

Werner Herz, Lorand Farkas*), V. Sudarsanam, Hildebert Wagner,
Ludwig Hörhammer und Reinhard Rüger

Untersuchungen über die Inhaltsstoffe von *Iva*-Arten, VI¹⁾

Isolierung und Struktur von Axillarin, einem neuen Flavon aus *Iva axillaris* Pursh. ssp. *robustior*

Aus dem Department of Chemistry der Florida State University, Tallahassee, Florida/USA,
und aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München

(Eingegangen am 21. Mai 1966)

Für ein neues Flavon aus den Blüten und Blättern von *Iva axillaris* Pursh. ssp. *robustior* (Axillarin) wurde die Struktur eines 5.7.3'.4'-Tetrahydroxy-3.6-dimethoxy-flavons (3.6-Dimethyl-quercetagenin) (**1a**) ermittelt und durch Synthese des Tetraäthylderivates gesichert.

Im Rahmen chemischer Untersuchungen von *Iva*-Arten¹⁾ konnte aus den Blättern und Blüten von *Iva axillaris* Pursh. ssp. *robustior*²⁾, einer im Westen der Vereinigten Staaten weit verbreiteten Pflanze (poverty weed), ein bisher nicht beschriebenes Flavon isoliert werden, das wir Axillarin (**1a**) genannt haben. Das bei 211–213° schmelzende Flavon besitzt die Summenformel C₁₇H₁₄O₈ und enthält 2 Methoxygruppen.

UV- und IR-Spektrum sprachen zusammen mit den anderen Analysen für ein neues Tetrahydroxy-dimethoxy-flavon. Eine Bestätigung brachten das NMR-Spektrum von Axillarin in Deutero-aceton (2 Methoxyl-Signale bei $\tau = 6.13$ und 6.17) und die Darstellung des Äthylierungsproduktes (**1c**), dessen Spektrum in Deutero-chloroform neben den Signalen für die beiden Methoxygruppen ($\tau = 6.22$ und 6.29) zwei Triplets bei 8.57 und 8.53 ($J = 7, 12$ Methyl-Protonen von 4 Äthoxygruppen) und ein Quadruplett bei $\tau = 5.95$ ($J = 7, 8$ Methylen-Protonen von 4 Äthoxygruppen) aufweist. Ein Singulett bei $\tau = 4.49$ in den NMR-Spektren von Axillarin und seinem Tetraäthylderivat ist eher einem freien C-8- als einem Proton an C-3 zuzuordnen³⁻⁵⁾. Daß eine freie Hydroxygruppe in C-5-Stellung vorliegt, geht aus dem Signal bei $\tau = -3.1$ hervor. Für eine 3'.4'-Disubstitution im Seitenphenyl sprechen das Dublett bei $\tau = 3.24$ ($J = 9.5, H-5'$) und ein komplexes Multipllett bei 2.60 (H-2', H-6') im Spektrum des Tetraäthylaxillarins.

*) Ständige Adresse: Ungarische Akademie der Wissenschaften, Budapest/Ungarn.

¹⁾ V. Mittel.: L. Farkas, M. Nográdi, V. Sudarsanam und W. Herz, J. org. Chemistry, im Druck.

²⁾ Die Existenz zweier Subspezies, ssp. *axillaris* und ssp. *robustior* wurde bestätigt durch Untersuchungen von I. J. Brassett, G. A. Mulligan und C. Frankton, Canad. J. Bot. **40**, 1243 (1962). Unser Untersuchungsmaterial stammte aus West-Nevada, wo die Subspezies *axillaris* nicht vorkommt.

³⁾ J. Massicot und J. Marthé, Bull. Soc. chim. France 1962 (1962).

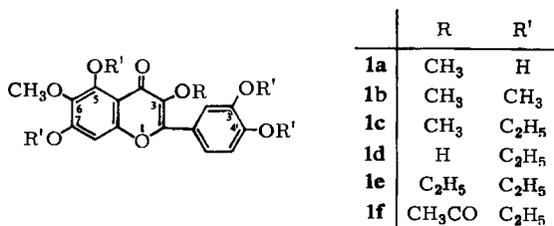
⁴⁾ T. J. Batterham und R. J. Highet, Austral. J. Chem. **17**, 428 (1964).

⁵⁾ C. A. Henrick und P. R. Jefferies, Austral. J. Chem. **17**, 934 (1964).

Aus diesen Daten läßt sich eine Dimethyl-quercetagetin-Struktur ableiten. Das Produkt der vollständigen Methylierung von Axillarin war mit Hexamethyl-quercetagetin (**1 b**) identisch.

