

nicht völlig einheitlich. Sie wurden nochmals an 4 g Silicagel chromatographiert. Die analog eluierten Fraktionen (35 mg) gaben aus Aceton 19 mg farblose Blättchen, Smp. 218–221°. Nach Umkristallisieren Smp. 223–224°, $[\alpha]_D^{20} = +51,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0$ in Me). IR.-Spektrum siehe Fig. 2. Alkalische Silberdiamminlösung sowie Blautetrazolium wurden rasch reduziert.

Acetylierung. 3 mg 3 α ,17,21-Trihydroxy-5 α -pregnan-20-on wurden mit 120 mg abs. Py und 80 mg (Ac)₂O 20 Std. bei 25° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 3,5 mg Rohprodukt. Aus Ae sechseckige Blättchen, Smp. 189–192°. Die Mischprobe mit reinem IX schmolz bei 190–193°.

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Synthese von 3 α ,17,21-Trihydroxy-5 α -pregnan-20-on wird beschrieben. Der Stoff war nicht identisch mit der aus Nebennieren-Extrakten isolierten Substanz Nr. 1018.

Forschungslaboratorium
der Pharmazeutischen Abteilung der
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
und
Organisch-chemische Anstalt
der Universität Basel

28. Digicitrin, ein neues Flavon aus den Blättern des roten Fingerhutes

von W. Meier und A. Fürst

(6. XII. 61)

Aus den phenolischen Anteilen eines Benzolextraktes von Blättern des roten Fingerhutes (*Digitalis purpurea* L.) lässt sich eine Substanz vom Smp. 178–179° isolieren. Obwohl der Gehalt in luftgetrockneten Blättern nur etwa 0,002% beträgt, bietet ihre Gewinnung dank dem starken Haftvermögen an Aluminiumoxid keine besonderen Schwierigkeiten. Zur Bereitstellung der für die Konstitutionsaufklärung benötigten Materialmengen standen uns Mutterlaugen aus der Fabrikation von «Digalen»-ROCHE, einem in der Herztherapie gebrauchten Medikament, zur Verfügung.

Die neue, gelbgefärbte Verbindung C₂₁H₂₂O₁₀, für welche wir den Namen *Digicitrin* vorschlagen, ist optisch inaktiv; sie enthält zwei aktive Wasserstoffatome und sechs Methoxylgruppen. Aus dem leicht zugänglichen Diacetyl-Derivat kann die ursprüngliche Verbindung durch alkalische Hydrolyse regeneriert werden. Die OH-Funktion macht sich auch im IR.-Spektrum (Fig. 1) durch die Bande bei 3400 cm⁻¹ bemerkbar. Verschiedene Farbreaktionen und das UV.-Spektrum (Fig. 2), welches zwei Absorptionsmaxima bei 282 m μ ($\epsilon = 19100$) und 337 m μ ($\epsilon = 17670$) zeigt, deuten auf das Vorliegen eines Flavonkörpers hin¹⁾²⁾³⁾.

¹⁾ T. A. GEISSMAN in K. PAECH & M. V. TRACEY, *Moderne Methoden der Pflanzenanalyse*, Bd. III, 450–498; Springer Verlag, Berlin 1955.

²⁾ K. VENKATARAMAN in L. ZECHMEISTER, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 17, 1–69 (1959).

³⁾ B. SKARZYNSKI, *Biochem. Z.* 307, 150 (1939).

Zur Aufklärung der Struktur haben wir den aus Digticitrin mit Dimethylsulfat und NaOH bereiteten Dimethyläther mit Alkali gespalten, wobei als einzige Fragmente die Tri-O-methyl-gallussäure (IV) und eine phenolische Verbindung $C_{13}H_{18}O_7$ gebildet wurden. Letztere konnte durch direkten Vergleich mit authentischem Material als 2-Hydroxy- ω ,3,4,5,6-pentamethoxy-acetophenon (I) identifiziert werden. Aus diesem Befund ergibt sich für den Dimethyläther des Digticitrins die Struktur VI: 3,5,6,7,8,3',4',5'-Octamethoxy-flavon. Somit blieben nur noch die Stellungen der beiden freien Hydroxylgruppen im Digticitrin abzuklären.

