

LÓRÁND FARKAS, LUDWIG HÖRHAMMER, HILDEBERT WAGNER,
HEINZ RÖSLER und ROLF GURNIAC¹⁾

Untersuchungen über die Glykoside von *Centaurea jacea* L., I

**Die Struktur des Jaceins und dessen Synthese
aus dem Aglucon und Acetobromglucose**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest und dem
Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München

(Eingegangen am 5. Oktober 1963)

Für ein neues, bisher noch nicht bekanntes Flavon aus den oberirdischen Sproßteilen von *Centaurea jacea* L. (Jacein) wurde die Struktur eines 5.7.4'-Trihydroxy-3.6.3'-trimethoxy-flavon-7- β -D-monoglucosids ermittelt und durch Synthese seines Triäthylderivates sichergestellt. Das Jacein ist isomer mit einem bereits früher isolierten Flavonglykosid aus der Wurzel (Centaurein), dem nunmehr die Konstitution eines 5.7.3'-Trihydroxy-3.6.4'-trimethoxy-flavon-7- β -D-monoglucosids zukommt.

M. BRIDEL und C. CHARAUX²⁾ isolierten im Jahre 1923 aus den Wurzeln von *Centaurea jacea* L. (Gemeine Flockenblume) ein Glucosid mit Flavoncharakter. Sie nannten es Centaurein (Ia) und erhielten durch Hydrolyse das Aglucon Centaureidin (Ib) und ein Mol. Glucose. Sie wiesen drei Methylgruppen nach und fanden als Summenformel $C_{24}H_{26}O_{13}$.

Zur Klärung der Struktur versuchten wir die Isolierung des Glykosids diesmal aus den Blättern und Stengeln der Pflanze, da es auch hier papierchromatographisch nachzuweisen war. Das Glykosid schmolz bei 205–207° und stimmte hierin, in den CH-Werten, in der Zahl der Methylgruppen, in der Art und Stellung des Zuckerrestes und im Verhalten gegenüber Eisen(III)-chlorid mit den Angaben von M. BRIDEL und C. CHARAUX überein. Wir nahmen zunächst an, daß Centaurein vorlag³⁾. Die Hydrolyse führte dagegen zu einem Aglucon, das sich mit einem Schmelzpunkt von 127 bis 133° deutlich von dem für das Centaureidin angegebenen Wert unterschied (BRIDEL und CHARAUX: 197°). Wir stellten uns daher in Anlehnung an die Vorschrift von BRIDEL das Glykosid aus der Wurzel her. Das hieraus gewonnene Aglucon hatte schon nach dem ersten Umkristallisieren den Literatur-Schmelzpunkt. Daraus war abzuleiten, daß in *Centaurea jacea* zwei verschiedene Glykoside ähnlicher Struktur vorkommen. Wir nannten das bisher noch nicht beschriebene zweite Flavonglykosid Jacein (Ic)^{*)} und das hieraus durch Hydrolyse erhaltene Aglucon Jaceidin (Id). Als Zuckerkomponente konnten wir ebenfalls 1 Mol. Glucose nachweisen. Die Entmethylierung des Aglucons führte zu einer Substanz, die mit dem 3.5.6.7.3'.4'-Hexahydroxy-

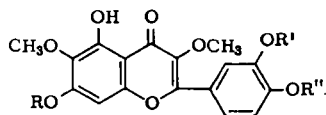
^{*)} Tetrahedron Letters „Errata“.

1) Teile der Dissertat. von R. GURNIAC in Vorbereitung (Univ. München).

2) C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 175, 833 [1923]; 175, 1168 [1923].

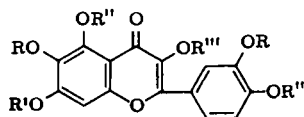
3) L. FARKAS, L. HÖRHAMMER und H. WAGNER, Tetrahedron Letters [London] 11, 727 [1963].

flavon Quercetagetin (IIa) identisch ist. Nach Mikro-Zeisel-Bestimmung sind im Jaceidin drei der sechs vorhandenen OH-Gruppen methyliert. Dasselbe gilt für das Centaureidin.