Um die Stellung der Methoxygruppen zu ermitteln, wurde die Komplexbildung mit Aluminiumchlorid und die UV-Verschiebung nach Zusatz von Borsäure/Natriumacetat sowie Natriumacetat allein herangezogen. Da hiernach die C-3-Hydroxygruppe besetzt ist und eine *o*-Dihydroxygruppierung im Seitenphenyl sowie ein freies Hydroxyl an C-7 vorliegen, bleibt für die 2. Methoxygruppe nur noch Position 6. Somit muß dem Axillarin die Struktur **1 a** eines 5.7.3'.4'-Tetrahydroxy-3.6-dimethoxy-flavons zukommen.

Zum Strukturbeweis synthetisierten wir den Axillarintetraäthyläther ausgehend vom 2-Hydroxy-5-methoxy-4.6-diäthoxy-acetophenon⁶⁾. Man erhält durch Kondensation mit 3.4-Diäthoxy-benzaldehyd das 2'-Hydroxy-5'-methoxy-3.4.4'.6'-tetraäthoxy-chalkon und hieraus durch modifizierte *Algar-Flynn-Oyamada*-Oxydation in der Hitze⁷⁾ das 6-Methoxy-5.7.3'.4'-tetraäthoxy-flavonol **1 d**. Dessen vollständige Äthylierung lieferte den in der Literatur beschriebenen Patuletinpentaäthyläther (**1 e**) vom Schmp. 120—122°. Methylierung von **1 d** ergibt einen Axillarintetraäthyläther vom Schmp. 108—110°, der um 15° höher liegt als der des aus natürlichem Axillarin dargestellten Äthyläthers (**1 c**). Impft man aber eine Lösung des letzteren mit einem Kristall der synthetischen Verbindung, so erhält man ebenfalls den Schmp. 109°. Der Misch.-Schmp. ist jetzt ohne Depression. Die beiden IR-Spektren stimmen völlig überein.



In einer kürzlich erschienenen vorläufigen Mitteilung wurde von *A. O. Taylor* und *E. Wong*⁸⁾ über die Isolierung eines Quercetagetin-3.6-dimethyläthers aus *Xanthium pensylvanicum* berichtet. Mit den dort gegebenen Angaben ließ sich aber eine Identität mit Axillarin nicht mit Sicherheit feststellen.

Diese Arbeit wurde gefördert durch ein Stipendium des *US Public Health Service* (GM-05814) und Sachbeihilfen der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*.

⁶⁾ L. R. Row, V. D. N. Sastry, T. R. Seshadri und T. R. Thiruvengadam, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **28**, 189 (1948), C. A. **43**, 5397d (1949).

⁷⁾ L. Hörhammer, H. Wagner, A. Rösler, E. Graf und L. Farkas, Chem. Ber. **97**, 2857 (1964); ebenda **98**, 548 (1965).

⁸⁾ A. O. Taylor und E. Wong, Tetrahedron Letters [London] **41**, 3675 (1965).

Beschreibung der Versuche

Die mikroanalytischen Bestimmungen wurden von Herrn Dr. F. Pascher, Bonn, durchgeführt. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-A-60-Spektrometer mit Tetramethylsilan als innerem Standard, die UV-Spektren mit einem Cary-Modell 14-Spektrometer gemessen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Isolierung von Axillarin (1a): 1160 g Blätter und Blüten von *Iva axillaris* Pursh. ssp. *robustior*⁹⁾ wurden mit Chloroform extrahiert und in üblicher Weise aufgearbeitet¹⁰⁾. Das gummiartige Rohprodukt (67 g) wurde an 225 g Kieselsäure chromatographiert. Eluiert wurde mit Lösungsmitteln steigender Polarität (Benzol, Benzol/Chloroform, Chloroform, Chloroform/Methanol). Es wurden Fraktionen zu 500 ccm aufgefangen. Die weniger polaren Fraktionen lieferten eine Mischung von Sesquiterpenlactonen, über die wir später ausführlich berichten werden. Die Fraktionen 61–64 (Chloroform/Methanol 39:1) ergaben eine gummiartige Masse, die wir in Chloroform mit geringem Methanolzusatz lösten. Durch Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde die Masse fest. Aus Acetonitril erhielten wir 0.16 g gelbe, federartige Kristalle vom Schmp. 210–212°. Nach weiteren fünf Umkristallisationen aus Acetonitril Schmp. 211–213°. *Axillarin* gibt mit wäBr. Natronlauge eine kräftige Gelb- und mit Eisen(III)-chlorid eine Grün-Färbung. Die Bargellini- und Gossypetin-Reaktionen sind negativ.