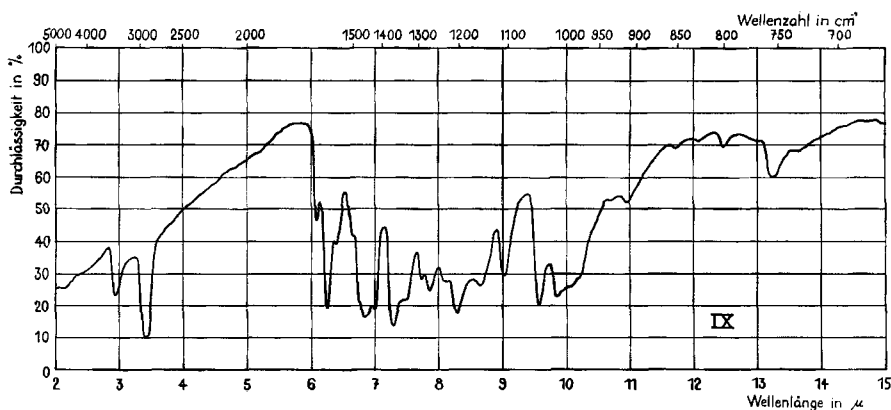


Fig. 1. IR.-Spektrum von Digticitrin (Nujol)

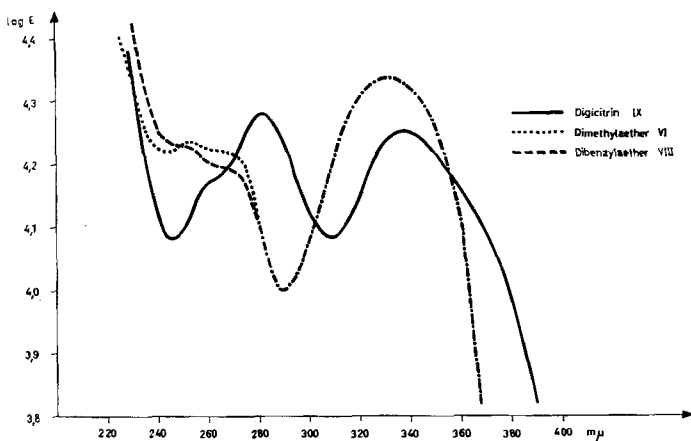


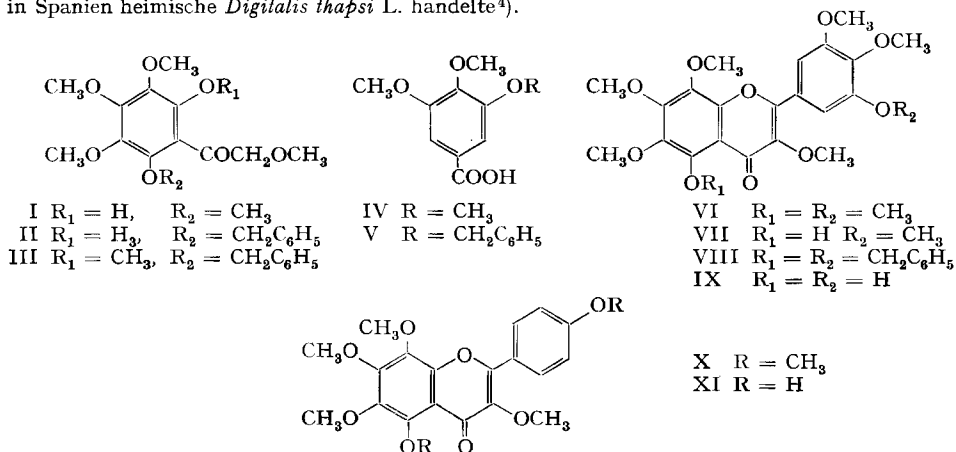
Fig. 2. UV.-Spektrum von Digticitrin, seinem Dimethyl- und seinem Dibenzyl-Äther

Das Acetophenon-Derivat I ist bereits früher durch W. KARRER⁴⁾ in unsern Laboratorien bei der Alkalisplaltung von X, dem Dimethyläther des Calycopterins (XI) erhalten und von SESHADRI und Mitarbeitern⁵⁾ synthetisch hergestellt worden. Die Struktur von Calycopterin (XI)

⁴⁾ W. KARRER, *Helv.* 17, 1560 (1934); vgl. auch W. KARRER & K. VENKATARAMAN, *Nature* 135, 878 (1935).

