierung in alkalischem Milieu (1 $\rightarrow$ 4 + 5; 2 $\rightarrow$ 6)

Wie bereits von Verzele<sup>8</sup> für Xanthohumol (2) zu Isoxanthohumol (6) beschrieben, wurden 500 mg Chalkon (1 bzw. 2) in 50 ml 5 proz. ethanolischer KOH-Lösung 30 min. unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit 200 ml 5proz. wäßriger HCl verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Der Eindampfrückstand der mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten org. Phase wurde an Kieselgel sc getrennt.

Trennung von rac.-4 und rac.-5: DC: Kieselgelfertigplatten 60 F 254 (Merck); Fließmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (80 + 20 v/v); Laufstrecke: iterierend  $3 \times 15$  cm; Detektion: Gibb's Reagenz. Ergebnis (Laufstrecke in mm): rac.-4 = 32, blauviolett, rac.-5 = 39, rötlich-violett. – SC: Lobar-Fertigsäule, Größe B (310  $\times$  25 mm), LiChroprep Si 60 (40–63  $\mu\text{m}$ ); Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat (90 + 10); Niederdruckpumpe (Fa. Duramat); Flußrate: 30 ml/6 min. Nach einem Vorlauf von 200 ml wurden unter laufender DC-Kontrolle 10 ml-Fractionen gesammelt und in üblicher Weise aufgearbeitet.

**(±)-2,3-Dihydro-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-6-(3-methyl-2-butenyl)-4H-benzopyran-4-on (rac.-4)**

Ausb. 175 mg (35 %), Schmp. 212–214 °C (MeOH), (Lit.<sup>1)</sup> – Schmp. 209–209.5 °C, Lit.<sup>9)</sup> – Schmp. 214–216 °C). – C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (340.4) Ber. C 70.6 H 5.92 Gef. C 70.5 H 5.90. – IR (KBr):  $\nu = 3372$  (OH), 1638 cm<sup>-1</sup> (CO). – UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 293 nm (4.582). – MS (160 °C): m/z (%) = 340 (100, M<sup>+</sup>), 325 (25, M–CH<sub>3</sub>), 285 (30, M–C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>), 220 (25, M–C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O), 177 (40, 285–C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O), 165 (40, 185–C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O), 120 (25, C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O), 107 (10, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O). – <sup>1</sup>H-NMR: s. Tab. 1.

Prüfung von rac.-4 auf östrogene Wirksamkeit: Bei der Prüfung im *Allen-Doisy*-Test an der Ratte war rac.-4 mit 3.0 und 1.0 mg/Tier/d bei subcutaner Applikation inaktiv. Zum Östrogen-Rezeptor aus Ratten-Uterus-Cytosol zeigte rac.-4 keine Affinität; als Bezugssubstanz diente [<sup>3</sup>H]-Östradiol.

**(±)-2,3-Dihydro-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-(3-methyl-2-butenyl)-4H-benzopyran-4-on (rac.-5)**

Ausb. 150 mg (30 %), Schmp. 184–186 °C (MeOH), (Lit.<sup>9)</sup> – Schmp. 183–184 °C). – C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (340.4) Ber. C 70.6 H 5.92 Gef. C 70.6 H 5.87. – IR (KBr):  $\nu = 3367$  (OH), 1634 cm<sup>-1</sup> (CO). – UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 293 nm (4.610). – MS (35 °C): m/z (%) = 340 (100, M<sup>+</sup>), 325 (30, M–CH<sub>3</sub>), 285 (42, M–C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>), 220 (30, M–C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O), 177 (90, 285–C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O), 165 (100, 285–C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O), 120 (30, C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O), 107 (15, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O). – <sup>1</sup>H-NMR: s. Tab. 1.

**(±)-2,3-Dihydro-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-5-methoxy-8-(3-methyl-2-butenyl)-4H-benzopyran-4-on (Isoxanthohumol) (rac.-6)**

SC: Kieselgel 0.063–0.200  $\mu$ m, Eluent: Ethylacetat/Cyclohexan (80 + 20). – Ausb. 400 mg (80 %), Schmp. 178–180 °C (MeOH). – Rf = 0.40 (Fließmittel I), blaue Fluoreszenz, Gibb's: negativ. – UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 287 nm (4.423). – MS (130 °C): m/z (%) = 354 (80, M<sup>+</sup>), 339 (15,

M–CH<sub>3</sub>), 311 (49, M–C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 299 (25, M–C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>), 234 (40, M–C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O), 179 (100, 299–C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O), 177 (52, M–CH<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>–CO–C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O), 119 (15, C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O). – <sup>1</sup>H-NMR: s. Tab. 1.