UV (in Äthanol p.a.): λ_{\max} (ϵ) 260 (23 200), 358 (26 300), Inflex. 270 (21 200), 295 $m\mu$ (11 000). In 0.002 *m* NaOC₂H₅: Bande II 271, Bande I 340 und 412 $m\mu$. In äthanol. Natriumacetat: Bande II 274, Bande I 398, Schulter bei 329 $m\mu$. In äthanol. AlCl₃: Bande II 280 (Inflexion bei 305), Bande I 348 und 446 $m\mu$. In Borsäure/Natriumacetat: Bande II 268, Bande I 392 $m\mu$.

C₁₇H₁₄O₈ (346.3) Ber. C 58.96 H 4.08 O 36.96 2 OCH₃ 17.92

Gef. C 58.95 H 4.46 O 36.35 OCH₃ 16.93

5.7.3'.4'-Tetramethyl-axillarin, Hexamethylquercetagetin (1b): 35 mg **1a** in 80 ccm trockenem Aceton, 2 ccm *Methyljodid* und 3.5 g wasserfreies Kaliumacetat wurden unter Rückfluß 24 Stdn. erhitzt. Anschließend fügte man 1 ccm *Methyljodid* und 1 g Kaliumjodid hinzu und erhitzte noch weitere 6 Stdn. Man filtrierte, wusch den Rückstand mit Aceton und dampfte Filtrat und Waschflüssigkeit i. Vak. ein. Der Rückstand wurde mit Wasser digeriert, die Lösung mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt mit verd. Lauge und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen verblieb ein öliger Rückstand, der über 6 g Kieselsäure mit Chloroform/Benzol (1:2) chromatographiert wurde. Die resultierende Substanz lieferte aus Aceton/Petroläther (30–60°) 20 mg farblose Nadeln vom Schmp. 156–158°. Bei der Mischprobe mit aus Artemetin¹¹⁾ hergestelltem *Quercetagetinhexamethyläther* keine Depression.

NMR (in Deuteriochloroform): 6.24 (3 Protonen), 6.20 (3 Protonen), 6.14 (9 Protonen), 6.11 (3 Protonen), 3.44 Singulett (H-8), 3.23 Dublett ($J = 9$, H-5'), 2.54 τ komplexes Multiplett (H-2' und H-6').

5.7.3'.4'-Tetraäthyl-axillarin (1c): Eine Mischung von 35 mg *Axillarin*, 2.5 g wasserfreiem Kaliumcarbonat, 1.5 ccm *Äthyljodid* und 80 ccm trockenem Aceton wurde 30 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man setzte noch 1 ccm *Äthyljodid* und 1.5 g Kaliumcarbonat hinzu und erhitzte

⁹⁾ Gesammelt von Mr. G. Dickinson, Montgomery Pass, Mineral County, Nevada, August 1964.

¹⁰⁾ W. Herz und G. Högenauer, J. org. Chemistry **27**, 905 (1962).

¹¹⁾ W. Herz, J. org. Chemistry **26**, 3014 (1961).

noch weitere 30 Stdn. Die weitere Aufarbeitung folgte derjenigen von **1b**. Der Rückstand wurde an 5 g Kieselsäure chromatographiert. Chloroform/Benzol (1 : 2) eluierte eine Substanz, die aus Aceton/Äther-Benzol (1 : 2) umkristallisiert wurde. Schmp. 93°, Ausb. 25 mg. Mehrfaches Umkristallisieren aus Hexan veränderte den Schmp. nicht, dagegen stieg dieser auf 109°, wenn die Hexanlösung mit einem Kristall des synthet. Tetraäthyläthers angeimpft wurde.

