

LUDWIG HÖRHAMMER, HILDEBERT WAGNER, HEINZ RÖSLER,
ERICH GRAF¹⁾ und LORÁND FARKAS

Synthese und Strukturbeweis des Casticins²⁾

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

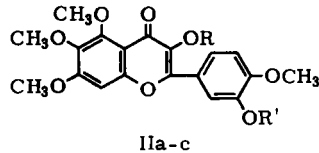
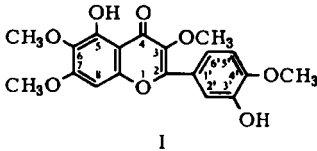
(Eingegangen am 12. Mai 1964)

Durch Oxydation nach ALGAR-FLYNN und OYAMADA wurde aus 2'-Hydroxy-4.4'.5'.6'-tetramethoxy-3-benzyloxy-chalkon das 3-Hydroxy-5.6.7.4'-tetramethoxy-3'-benzyloxy-flavon dargestellt. Methylierung, nachfolgende Entbenzylierung und partielle Entmethylierung in C-5-Stellung führte zum 5.3'-Dihydroxy-3.6.7.4'-tetramethoxy-flavon. Die Eigenschaften dieser Verbindung und ihrer Derivate zeigten Identität mit dem aus den Samen von *Vitex agnus castus* L. isolierten Casticin bzw. seinen Derivaten.

M. MALET³⁾ isolierte im Jahre 1903 aus den Samen von *Vitex agnus castus* L. ein Flavon, dem er den Namen Vitexin gab. Bei der erneuten Bearbeitung dieses Flavons durch I. BELIĆ, J. BERGANT-DOLAR und R. A. MORTON⁴⁾ fanden die Autoren, daß diese Verbindung nicht mit dem heute als Vitexin bezeichneten Flavon-C-glucosid aus *Vitex littoralis*⁵⁾ oder *Vitex lucens*⁶⁾ identisch ist. Sie nannten das neue Flavon Casticin und identifizierten es durch vollständige Methylierung bzw. Entmethylierung als ein Derivat des Quercetagetins (3.5.6.7.3'.4'-Hexahydroxy-flavon).

Die Konstitution ermittelten die gleichen Autoren durch Alkaliabbau des Casticins und seines Diäthylderivates sowie durch partielle Methylierung mit Diazomethan zum Artemitin (5-Hydroxy-3.6.7.3'.4'-pentamethoxy-flavon). Demnach mußte dem Casticin die Struktur eines 5.3'-Dihydroxy-3.6.7.4'-tetramethoxy-flavons (I) zukommen.

Inzwischen wurde das Casticin auch in *Vitex trifolia* L. und *Vitex negundo* L.⁷⁾ sowie in sechs weiteren *Vitex*-Arten aufgefunden⁸⁾.



a: R = H, R' = CH₂C₆H₅

b: R = CH₃, R' = CH₂C₆H₅

c: R = CH₃, R' = H

¹⁾ Teil der Dissertat. von E. GRAF in Vorbereitung (Univ. München).

²⁾ Vorläufige Mitteil.: Tetrahedron Letters [London] 1964, 323.

³⁾ „Étude botanique et chimique du Vitex Agnus-Castus“, Thèse, Montpellier, 1903.

⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 1961, 2523.

⁵⁾ A. G. PERKIN, J. chem. Soc. [London] 73, 1019 [1898].

⁶⁾ L. H. BRIGGS und R. C. CAMBIE, Tetrahedron [London] 3, 269 [1958].

⁷⁾ L. M. SIRAIT, H. RIMPLER und R. HÄNSEL, Experientia [Basel] 18, 72 [1962].

⁸⁾ I. BELIĆ und B. CERIN, Vestnik sloven. kem. Društva 9, 33 [1962].

Im Rahmen unserer Arbeiten^{9,10} über die Synthese natürlich vorkommender Quercetagerivate haben wir zur Beweisführung der obigen Struktur das Casticin synthetisiert und hierüber in einer Kurzmitteilung bereits berichtet²⁾.

Wir wählten hierzu den Weg über das in 3-Stellung benzylierte 3,2'-Dihydroxy-4,4'.5'.6'-tetramethoxy-chalkon, das durch Kondensation von 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon¹¹ mit Isovanillin-benzyläther in starker Kalilauge zugänglich ist.