Ia-d

- a: R = Glucosyl, R' = H, R'' = CH₃
 b: R = H, R' = H, R'' = CH₃
 c: R = Glucosyl, R' = CH₃, R'' = H
 d: R = H, R' = CH₃, R'' = H



IIa-f

- a: R = R' = R'' = R''' = H
 b: R = R' = R'' = R''' = CH₃
 c: R = R'' = R''' = CH₃, R' = H
 d: R = R' = R'' = CH₃, R' = C₂H₅
 e: R' = R'' = C₂H₅, R = R''' = CH₃
 f: R' = R'' = C₂H₅, R = CH₃, R''' = H

Durch Methylierung erhielten wir aus Jaceidin Hexamethyl-quercetagetin (IIb). Beim Alkaliabbau entstand aus Jaceidin Vanillinsäure, woraus auf eine Hydroxygruppe in C-4'- und eine Methoxygruppe in C-3'-Position geschlossen werden konnte. Die positive Eisen(III)-chloridreaktion des Glykosids sprach für eine freie Hydroxygruppe in C-5-Stellung.

Zur Klärung der Haftstelle des Zuckers im Jacein (Ic) führten wir die Methylierung des Glykosids und anschließende Hydrolyse durch. Es resultierte eine Substanz, die im Schmelzpunkt dem 7-Hydroxy-3.5.6.3'.4'-pentamethoxy-flavon (IIc) entsprach⁴⁾. Die Äthylierung von IIc lieferte das bekannte 7-Äthyl-pentamethyl-quercetagetin (II d)⁴⁾. Dies sprach für eine Zuckerverknüpfung am C-7.

Die partielle Glucosidierung des Jaceidins nach G. ZEMPLÉN und L. FARKAS⁵⁾ mit 1 Mol. Acetobromglucose führte zu einer Substanz, die in jeder Hinsicht mit dem natürlichen Jacein übereinstimmte. Damit war auch der Zuckertyp eindeutig bewiesen.

Nach Methylierung und anschließender Hydrolyse lieferte das synthetische Glykosid das gleiche 7-Hydroxy-pentamethoxy-flavon (IIc) und dessen Äthyläther (IId) wie das natürliche Jacein (Ic).

Der Beweis für die Struktur des Jaceidins (Id) wurde durch Synthese des 3.6.3'-Trimethoxy-5.7.4'-triäthoxy-flavons und Vergleich mit dem Triäthyläther des natürlichen Aglucons erbracht.

Die Synthese ging von 2-Hydroxy-5-methoxy-4.6-diäthoxy-acetophenon aus, das durch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung aus 4-Methoxy-3.5-diäthoxy-phenol⁶⁾ hergestellt wurde. Das gleiche Acetophenon war bereits von L. R. ROW, V. D. N. SASTRY, T. R. SESHADRI und T. R. THIRUVENGADAM⁷⁾ auf einem anderen Weg erhalten worden. Wir kondensierten anschließend das Acetophenon mit 3-Methoxy-4-äthoxy-benzaldehyd zum 2'-Hydroxy-3.5'-dimethoxy-4.4'.6'-triäthoxy-chalkon. Neben dem Chalkon fiel beim Ansäuern des Reaktionsgemisches zu ca. 10% das isomere Flavanon aus. Die theoretischen Voraussetzungen für das Gelingen einer oxydativen Cyclisierung

⁴⁾ N. R. BANNERJEE und T. R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci. 44 A, 284—286 [1956].

⁵⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. 76, 1110 [1943].

⁶⁾ M. KRISHNAMURTI und T. R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci. 39 A, 144 [1954].