⁵⁾ V. V. S. MURTI, L. R. ROW & T. R. SESHADRI, *Proc. Indian Acad. Sci.* 24A, 233 (1946).

ist durch Abbau ⁴⁾ ⁶⁾ sowie Synthese ⁷⁾ ⁸⁾ gesichert. Es ist bemerkenswert, dass auch XI in Blättern einer Digitalispflanze aufgefunden wurde, bei der es sich mit grosser Wahrscheinlichkeit um die in Spanien heimische *Digitalis thapsi* L. handelte⁴⁾.



Zur Bestimmung der Lage der beiden freien Hydroxylgruppen gaben uns in der Flavonreihe bewährte Kriterien wertvolle Hinweise. So deutete die Grünfärbung mit Ferrichlorid¹⁾ ⁹⁾, die Rotfärbung bei der Reduktion mit Zink und Salzsäure¹⁰⁾, das Ausbleiben der Fällung mit neutralem Bleiacetat¹¹⁾, der Verlauf des Zirkonoxychlorid-Zitronensäure-Testes¹¹⁾, sowie das Ausbleiben der Blaufärbung nach Zusatz von Ferrichlorid zu dem bei der Reduktion mit Magnesium und Salzsäure gebildeten roten Farbstoff¹²⁾, darauf hin, dass sich im Digicitrin eine freie Hydroxylgruppe in

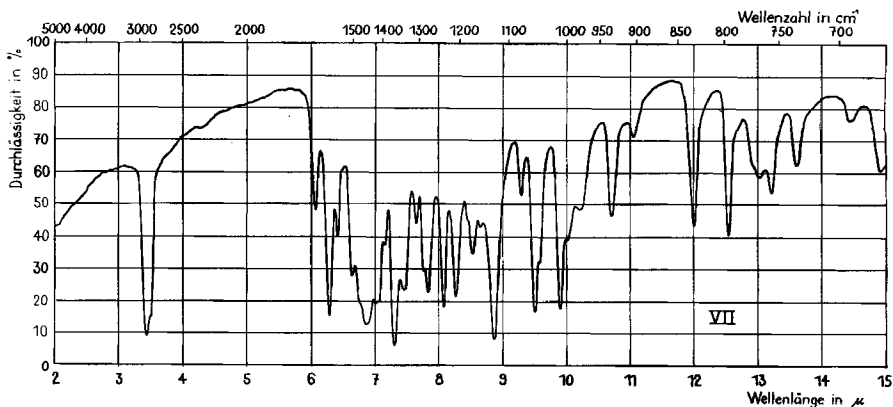


Fig. 3. IR-Spektrum von Digicitrin-3'-Methyläther (VII) (Nujol).

- ⁶⁾ A. N. RATNAGIRISWARAN, K. B. SEHRA & K. VENKATARAMAN, *Biochem. J.* **28**, 1964 (1934); R. C. SHAH, V. V. VIRKAR & K. VENKATARAMAN, *J. Indian chem. Soc.* **19**, 135 (1942); T. R. SESHADRI & V. VENKATESWARLU, *Proc. Indian Acad. Sci.* **23A**, 209 (1946).
⁷⁾ T. R. SESHADRI & V. VENKATESWARLU, *Proc. Indian Acad. Sci.* **23A**, 192 (1946).
⁸⁾ T. R. SESHADRI & V. VENKATESWARLU, *Proc. Indian Acad. Sci.* **24A**, 349 (1946).
⁹⁾ L. H. BRIGGS & R. H. LOCKER, *J. chem. Soc.* **1951**, 3137.
¹⁰⁾ M. SHIMIZU, *J. pharmac. Soc. Japan* **71**, 1329 (1951).
¹¹⁾ L. HÖRHAMMER & R. HÄNSEL, *Arch. Pharm.* **287**, 310 (1954).
¹²⁾ L. HÖRHAMMER & K. H. MÜLLER, *Arch. Pharm.* **287**, 376 (1954).