Eigene Beobachtungen⁹⁾ veranlaßten uns, die Oxydation zum Flavonol nach ALGAR-FLYNN¹²⁾ und OYAMADA¹³⁾ auch hier in der Hitze durchzuführen, wobei wir die besten Ergebnisse in äthanolischer Lösung unter Verwendung von festem Natriumperoxyd erzielten. Das hierbei gewonnene 3-Hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-3'-benzyloxy-flavon (IIa) wurde zum 3,5,6,7,4'-Pentamethoxy-3'-benzyloxy-flavon (IIb) methyliert und dieses durch katalytische Hydrierung zum 3'-Hydroxy-flavon IIc entbenzyliert. Die partielle Abspaltung der Methylgruppe in C-5-Stellung gelang mit Aluminiumchlorid in Äther bei Raumtemperatur und Zerlegung des Komplexes mit Säure.

Eine Vergleichsprobe für das hierbei erhaltene synthetische Casticin isolierten wir aus den Samen von *Vitex agnus castus* L. Synthese- und Naturprodukt sowie deren Acetate stimmten in den Schmelzpunkten und IR-Spektren völlig überein.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

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

2'-Hydroxy-4,4'.5'.6'-tetramethoxy-3-benzyloxy-chalkon: 11.6 g *2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon*¹¹⁾ und 18.6 g *Isovanillin-benzyläther*, aufgeschlämmt in 100 ccm Äthanol, wurden nach langsamem Zusatz von 140 ccm 60-proz. Kalilauge 12 Stdn. geschüttelt. Die dunkelrot gefärbte Äthanolphase wurde im Scheidetrichter von der farblosen Lauge abgetrennt und mit Eis versetzt, bis das Chalkon eben noch in Lösung blieb. Nach kurzem Rühren im Eisbad kam das Ganze durch Chalkonabscheidung zum Erstarren, worauf man durch erneuten Äthanolzusatz wieder einen rührfähigen Brei herstellte. Dieser wurde schließlich durch Zutropfen von ca. 20-proz. Salzsäure angesäuert. Das so abgeschiedene Produkt war fest und konnte abgesaugt werden. Es wurde mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Das Rohprodukt (23.0 g) wurde in 250 ccm Aceton gelöst und nach Filtrieren mit 70 ccm Methanol versetzt, wobei 18.0 g (78%) *2'-Hydroxy-4,4'.5'.6'-tetramethoxy-3-benzyloxy-chalkon* in orangefernen Kristallen abgeschieden wurden. Schmp. 118–119°. λ_{\max} (in Methanol p. a.) 374 m μ . (log ϵ 4.39).

$C_{26}H_{26}O_7$ (450.5) Ber. C 69.32 H 5.82 4 OCH₃ 27.55 Gef. C 69.35 H 5.86 OCH₃ 28.03

3-Hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-3'-benzyloxy-flavon (IIa): Eine siedende Lösung von 1.0 g des *Chalkons* in 100 ccm Äthanol wurde mit 1.0 g pulverisiertem *Natriumperoxyd* versetzt und noch 5 Min. im Sieden gehalten. Nach Zusatz von ca. 100 g Eis wurde mit Salzsäure

⁹⁾ L. FARKAS, L. HÖRHAMMER, H. WAGNER, H. RÖSLER und R. GURNIK, Chem. Ber. 97, 610 [1964].

¹⁰⁾ L. FARKAS, L. HÖRHAMMER, H. WAGNER, H. RÖSLER und R. GURNIK, Chem. Ber. 97, 1666 [1964].

¹¹⁾ V. D. NAGESWARA SASTRI und T. R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A, 23, 262 [1946].

¹²⁾ J. ALGAR und J. P. FLYNN, Proc. Roy. Irish Acad., Sect. B, 42, 1 [1934].

¹³⁾ T. OYAMADA, J. chem. Soc. Japan 55, 1256 [1934].

angesäuert, 2 mal mit je 50 ccm Benzol extrahiert und die Benzollösung wieder mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Das nach Einengen der Benzollösung zurückbleibende Produkt reinigte man noch durch Säulenchromatographie an Magnesol¹⁴⁾. Durch Eluieren mit reinem Aceton konnten hierbei zunächst die Nebenprodukte entfernt werden, während anschließend mit Aceton/Eisessig (49:1) das *Flavonol IIa* gewonnen wurde. Es schied sich nach Einengen auf ca. 10 ccm durch Zusatz der gleichen Menge Wasser in gelben Kristallen ab. Aus Methanol oder Ligroin kristallisierte IIa in kleinen Säulen bzw. Platten. Ausb. 0.1 g (10%), Schmp. 142—143°. Die methanol. Lösung färbte sich nach Zusatz von Eisen(III)-chlorid grünbraun. λ_{\max} (in Methanol p. a.) 254 (log ϵ 4.36), 358 m μ (log ϵ 4.38). C₂₆H₂₄O₈ (464.5) Ber. C 67.24 H 5.21 4 OCH₃ 26.73 Gef. C 67.40 H 5.29 OCH₃ 27.94