⁷⁾ Proc. Indian Acad. Sci. 28 A, 189 [1948].

des Chalkons zum Flavonol (II_f) nach ALGAR-FLYNN-OYAMADA^{8,9)} waren auf Grund seiner Alkylsubstitution am C-6'¹⁰⁻¹³⁾ und am C-4¹⁴⁾ sehr ungünstig. Die Beobachtung von T. S. WHEELER¹⁵⁾, daß die Reaktion bei dem vorliegenden Substitutionstypus in der Kälte zu Benzalcumaranonen und in der Wärme zu Flavonolen führt, veranlaßte uns, in siedendem Methanol zu oxydieren. Auf diese Weise erhielten wir das Flavonol in guter Ausbeute. Auch das Flavanon ließ sich ebenso wie das Chalkon mittels Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung zum Flavonol oxydieren.

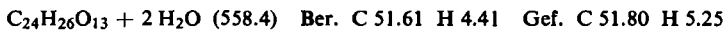
Durch Methylierung des Flavonols in C-3 kamen wir schließlich zum 3.6.3'-Trimethoxy-5.7.4'-triäthoxy-flavon (II_e). Der Schmelzpunkt dieser Substanz entsprach dem des Triäthyläthers des natürlichen Jaceidins. Auch im Misch-Schmelzpunkt war keine Depression zu beobachten. Darüber hinaus bewies das IR-Überlagerungsspektrum die völlige Identität der beiden Hexaalkyläther.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sind wir für Sachbeihilfen zu großem Dank verpflichtet. Fräulein Ilona BATTÁ, Budapest, danken wir für die Ausführung eines Teils der Mikroanalysen.

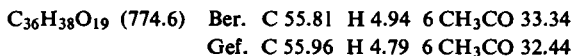
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Ein Teil der mikroanalytischen Bestimmungen wurde von Fräulein ILONA BATTÁ, Technische Universität Budapest, durchgeführt. Die übrigen Bestimmungen erfolgten im Mikroanalytischen Laboratorium ALFRED BERNHARDT, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Isolierung von Jacein (Ic): 1 kg luftgetrocknete Droge von *Centaurea jacea* L. wurde mit Methanol erschöpfend extrahiert, der Auszug eingeeengt und der Rückstand mit 1 l Wasser digeriert. Das Chlorophyll schied sich nach dreitägigem Aufbewahren im Kühlschrank von der wäßrigen Lösung ab. Anschließend schüttelte man erschöpfend mit Äthylacetat aus. Aus der Äthylacetatlösung fiel beim Einengen das Jacein aus. Es wurde mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 10 g (1%). Das Glykosid reagierte in methanol. Lösung mit Eisen(III)-chlorid unter Grünfärbung. Es begann bei 140° zu sintern und schmolz bei 205–207°. Beim Trocknen der Substanz über P₂O₅ unter vermindertem Druck bei 80° während dreimal 5 Stdn. trat ein Gewichtsverlust von 6.27% ein, was einem Kristallwassergehalt von 2 Moll. entspricht (Theorie 6.45% für einen Kristallwassergehalt von 2 Moll.). $[\alpha]_D^{20}$: -73.1° (c = 1.48, in Methanol p. a.). λ_{\max} (in Methanol p. a.) 354 m μ (log ϵ = 4.32), 258 m μ (log ϵ = 4.30).



Das Hexaacetat (Acetanhydrid und Natriumacetat) wurde aus Methylisobutylketon umkristallisiert. Es ist in feuchtem Zustand lichtempfindlich und zersetzt sich unter Braunfärbung. Schmp. 200–201°.



8) J. ALGAR und J. P. FLYNN, Proc. Roy. Irish Acad. **42** B, 1 [1934].

9) T. OYAMADA, J. chem. Soc. Japan **55**, 1256 [1934].

10) T. A. GEISSMAN und D. K. FUKUSHIMA, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1686 [1948].

11) K. J. BALAKRISHNA, T. R. SESHADRI und G. VISWANATH, Proc. Indian Acad. Sci. **30** A, 120 [1948].

