

Lóránd Farkas, Mihály Nógrádi und János Strelisky

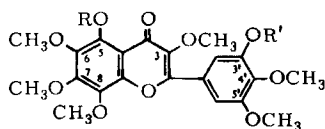
Die endgültige Konstitutionsaufklärung des Digicitrins durch Synthese¹⁾

Aus der Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Technische Universität Budapest

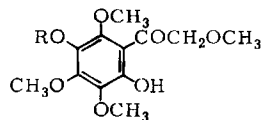
(Eingegangen am 27. April 1966)

Die Konstitution des Digicitrins, eines Flavons aus *Digitalis purpurea*, wurde auf Grund seiner Identität mit synthetischem 5,3'-Dihydroxy-3,6,7,8,4',5'-hexamethoxy-flavon (**1b**) bestätigt.

Im Jahre 1962 isolierten *Meier und Fürst*²⁾ aus den Blättern von *Digitalis purpurea* ein neues Flavon, das sie Digicitrin nannten. Nach den Analysen enthielt das Molekül sechs Methoxygruppen und zwei aktive Wasserstoffatome, die zwei Hydroxylgruppen zugeordnet werden konnten. Das vollmethylierte Digicitrin erwies sich identisch mit dem von *Seshadri und Venkateswarlu*³⁾ schon früher hergestellten 3,5,6,7,8,3',4',5'-Octamethoxy-flavon (**1a**). Somit gehört Digicitrin zu den Flavonen mit der bisher höchsten Zahl von Substituenten.



	R	R'
1a	CH ₃	CH ₃
1b	H	H
1c	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅
1d	CH ₃	H
1e	Ac	Ac



	R
2a	H
2b	CH ₃

Auf Grund von Farbreaktionen und Abbaueversuchen schlugen *Meier und Fürst* für Digicitrin die Konstitution eines 5,3'-Dihydroxy-3,6,7,8,4',5'-hexamethoxy-flavons (**1b**) vor. Zur endgültigen Bestätigung dieser Struktur unternahmen wir die Synthese des Digicitrins.

Es lag nahe, aus 2,5-Dihydroxy-3,4,6,ω-tetramethoxy-acetophenon (**2a**)⁴⁾ und 4,5-Dimethoxy-3-benzyloxy-benzoesäure-anhydrid nach der *Allan-Robinson*-Methode 6-Hydroxy-

¹⁾ L. Farkas, M. Nógrádi und J. Strelisky, Kurzmittel.: Tetrahedron Letters [London] **1965**, 4563.

²⁾ W. Meier und A. Fürst, Helv. chim. Acta **45**, 232 (1962).

³⁾ T. R. Seshadri und V. Venkateswarlu, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **23**, 192 (1946), C. A. **40**, 5431 (1946).

⁴⁾ V. V. S. Murti, L. R. Row und T. R. Seshadri, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **24**, 233 (1946).

3.5.7.8.4'.5'-hexamethoxy-3'-benzyloxy-flavon aufzubauen und dieses nach bekannten Methoden in Digicitrin überzuführen. Da jedoch die Kondensation nicht eindeutig verlief und zu einem Gemisch aus drei flavonartigen Substanzen führte, verfolgten wir diesen Weg nicht weiter.

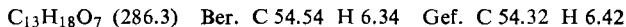
Dagegen ergab die gleiche Methode mit dem schwer zugänglichen 2-Hydroxy-3.4.5.6.ω-pentamethoxy-acetophenon (**2b**)³ als Phenolkomponente ein einheitliches Produkt, 3.5.6.7.8.4'.5'-Heptamethoxy-3'-benzyloxy-flavon (**1c**). Nach katalytischer Entbenzylierung von **1c** zu **1d** und anschließender partieller Entmethylierung erhielten wir 5.3'-Dihydroxy-3.6.7.8.4'.5'-hexamethoxy-flavon (**1b**), Digicitrin.

Synthetisches Digicitrin erwies sich mit dem Naturprodukt⁵) identisch. Dimethyläther (**1a**) und Diacetat (**1e**) des synthetischen Produktes zeigten die gleichen physikalischen und chemischen Eigenschaften wie die aus dem natürlichen Digicitrin bereiteten Derivate²).