$C_{25}H_{30}O_8$ (458.5) Ber. C 65.49 H 6.60 O 27.92 Gef. C 65.19 H 6.73 O 28.43

Synthet. 2'-Hydroxy-5'-methoxy-3.4.4'.6'-tetraäthoxy-chalkon: 2.0 g nach der Vorschrift von Farkas und Mitarbb.¹²⁾ aus 4-Methoxy-3.5-diäthoxy-phenol¹³⁾ durch Friedel-Crafts-Acylierung hergestelltes 2-Hydroxy-5-methoxy-4.6-diäthoxy-acetophenon und 3.4 g 3.4-Diäthoxybenzaldehyd löste man 5 ccm Äthanol und ließ unter Eiskühlung und Rühren 2.1 g Kaliumhydroxyd in 4.2 ccm Wasser im Laufe von 15 Min. zutropfen. Die Lösung blieb 2 Tage gut verschlossen stehen. Anschließend wurde zuerst mit 10 ccm einer Mischung aus 75 ccm Äthanol und 15 ccm Wasser verdünnt, ca. 15 Min. lang Kohlendioxid eingeleitet und dann der Rest der Äthanol/Wasser-Mischung zugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und nacheinander mit der Äthanol/Wasser-Mischung, 1-proz. Salzsäure und reinem Wasser gewaschen. Schließlich wurde die lufttrockene Substanz aus Methanol umkristallisiert. 1.6 g (47%). Orange gelbe Nadeln vom Schmp. 112°.

$C_{24}H_{30}O_7$ (430.5) Ber. C 66.96 H 7.02 Gef. C 66.70 H 6.88

3-Hydroxy-6-methoxy-5.7.3'.4'-tetraäthoxy-flavon (**1d**): Eine kräftig siedende Lösung von 0.5 g Chalkon in 50 ccm Methanol wurde mit 3 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxid und anschließend mit 10 ccm 20-proz. Kalilauge versetzt. Nachdem sich die zunächst dunkelrotbraune Lösung nach 1 Min. etwas aufgehellt hatte, wurde ca. 200 g zerkleinertes Eis zugegeben und mit Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene hellgelbe amorphe Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. Die alkoholische Lösung gab mit Eisen(III)-chlorid eine braune Färbung. Schmp. 144–146°. Ausb. 0.2 g (38%).

$C_{24}H_{28}O_8$ (444.5) Ber. C 64.86 H 6.35 Gef. C 64.65 H 6.08

6-Methoxy-3.5.7.3'.4'-pentaäthoxy-flavon, Patuletinpentaäthyläther (**1e**): 0.5 g **1d** in 50 ccm wasserfreiem Aceton wurde mit 10 g Kaliumcarbonat und 5 ccm Diäthylsulfat 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Zerstören des nicht umgesetzten Diäthylsulfats mit Ammoniak verblieb ein orange gelb gefärbter Rückstand. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Hexan blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 120–122° (Lit.¹⁴⁾: Schmp. 127–128°. Ausb. 0.5 g (94%).

$C_{26}H_{32}O_8$ (472.5) Ber. C 66.09 H 6.83 Gef. C 66.02 H 6.81

6-Methoxy-5.7.3'.4'-tetraäthoxy-3-acetoxy-flavon (**1f**): 0.5 g **1d** wurden mit 10 ccm Acetonhydrid, 0.5 g Natriumacetat und 5 Tropfen Pyridin 1 Sde. unter Rückfluß erhitzt. Aus Methanol 0.5 g (91%) farblose Nadeln vom Schmp. 185°.

$C_{26}H_{30}O_9$ (486.5) Ber. C 64.19 H 6.22 $1 CH_3CO$ 8.84 Gef. C 64.10 H 5.92 CH_3CO 8.43

3.6-Dimethoxy-5.7.3'.4'-tetraäthoxy-flavon (**1c**): 1.0 g **1d** in 75 ccm wasserfreiem Aceton wurde mit 20 g Kaliumcarbonat und 10 ccm Dimethylsulfat 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren und Zerstören des nicht umgesetzten Dimethylsulfates mit Ammo-

¹²⁾ L. Farkas, L. Hörhammer, H. Wagner, H. Rösler und R. Gurniak, Chem. Ber. **97**, 610 (1964).

¹³⁾ M. Krishnamurti und T. R. Seshadri, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **39**, 144 (1954), C. A. **49**, 5455g (1955).

¹⁴⁾ L. Ramachandra Row und T. R. Seshadri, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **23**, 140 (1946), C. A. **41**, 121c (1947).

niak blieb ein gelb gefärbter Rückstand, der in Methanol aufgenommen wurde. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Hexan hellgelbe Kristalle vom Schmp. 108–110°. Im Gemisch mit dem aus natürlichem Axillarin dargestellten Tetraäthyl-Produkt entstand keine Depression. Die NMR-Spektren beider Derivate stimmten überein. Ausb. 1.0 g (97%).

$C_{25}H_{30}O_8$ (458.5) Ber. C 65.50 H 6.59 Gef. C 65.54 H 6.82

[229/66]