12) N. NARASIMHACHARI und T. R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci. **30** A, 216 [1946].

13) N. NARASIMHACHARI, S. NARAYANASWAMI und T. R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci. **37** A, 104 [1953].

14) N. ANAND, R. N. IYER und K. VENKATARAMAN, Proc. Indian Acad. Sci. **29** A, 203 [1949].

15) Record Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.) **18**, 133 [1957].

Jaceidin (*Id*): 5.00 g *Jacein* wurden in 250 ccm Methanol gelöst und mit der gleichen Menge 20-proz. Salzsäure 3 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Beim Abkühlen schied sich das Aglucon kristallin ab. Ausb. 3.25 g. Schmp. 127–133°. λ_{\max} (in Methanol p. a.) 350 m μ (log ϵ = 4.32), 255 m μ (log ϵ = 4.23). Die methanol. Lösung färbte sich nach Zusatz von Eisen(III)-chlorid grün.

$C_{16}H_{16}O_8$ (360.3) Ber. C 60.00 H 4.47 3 OCH₃ 25.84 Gef. C 59.91 H 4.56 3 OCH₃ 24.50

3.5.6.7.3'.4'-Hexahydroxy-flavon, *Quercetagetin* (*Ila*): 0.50 g *Jaceidin* wurden mit Jodwasserstoffsäure/Acetanhydrid in üblicher Weise entmethyliert. Das *Quercetagetin* kristallisierte aus Methanol/Wasser in gelben Nadeln. Ausb. 0.39 g. Schmp. 308° (Lit.¹⁰): Schmp. 316–320°. Die Acetylierung des *Quercetagetins* mittels Acetanhydrid/Natriumacetat lieferte die Acetylverbindung in farblosen Nadeln vom Schmp. 202–204°. Der Misch-Schmp. mit authent. *Quercetagetin-hexaacetat**) zeigte keine Depression.

$C_{27}H_{22}O_{14}$ (570.4) Ber. C 56.89 H 3.88 6CH₃CO 45.30
Gef. C 56.86 H 3.74 6CH₃CO 46.82

Alkaliabbau des Jaceidins: Eine Lösung von 250 mg *Jaceidin* in 10 ccm 50-proz. Kalilauge wurde 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen säuerte man die verdünnte Lösung mit Salzsäure an und extrahierte anschließend mit Äther. Der Äther wurde auf 20 ccm eingengt und dreimal mit 2 ccm 10-proz. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern schied sich eine farblose Substanz ab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser als *Vanillinsäure* identifiziert wurde. Schmp. und Misch-Schmp. 203–205°.

5.7.4'-Trimethyl-jaceidin, *Hexamethyl-quercetagetin* (*Iib*): 0.50 g *Jaceidin* wurden mit 0.26 ccm *Dimethylsulfat* und 5 g frisch geglühtem *Kaliumcarbonat* in 50 ccm trockenem Aceton 30 Stdn. unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt. Man filtrierte heiß, destillierte das Aceton ab und kristallisierte den Rückstand zweimal aus Methanol/Wasser. Ausb. 0.12 g farblose, prismatische Nadeln. Schmp. und Misch-Schmp. 142°.

$C_{21}H_{22}O_8$ (402.4) Ber. C 62.69 H 5.51 Gef. C 62.80 H 5.28

5.7.4'-Triäthyl-jaceidin (*Iie*): In gleicher Weise wie oben für die Methylierung beschrieben wurden 0.5 g *Jaceidin* mit 0.3 ccm *Diäthylsulfat* umgesetzt. Das Äthylprodukt fiel zunächst ölig an und konnte nach mehrmaliger Reinigung mit Methanol/Wasser in fester Form erhalten werden. Nach weiterem Umkristallisieren aus Äther/Hexan farblose Nadeln vom Schmp. 118°.