Die Herstellung des Acetophenons **2b** wurde erstmals von *Seshadri* und Mitarbb.⁴) versucht. Nach Angaben der Autoren gelang es in einer Reihe von Versuchen nur einmal, Spuren des kristallisierten Produktes zu gewinnen. So waren sie gezwungen, das Acetophenon **2b** nach *Karrer*⁶) durch alkalischen Abbau von 3.5.6.7.8.4'-Hexamethoxy-flavon (Calicoperin-dimethyläther)³) zu gewinnen. Uns gelang nach der im Versuchsteil beschriebenen Methode die Darstellung von **2b** durch partielle Methylierung von 2.5-Dihydroxy-3.4.6.ω-tetramethoxy-acetophenon (**2a**) mit mäßiger Ausbeute (29%), jedoch reproduzierbar.

Beschreibung der Versuche⁷)

2-Hydroxy-3.4.5.6.ω-pentamethoxy-acetophenon (2b): 1.2 g *2.5-Dihydroxy-3.4.6.ω-tetramethoxy-acetophenon (2a)*⁴) in 10 ccm Aceton wurden auf dem Magnetrührer mit 0.54 ccm *Dimethylsulfat* und 2 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren der anorganischen Salze engte man die Lösung i. Vak. ein und löste den Rückstand in Chloroform. Die Chloroformlösung wurde dann zuerst mit 4 × 10 ccm 10-proz. Kaliumcarbonatlösung, dann mit 2 × 10 ccm 10-proz. Natriumhydroxidlösung ausgezogen. Nach Ansäuern der letzteren erhielten wir 500 mg des fast reinen, aber noch öligen Produktes. Chromatographie an 25 g Kieselgel mit Benzol/Äthylacetat (4:1) ergab 340 mg (29%) kristallisiertes *Acetophenon 2b* vom Schmp. 62–64° (Lit.³): 66–67°). Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid in Methanol grün.



4.5-Dimethoxy-3-benzyloxy-benzoessäure: Ein gerührtes Gemisch von 20 g *3-Hydroxy-4.5-dimethoxy-benzoessäure*⁸), 50 ccm *Benzylchlorid*, 60 g Kaliumcarbonat und 80 ccm Dimethylformamid wurde 1 Stde. im 160°-Ölbad erhitzt. Nach Einrühren in 500 ccm Wasser fiel der

⁵) Wir sind Herrn Dr. A. Fürst für die Überlassung von natürlichem Digicitrin zu Dank verpflichtet.

⁶) W. Karrer, Helv. chim. Acta 17, 1560 (1934).

⁷) Die UV-Spektren wurden mit dem Unicam Spektrophotometer Typ SP 700 aufgenommen. Die Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und nicht korrigiert. Die Reaktionsprodukte wurden mittels Dünnschichtchromatographie auf ihre Reinheit geprüft; Adsorbens: Kieselgel G, Merck, Laufmittel: Benzol/Äthylacetat 4:1, Nachweis: Fluoreszenz im UV-Licht.

⁸) E. Fischer, M. Bergmann und W. Lipschitz, Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 68 (1918).

Benzylester der 4.5-Dimethoxy-3-benzyloxy-benzoessäure als farbloses Öl aus. Man trennte das Öl ab, verseifte den Ester durch Kochen mit methanol. Natronlauge, verdünnte mit Wasser und erhiebt durch Ansäuern 27 g (93 %) der nahezu reinen *Säure*. Aus Äthanol Schmp. 174–176° (Lit. ⁹⁾: 173–174°).

C₁₆H₁₆O₅ (288.3) Ber. C 66.66 H 5.59 Gef. C 66.51 H 5.39

4.5-Dimethoxy-3-benzyloxy-benzoylchlorid: 10 g der *Säure* wurden mit 10 ccm *Thionylchlorid* 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung engte man i. Vak. ein und entfernte die Reste des Thionylchlorids durch Abdampfen mit Benzol. Den Rückstand kristallisierte man aus wenig Benzol um. Ausb. 80 g. Schmp. 70–72°.

C₁₆H₁₅ClO₄ (306.7) Ber. C 62.64 H 4.93 Cl 11.55 Gef. C 62.83 H 4.72 Cl 10.90

4.5-Dimethoxy-3-benzyloxy-benzoessäureanhydrid: Aus 10 g *Säure* hergestelltes rohes *Säurechlorid* und 10 g *4.5-Dimethoxy-3-benzyloxy-benzoessäure* wurden in 20 ccm Pyridin 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und danach in ein Gemisch von 200 g Eis und 20 ccm konz. Salzsäure eingerührt. Das anfangs ölig anfallende *Anhydrid* kristallisierte bald. Nach Absaugen und gründlichem Trocknen kristallisierte man das Produkt zweimal aus wenig Essigester um. Ausb. 12 g (62 %). Schmp. 121–122°.