3.5.6.7.4'-Pentamethoxy-3'-benzyloxy-flavon (IIb): 1.6 g *IIa* wurden nach der üblichen Methode mit 0.7 g *Dimethylsulfat* und 6 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat in 150 ccm trockenem Aceton methyliert. Nach 12 Stdn. wurde abfiltriert und das Aceton entfernt. Die zurückbleibende zähe Masse behandelte man zur Zerstörung von überschüss. Dimethylsulfat einige Zeit mit 50 ccm 3-proz. Natronlauge. Nach Abgießen der Lauge wurde die *Methylverbindung IIb* aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Prismen, Ausb. 1.37 g (83%), Schmp. 120.5—121.5°. λ_{\max} (in Methanol p. a.) 240 (log ϵ 4.34), 333 m μ (log ϵ 4.38).

C₂₇H₂₆O₈ (478.5) Ber. C 67.77 H 5.48 5 OCH₃ 32.43 Gef. C 67.71 H 5.28 OCH₃ 34.61

3'-Hydroxy-3.5.6.7.4'-pentamethoxy-flavon (IIc): 1.30 g *IIb* wurden in 150 ccm Äthanol mit 0.2 g 10-proz. *Palladiumkohle* bei Raumtemperatur hydriert. Nach 1 Stde. wurde vom Katalysator abfiltriert, Alkohol und Toluol unter vermindertem Druck entfernt und die zurückbleibende Masse (1.05 g) aus Methanol kristallisiert. Ausb. 0.93 g (89%) farblose Plättchen vom Schmp. 182.5—183.5°. λ_{\max} (in Methanol p. a.) 252 (log ϵ 4.35), 335 m μ (log ϵ 4.37).

C₂₀H₂₀O₈ (388.4) Ber. C 61.85 H 5.19 5 OCH₃ 39.95 Gef. C 61.84 H 5.06 OCH₃ 39.82

5.3'-Dihydroxy-3.6.7.4'-tetramethoxy-flavon, Casticin (I): Zu 6.0 g wasserfreiem *Aluminiumchlorid* in 30 ccm absol. Äther fügte man 0.3 g *IIc*. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde das Gemisch 5 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und dann der Äther ohne Erwärmen entfernt. Den Aluminiumchlorid-Komplex löste man unter Eiskühlung in 30 ccm Wasser und versetzte schließlich mit 10 ccm konz. Salzsäure. Nach 1stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur schieden sich aus dem Reaktionsgemisch hellgelbe Nadeln ab. Umkristallisieren des Rohproduktes (0.25 g) aus Methanol lieferte gelbe Prismen vom Schmp. 186—187°. Ausb. 0.19 g (65%). Die Reaktion der methanol. Lösung mit Eisen(III)-chlorid ergab eine olivgrüne Färbung. Der Misch-Schmp. mit natürlichem *Casticin* war ohne Depression. Eine weitere Übereinstimmung zeigte sich im IR-Spektrum, dessen Banden auch den Angaben von I. BELIĆ, J. BERGANT-DOLAR und R. A. MORTON⁴⁾ entsprachen. λ_{\max} (in Methanol p. a.) 258 (log ϵ 4.30), 272 (log ϵ 4.24), 349 m μ (log ϵ 4.33).

C₁₉H₁₈O₈ (374.3) Ber. C 60.96 H 4.85 4 OCH₃ 33.17 Gef. C 61.62 H 5.17 OCH₃ 32.61

Acetylierung des *Casticins (I)* mittels *Acetanhydrid*/Natriumacetat lieferte das *3.6.7.4'-Tetramethoxy-5.3'-diacetoxy-flavon*. Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 178—179°. Lit.-Schmp. 178—179°. Im Misch-Schmp. mit dem aus dem Naturprodukt gewonnenen *Casticin-5.3'-diacetat* wurde keine Depression beobachtet. Ebenso war das IR-Spektrum identisch. λ_{\max} (in Methanol p. a.) 232 (log ϵ 4.32), 260 (log ϵ 4.19), 325 m μ (log ϵ 4.41).

C₂₃H₂₂O₁₀ (458.4) Ber. C 60.26 H 4.84 2 COCH₃ 18.78
Gef. C 60.42 H 4.92 COCH₃ 19.48

¹⁴⁾ Magnesol pract., 100—200 mesh, Serva Entwicklungslabor, Heidelberg.