$C_{24}H_{28}O_8$ (444.5) Ber. C 64.85 H 6.35 Gef. C 64.53 H 6.37

5.4'-Dimethyl-jaceidin, 3.5.6.3'.4'-Pentamethyl-quercetagetin (*Iic*): 0.5 g *Jacein* wurden in 80 ccm trockenem Aceton mit 2 g frisch geglühtem *Kaliumcarbonat* und 0.35 ccm *Dimethylsulfat* 60 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Acetonlösung wurde heiß filtriert, eingengt und der verbleibende Rückstand mit 30 ccm Äthanol und 30 ccm 20-proz. Salzsäure 3 Stdn. gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels fiel das *Dimethyljaceidin* aus. Es wurde abgesaugt und aus Äthanol/Wasser dreimal umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 228–230° (Lit.⁴): Schmp. 231–233°.

$C_{20}H_{20}O_8$ (388.4) Ber. C 61.84 H 5.19 5OCH₃ 39.95 Gef. C 62.12 H 5.15 5OCH₃ 40.12

5.4'-Dimethyl-7-äthyl-jaceidin (*Iid*): 50 mg *Iic* wurden mit 0.1 ccm *Diäthylsulfat* und 1 g *Kaliumcarbonat* in 30 ccm Aceton 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Acetonlösung wurde

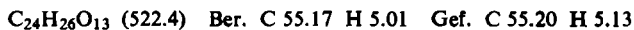
*) Wir danken Herrn Professor T. R. SESHADRI, Neu-Delhi, für eine Vergleichsprobe des Acetats vom Schmp. 204–206°.

¹⁰) W. BAKER, R. NODZU und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 1929, 74.

anschließend filtriert, eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers ließ sich der Rückstand aus Methanol/Wasser kristallisieren. Farblose Nadeln vom Schmp. 127.5—128.5° (Lit.⁴⁾; Schmp. 128—130°).

Jacein aus Jaceidin: 3.0 g *Jaceidin* wurden in 150 ccm Aceton gelöst und mit 3.9 g α -*Acetobromglucose* und 23 ccm einer 2-proz. Kalilauge versetzt. Nach mehrtägigem Stehenlassen im Kühlschrank wurde die Acetonlösung auf ein Drittel eingeeengt und in 300 ccm Wasser eingetragen. Der abgeschiedene Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und zusammen mit 5 g Cellulosepulver mit Methanol zu einem Brei angerührt. Die Anreibung brachte man trocken auf eine Cellulosesäule von 5 cm \varnothing und 30 cm Länge und eluierte mit Chloroform. Die ersten Fraktionen enthielten unverändertes Aglucon, die folgenden das Glykosidtetraacetat.

Zur Entacetylierung erhitze man die Acetylverbindung 10 Min. in einer 5-proz. Lösung von Natriumhydroxyd in 50-proz. Methanol bei Dampfbadtemperatur. Die abgekühlte, gelbe Lösung wurde mit Essigsäure neutralisiert und der Niederschlag abgesaugt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser erhielt man 1 g (24%) *Jacein*. Schmp. 205—207°. Der Misch-Schmp. mit dem natürlichen Produkt ergab keine Depression.



2-Hydroxy-5-methoxy-4.6-diäthoxy-acetophenon: Eine Lösung von 6.45 g *4-Methoxy-3.5-diäthoxy-phenol*⁶⁾ in 50 ccm Äther wurde unter Rühren mit 10 g Aluminiumchlorid in 50 ccm Äther versetzt und zum Schluß 3.5 ccm *Acetylchlorid* zugefügt. Nach Entfernung des anfänglich benutzten Eisbades ließ man das Reaktionsgemisch noch 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Die Ätherlösung wurde auf dem Wasserbad eingedampft, der ölige, Aluminiumchlorid enthaltende Komplex mit Eis und Salzsäure zersetzt und das Gemisch anschließend auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Ätherextraktion, Waschen der Ätherlösung mit 5-proz. Natriumcarbonatlösung und Wasser, Trocknen mit Na_2SO_4 und Abdestillieren des Äthers verblieb ein hellgelbes Öl von chromatographisch reinem *2-Hydroxy-5-methoxy-4.6-diäthoxy-acetophenon*. Ausb. 3.4 g. Das Acetophenon war in verd. Natronlauge löslich und gab mit Eisen(III)-chlorid in alkoholischer Lösung eine braunviolette Färbung.

