

J. M. Krämer

## Die Synthese von Apigenin-5-methyläther

Aus dem Hauptlaboratorium der *E. Merck*, Darmstadt

(Eingegangen am 8. Mai 1970)

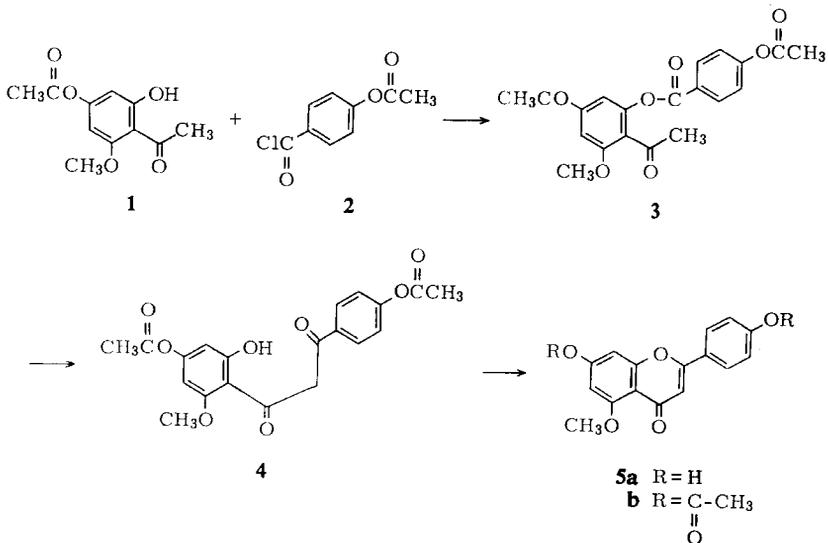
Die Struktur des vor einiger Zeit beschriebenen Apigenin-5-methyläthers wurde durch die Synthese bestätigt.

## Synthesis of Apigenin-5-methyl Ether

The structure of apigenin-5-methyl ether as described in a preceding paper was confirmed by the synthesis.

Bei der säulenchromatographischen Trennung der aus *Thevetia peruviana* isolierten Gesamtcardenolide an Kieselgel isolierten *Voigtländer* und *Balsam*<sup>1)</sup> einen neuen Inhaltsstoff, dem sie auf Grund von spektroskopischen Daten, Elementaranalyse und chemischen Reaktionen die Struktur des 5-Methoxy-7,4'-dihydroxyflavons zordneten.

Zum endgültigen Strukturbeweis wurde dieses Flavon synthetisiert. Durch partielle Acetylierung von Phloracetophenon mit Acetanhydrid/Pyridin wurde das 2,5-Dihydroxy-4-acetoxy-acetophenon erhalten. Dies wurde mit Diazomethan in Äther/Tetrahydrofuran in den Methyläther **1** übergeführt.



<sup>1)</sup> H. W. Voigtländer und G. Balsam, Arch. Pharmaz. 303, 792 (1970).

Die anschließende Veresterung von **1** mit 4-Acetoxybenzoesäurechlorid **2** in Pyridin lieferte in guter Ausbeute **3**.

Durch die intramolekulare Claisen-Kondensation nach <sup>2)</sup> und <sup>3)</sup> wurde **4** erhalten, das mit Schwefelsäure in Eisessig zum Flavon **5a** zyklisiert wurde. Die physikalisch-chemischen Daten dieses Stoffes stimmten völlig mit den für das Naturprodukt gefundenen Werten überein. Auch die Mischschmelzpunktsbestimmung ergab keine Depression.

Die Acetylierung von **5a** führte zum Diacetat **5b**, dessen NMR-Signale wiederum mit den von *Voigtländer* und *Balsam* für das Thevetiaflavondiacetat angegebenen Werten identisch waren. Ebenso war der Mischschmp. der beiden Stoffe nicht erniedrigt.

Damit war der synthetische Beweis erbracht, daß das von *Voigtländer* und *Balsam* erstmals beschriebene Thevetiaflavon die Struktur eines 5-Methoxy-7,4'-dihydroxyflavons hat.

An dieser Stelle möchte ich Herrn *H. Prücher* für die geschickte Ausführung der Versuche danken.

#### Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind unkorrigiert. Die UV-Absorption wurde in Äthanol gemessen. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit einem Varian-HA-100 Spektrometer ( $\delta$  gegen TMS als inneren Standard), die der MS mit einem LKB 9000 Massenspektrometer bei 70 eV. Die IR-Spektren wurden mit einem Leitz-IR-Spektrographen aufgenommen. Zur DC wurden Merck-DC-Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub>, für die SC Merck-Kieselgel 0,05—0,2 mm verwendet.

Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der Fa. *E. Merck* unter Leitung von Dr. *M. Hochenegger* durchgeführt.

#### 2-Hydroxy-4-acetoxy-6-methoxy-acetophenon (**1**)

Zu einer Lösung von 84 g wasserfreiem Phloracetophenon in 300 ml trockenem Pyridin wurde unter Eiskühlung bei maximal 5° eine Lösung 48 ml Acetanhydrid in 200 ml trockenem Pyridin getropft. Nach 15stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand auf eine Kieselgelsäule gebracht und mit Benzol/Chloroform 1 : 1 eluiert. Aus den mittleren Fraktionen kristallisierte nach dem Einengen das 2,6-Dihydroxy-4-acetoxy-acetophenon aus, Schmp. 165—166°. Ausbeute: 17,4 g (16,5%).

Eine Lösung von 9 g dieser Verbindung in 150 ml absol. Tetrahydrofuran wurde mit 175 ml einer Diazomethanlösung (erhalten aus 12 g Nitrosomethylharnstoff, 38 g 40proz. Kalilauge und 175 ml Äther) versetzt und 1 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Chloroform-Petroläther kristallisiert. Ausbeute an **1**: 5,7 g (59,4%), Schmp. 86—89°.

<sup>2)</sup> *W. Baker*, J. chem. Soc. (London) 1933, 1381.

<sup>3)</sup> *H. S. Mahal* und *K. Venkataraman*, Current Sci. (India) 2, 214 (1933).

2-(p-Acetoxybenzoyl)-4-acetoxy-6-methoxy-acetophenon (**3**)

p-Acetoxybenzoesäurechlorid (10 g; Schmp. 30°) wurden zu einer Lösung von 2,3 g l in 50 ml Pyridin gegeben und 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Einrühren in Eiswasser wurde mit Chloroform extrahiert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Die Elution mit Benzol/Chloroform 1 : 1 ergab 2,7 g (71 %) **3**, Schmp. 122—124°.

$C_{20}H_{18}O_8$ (386,4)	Ber.: C 62,1	H 4,7	Acetyl 33,4
	Gef.: C 61,1	H 4,6	Acetyl 33,1

5-Methoxy-7,4'-dihydroxy-flavon (**5a**)

Gepulvertes Kaliumhydroxid (1,3 g) wurde bei 50° unter Rühren zu einer Lösung von 2,6 g **3** in 20 ml Pyridin gegeben. Nach 15 Min. Rühren wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 10proz. Essigsäure neutralisiert, dann mit Chloroform extrahiert.

Das aus der Chloroformlösung erhaltene Harz (2,9 g) wurde in 30 ml Acetanhydrid gelöst, mit 0,4 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 1 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Darauf wurde in Eis gegossen, der Niederschlag mit Chloroform extrahiert und der aus dem Extrakt isolierte Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Die Elution mit Chloroform und 3% Methanol erbrachte 0,3 g (11 %) **5a**, Schmp. 326°.

Thevetiaflavondiacetat (**5b**)

Die Acetylierung von 0,3 g **5a** mit Acetanhydrid/Pyridin ergab 0,2 g (51 %) reines **5b**, Schmp. 204°.

$C_{20}H_{16}O_7$ (368,3)	Ber.: C 65,2	H 4,4	Acetyl 23,3
	Gef.: C 64,9	H 4,6	Acetyl 23,7

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 2,27, 2,30$  ppm (Acetyl); 3,91 ( $OCH_3$ ); 6,58 (3-H); 6,53, 6,90 (6-H, 8-H); 7,17, 7,80 (2',3',5',6'-H).

MS: m/e = 368; 326; 284; 255; 238.

UV: 264,5 nm ( $\epsilon = 27300$ ), 293 nm ( $\epsilon = 17330$ ), 317 nm ( $\epsilon = 15650$ ).