**Darstellung von rac.-7, rac.-8 und rac.-10 durch Isomerisierung in saurem Milieu (4 → 7 + 8; 6 → 10)**

Jeweils 100 mg der Prenylflavanone rac.-5 oder rac.-6 wurden in 10 ml Eisessig/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (99 + 1) 30 min im Wasserbad auf 80–85 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in 200 ml kaltgesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegeben und mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die org. Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vertrieben. Der Rückstand wurde so aufgetrennt.

Trennung von rac.-7 und rac.-8: Lobar-Fertigsäule (wie für 4 + 5 beschrieben); Fließmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (60 + 40); 10 ml-Fractionen.

**(±)-2,3,7,8-Tetrahydro-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8,8-dimethyl-4H,6H-benzol[1,2-b:5,4-b']dipyran-4-on (rac.-7)**

Ausb. 40 mg (40 %), Schmp. 90–94 °C (Ether/Hexan). – Rf = 0.76 (Fließmittel I), keine Fluoreszenz, Gibb's: blau. – C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O (340.4) Ber. C 70.6 H 5.92 Gef. C 70.5 H 5.97. – UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 294 nm (4.604). – MS (120 °C): m/z (%) = 340 (100, M<sup>+</sup>), 220 (54, M–C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O), 192 (34, 220–CO), 177 (18, C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>, A-Ring), 165 (95, 220–C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>), 120 (40, C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O). – <sup>1</sup>H-NMR: s. Tab. 1.

**(±)-3,4,8,9-Tetrahydro-5-hydroxy-8-(4-hydroxyphenyl)-2,2-dimethyl-2H,10H-benzol[1,2-b:3,4-b']dipyran-10-on (rac.-8)**

Ausb. 22 mg (22 %), Schmp. 200–202 °C (MeOH). Rf = 0.53 (Fließmittel I), blaue Fluoreszenz, Gibb's: rötlich-violett. – C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O (340.4) Ber. C 70.6 H 5.92 Gef. C 70.5 H 5.87. – UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 287 nm (4.602). – MS (160 °C): m/z (%) = 340 (60, M<sup>+</sup>), 220 (64, M–C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O), 165 (100, 220–C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>), 120 (22, C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O). – <sup>1</sup>NMR: s. Tab. 1.

**Tab. 1:** <sup>1</sup>H-NMR der beschriebenen rac-Flavanone (250 MHz,  $\delta$  [ppm] in d<sub>6</sub>-DMSO, TMS als innerer Standard)

Zuordnung <sup>a)</sup>	4	5	6	7	8	10	11
2-H	5.40dd	5.42dd	5.32dd	5.42dd	6.28dd	5.40dd	5.43dd
3a-H	3.24dd	3.21dd	2.93dd	3.28dd	2.94dd	2.99dd	2.94dd
3e-H	2.67dd	2.71dd	2.56dd	2.70dd	überl.	2.59dd	2.63dd
6-H		6.00s	6.14s			6.04s	6.01s
8-H	5.96s			5.85s	6.00s		
2',6'-H	7.31d	7.32d	7.29d	7.31d	7.28d	7.32d	7.49d
3',5'-H	6.79d	6.80d	6.78d	6.80d	6.78d	6.79d	7.00d
1''-H	3.11d	3.08d	3.12d	2.52m	2.49m	2.50m	2.57t
2''-H	5.12t	5.12t	5.10t	1.77m	1.70m	1.76m	1.78m
4'',5''-CH <sub>3</sub>	1.69s	1.59s	1.59s	1.29s	1.27s	1.29s	1.33s
	1.61s	1.54s	1.54s	1.29s	1.26s	1.28s	1.32s
OCH <sub>3</sub>			3.70s			3.71s	3.77s
							3.82s
5-OH	12.43s	12.43s		12.53s			
7-OH	10.77s	10.90br	10.43s		10.50s		
4'-OH	9.60s	9.60s	9.54s	9.61s	9.59s	9.59s	
<b>Kopplungen [Hz]</b>							
J <sub>2,3a</sub>	12.8	12.7	12.4	12.7	12.6	12.6	12.7
J <sub>2,3e</sub>	2.8	2.8	2.8	3.0	2.8	2.4	3.0
J <sub>3a,3e</sub>	17.1	17.2	16.4	17.1	überl.	15.9	16.3
J <sub>2',3'</sub> (5',6')	8.3	8.2	8.6	8.6	8.5	8.3	8.6
J <sub>1'',2''</sub>	6.8	7.3	7.0				7.0

<sup>a)</sup> Die Numerierung entspricht dem Flavanon-Gerüst (siehe Formelschema) und nicht der Gerüstbezeichnung nach den IUPAC-Regeln (siehe Namen im experimentellen Teil).