2'-Hydroxy-3.5'-dimethoxy-4.4'.6'-triäthoxy-chalkon: 7.22 g *2-Hydroxy-5-methoxy-4.6-diäthoxy-acetophenon* und 10.0 g *Äthylvanillin* wurden in 75 ccm Äthanol gelöst und unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 7.5 g Kaliumhydroxyd in 15 ccm Wasser im Laufe von 15 Min. zugetropft. Die Lösung blieb zwei Tage gut verschlossen stehen. Anschließend verdünnte man mit 50 ccm einer Mischung aus 75 ccm Äthanol und 15 ccm Wasser und leitete ca. $\frac{1}{4}$ Stde. Kohlendioxyd ein. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und nacheinander mit der Äthanol/Wasser-Mischung, 1-proz. Salzsäure und Wasser gewaschen. Schließlich kristallisierte man die lufttrockene Substanz aus 200 ccm Methanol um. Beim Abkühlen der Lösung schied sich zunächst das *6.3'-Dimethoxy-5.7.4'-triäthoxy-flavanon* in zentimeterlangen, dünnen, biegsamen Fäden aus. Anschließend kristallisierte das Chalkon in dunkelorange-farbenen, großen oktaedrischen Kristallen aus. Das Flavanon wurde durch Eintauchen des Kolbens in lauwarmes Wasser wieder in Lösung gebracht und die Mutterlauge noch warm vom Chalkon abgesaugt. Die Ausbeute an *2'-Hydroxy-3.5'-dimethoxy-4.4'.6'-triäthoxy-chalkon* betrug 6.0 g, Schmp. 137—138°.



Der Schmp. des Flavanons lag bei 126—127°.

3-Hydroxy-6.3'-dimethoxy-5.7.4'-triäthoxy-flavon (IIf): Eine kräftig siedende Lösung von 0.5 g *2'-Hydroxy-3.5'-dimethoxy-4.4'.6'-triäthoxy-chalkon* in 50 ccm Methanol wurde mit 3 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd und anschließend mit 10 ccm 20-proz. Kalilauge versetzt. Die zunächst dunkelrotbraune Lösung hatte sich nach einer Minute etwas aufgehellt und wurde

sofort mit ca. 200 g Eis versetzt und mit Salzsäure angesäuert. Es fielen 0.3 g eines hellgelben, amorphen Niederschlags aus. Aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 163–165°. Die äthanol. Lösung gab mit Eisen(III)-chlorid eine braune Färbung.

$C_{23}H_{26}O_8$ (430.4) Ber. C 64.18 H 6.08 Gef. C 64.14 H 5.79

3.6.3'-Trimethoxy-5.7.4'-triäthoxy-flavon, 5.7.4'-Triäthyl-jaceidin (Iie): 0.23 g *IIf* wurden in Äthanol und 75 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst und unter Rühren 5 ccm *Dimethylsulfat* zugetropft. Nach 3 Stdn. säuerte man mit 10-proz. Salzsäure an und saugte vom entstandenen Niederschlag ab. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser fiel *Iie* als zunächst schwach gelb gefärbte Substanz an. Ausb. 0.18 g. Weiteres zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol/Wasser führte zu Entfärbung. Der Schmp. blieb konstant bei 117.5–118.5°. Im Misch-Schmp. mit dem natürlichen Produkt trat keine Depression auf.

$C_{24}H_{28}O_8$ (444.5) Ber. C 64.85 H 6.35 Gef. C 64.79 H 6.08