C₃₂H₃₀O₉ (558.6) Ber. C 68.81 H 5.41 Gef. C 69.05 H 5.54

3.5.6.7.8.4'.5'-Heptamethoxy-3'-benzyloxy-flavon (1c): 0.5 g **2b**, 4.25 g *4.5-Dimethoxy-3-benzyloxy-benzoessäureanhydrid* und 2.0 g Natriumsalz der gleichen *Säure* wurden gut vermischt und 3 Stdn. im Ölbad von 175–180° erhitzt. Das Produkt kochte man 20 Min. mit einer Lösung von 1.5 g Kaliumhydroxid in 50 ccm Äthanol, dampfte i. Vak. ein, gab 20 ccm Wasser hinzu und extrahierte das Gemisch mit Äther. Die Ätherlösung wurde eingengt und der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Das *Flavon 1c* (280 mg, 30 %) kristallisierte in farblosen Prismen vom Schmp. 115–116°. UV: λ_{max} (log ε) 254 (4.26), 270 (Sch.) (4.23) und 330 mμ (4.34). R_F 0.30 (im UV-Licht blaugrüne Fluoreszenz).

C₂₉H₃₀O₁₀ (538.6) Ber. C 64.67 H 5.62 Gef. C 64.55 H 5.50

3'-Hydroxy-3.5.6.7.8.4'.5'-heptamethoxy-flavon (1d): Katalyt. Hydrierung von 250 mg **1c** nach der üblichen Methode ergab nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 136–137°, Ausb. 187 mg (90 %). UV: λ_{max} (log ε) 254 (Sch.) (4.23), 272 (4.24) und 331 mμ (4.31). R_F 0.10 (im UV-Licht gelbe Fluoreszenz).

C₂₂H₂₄O₁₀ (448.4) Ber. C 58.92 H 5.40 Gef. C 58.87 H 5.38

Synthet. Digicitrin; 5.3'-Dihydroxy-3.6.7.8.4'.5'-hexamethoxy-flavon (1b): 200 mg **1d** wurden 8 Stdn. mit einer Lösung von 3 g *Aluminiumchlorid* in 15 ccm absol. Äther gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Aluminiumchloridkomplex durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbad mit 15 ccm verd. Salzsäure (1:1) zersetzt. Das Rohprodukt wurde an 50 g Kieselgel mit Benzol/Äthylacetat (4:1) chromatographiert. Einengen der entsprechenden Fraktionen ergab 90 mg fast reines *Digicitrin*. Aus Äthanol gelbe flache Rhomben vom Schmp. 181–182° (Lit. ²⁾: 178–179°. Mit natürlichem *Digicitrin* wurde keine Schmelzpunktsdepression beobachtet. R_F 0.35 (Lit. ²⁾: 0.38–0.40; im UV-Licht blaßgelbe Fluoreszenz. UV: λ_{max} (log ε) 282 (4.26) und 338 mμ (4.23); Lit. ²⁾: 282 (4.28) und 337 mμ (4.25).

C₂₁H₂₂O₁₀ (434.4) Ber. C 58.06 H 5.11 Gef. C 58.11 H 5.09

Synthet. 5.3'-Dimethyl-digicitrin; 3.5.6.7.8.3'.4'.5'-Octamethoxy-flavon (1a): 30 mg *Digicitrin (1b)* in 3 ccm Aceton wurden mit 0.1 ccm *Dimethylsulfat* und 0.2 g frisch geglühtem

⁹⁾ E. Späth und H. Röder, Mh. Chem. 43, 109 (1922).

Kaliumcarbonat 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Äthanol erhielten wir *Digicitrin-dimethyläther* als farblose Prismen vom Schmp. 127–129° (Lit.²⁾; 126°).

$C_{23}H_{26}O_{10}$ (462.4) Ber. C 59.73 H 5.67 Gef. C 59.50 H 5.70

Synthes. 5.3'-Diacetyl-digicitrin; 3.6.7.8.4'.5'-Hexamethoxy-5.3'-diacetoxy-flavon (1e): 20 mg *Digicitrin* wurden mit 0.5 ccm *Acetanhydrid* und wenig *Natriumacetat* so lange auf dem Wasserbad erhitzt, bis eine farblose Lösung entstand. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 ccm Wasser geschüttelt. Sehr bald kristallisierte reines *Digicitrin-diacetat* aus. Schmp. 145–147° (Lit.²⁾; 145–146°).

$C_{25}H_{26}O_{12}$ (518.5) Ber. C 57.91 H 5.05 Gef. C 57.94 H 5.02

[174/66]