(±)-2,3,9,10-Tetrahydro-2-(4-hydroxyphenyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-4H,8H-benzol[1,2-b:3,4-b']dipyran-4-on (*rac.*-10)

SC: Lobar-Fertigsäule (wie oben beschrieben), Fließmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (60 + 40); 20 ml-Fractionen. Ausb. 75mg (75 %), Schmp. 208–211 °C (MeOH). – RF = 0.60 (Fließmittel I), blaue Fluoreszenz, Gibb's: negativ. –  $C_{21}H_{22}O_5$  (354.4) Ber. C 71.2 H 6.26 Gef. C 70.9 H 6.19. – IR (KBr):  $\nu = 3366$  (OH),  $1656\text{ cm}^{-1}$  (CO). – UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 290 nm (4.601). – MS (150 °C):  $m/z$  (%) = 354 (100,  $M^{+}$ ), 326 (10, M–CO), 299 (18, M– $C_4H_7$ ), 234 (80, M– $C_8H_8O$ ), 120 (52,  $C_8H_8O$ ), 107 (30,  $C_7H_7O$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ : s. Tab. 1.

(±)-2,3,9,10-Tetrahydro-5-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-8,8-dimethyl-4H,8H-benzol[1,2-b:3,4-b']dipyran-4-on (*rac.*-11)

a) Methylierung von *rac.*-10 zu *rac.*-11: 50 mg *rac.*-10 wurden in 10 ml Methylethylketon mit 1 g  $K_2CO_3$  und 0.2 ml Dimethylsulfat 30 min zum Sieden erhitzt, abgekühlt, filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde in 50 ml Ether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Ether/Petrolbenzin. Ausb. 40 mg (75 %), Schmp. 78–80 °C. – RF = 0.70 (Fließmittel I), blaue Fluoreszenz, Gibb's: negativ. – IR (KBr):  $\nu = 1672\text{ cm}^{-1}$  (CO). – UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 290 nm (4.618). – MS (140 °C):  $m/z$  (%) = 368 (70,  $M^{+}$ ), 234 (92, M– $C_9H_{10}O$ ), 179 (100, 234– $C_4H_7$ ), 134 (38,  $C_9H_{10}O$ ), 121 ( $C_8H_9O$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ : s. Tab. 1.

b) DC-Nachweis von *rac.*-11, dargestellt aus *rac.*-5 über *rac.*-9 (intermediär): 20 mg *rac.*-5 wurden wie oben beschrieben in 10 ml Eisessig/ $H_2SO_4$

(99 + 1) cyclisiert. Im DC zeigte sich ein einheitliches Cyclisierungsprodukt *rac.*-9; Rf = 0.54 (Fließmittel I), keine Fluoreszenz, Gibb's: negativ –, das ohne weitere Reinigung (wie für 1 zu 3 beschrieben) methyliert wurde. Das Methylierungsprodukt war dc einheitlich. In Vergleichschromatogrammen erwies es sich mit dem aus *rac.*-10 erhaltenem *rac.*-11 als identisch.

## Literatur

- 1 S. Mizobuchi und Y. Sato, *Agric. Biol. Chem.* **48**, 2771 (1984); *C. A.* **102**: 75 700 m (1985).
- 2 M. Komatsu, I. Yokoe und Y. Shirataki, *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 2863 (1978).
- 3 W. Nastainczyk, Dissertation, Universität des Saarlandes, Saarbrücken 1971.
- 4 A. Forster und A. Köberlein, *Brauwissenschaft* **34**, 264 (1981); *C. A.* **95**: 218 822c (1981).
- 5 R. Hänsel und J. Schulz, *Dtsch. Apoth.Ztg.* **126**, 2033 (1986).
- 6 F. Bohlmann und W.-R. Abraham, *Phytochemistry* **18**, 1851 (1979).
- 7 F. Bohlmann, C. Zdero, H. Robinson und R. M. King, *Phytochemistry* **20**, 2245 (1981).
- 8 M. Verzele, J. Stockx, F. Fontijn und M. Anteunis, *Bull. Soc. Chem. Belg.* **66**, 452 (1957).
- 9 A. C. Jain, R. C. Gupta und P. D. Sarpal, *Tetrahedron* **34**, 3563 (1978). [Ph 348]