Stellung 5 sowie eine Methoxygruppe in Stellung 3 befinden und dass die beiden freien Hydroxyle nicht benachbart sind. Dafür sprachen auch die UV.-Spektren, und zwar die Verschiebung der Maxima nach kürzeren Wellenlängen nach Maskierung der Hydroxylgruppen (Fig. 2, Verbindungen VI und VIII)⁹⁾, sowie das unveränderte UV.-Spektrum des Digicitrins selbst in äthanolischer AlCl_3 -Lösung¹⁷⁾.

Einwirkung von Diazomethan auf Digicitrin ergab neben der vollständig methylierten Verbindung VI ein Produkt, welches die für die 5-Hydroxy-Verbindung VII¹⁴⁾ erwarteten Eigenschaften zeigte. So absorbiert sie im UV. wie Digicitrin, und in ihrem IR.-Spektrum (Fig. 3) kann sich erwartungsgemäss die durch Chelatisierung beanspruchte OH-Gruppe am C-5 in der 3μ -Region nicht bemerkbar machen¹⁵⁾. Der direkte chemische Beweis für die Stellung 5 einer der OH-Gruppen konnte im Zusammenhang mit der Ermittlung der Lage des zweiten freien Hydroxyls erbracht werden.

Das vollständig methylierte Digicitrin VI wurde schon von SESHADRI & VENKATESWARLU⁷⁾ auf synthetischem Wege erhalten; der für das synthetische Präparat angegebene Smp. (122–123°) stimmt gut mit unserem Befund (126°) für das aus dem Naturprodukt gewonnene Derivat überein. Hingegen weicht der Smp. (113–115°) des angeblichen Zwischenproduktes VII bei der Synthese von VI, das durch Kondensation von I und IV und spontane Hydrolyse einer Methoxygruppe entstand, erheblich von unserem Wert (127,5–128°) ab.

Der Verlauf der Gossypeton-Reaktion¹⁶⁾ sprach eindeutig gegen die Lage der noch unbekanntes freien Hydroxylgruppe in Stellung 8. Da auch der ein freies Hydroxyl am C-Atom 4' des Seiten-Phenylkerns anzeigende Test von HÖRHAMMER & MÜLLER¹²⁾ negativ ausfiel, konnte sich das fragliche Hydroxyl nur noch an den C-Atomen 7 oder 3' bzw. 5' befinden. Zu seiner Bestimmung haben wir das Dibenzyl-Derivat VIII ebenfalls einer Spaltung mit Alkali unterworfen, wobei das Keton II und die bekannte 3-Benzoyloxy-4,5-dimethoxy-benzoesäure (V) gebildet wurden. Wir haben das saure Spaltungsprodukt V nach SPÄTH & RÖDER¹⁷⁾ synthetisiert und die Identität beider Präparate durch direkten Vergleich beweisen können. Daraus ergibt sich, dass sich das fragliche Hydroxyl am C-Atom 3' befindet.

Da die Benzylierung der Pentamethoxy-Verbindung I und die Methylierung des Tetramethoxy-benzoyloxy-Derivates II zum gleichen Produkt III führten (Vergleich der 2,4-Dinitrophenylhydrazone), ist die freie OH-Gruppe in 5-Stellung auch chemisch bewiesen.

Aus diesen Resultaten ergibt sich für Digicitrin, das sauerstoffreichste Flavon das bis jetzt in der Natur gefunden wurde, die Konstitution als 5,3'-Dihydroxy-3,6,7,8,4',5'-hexamethoxy-flavon (IX).

Experimenteller Teil¹⁸⁾

1. Isolierung, physikalische Eigenschaften und Farbreaktionen von Digicitrin (IX)

Eine Mischung von 2,3 kg lufttrockenem Blattpulver von *Digitalis purpurea* L. und 6 l Benzol wurde 2 h in einem Bad von 90° gerührt, hierauf auf 40° gekühlt und abgenutscht. Der Rückstand wurde mit total 4 l Benzol gewaschen. Der nach dem Einengen der vereinigten Fil-

¹³⁾ L. JURD & T. A. GEISSMAN, J. org. Chemistry 27, 1395 (1956).

¹⁴⁾ VII liess sich mit Dimethylsulfat in das vollständig methylierte Produkt VI überführen; vgl. exper. Teil.

¹⁵⁾ H. L. HERGERT & E. F. KURTH, J. Amer. chem. Soc. 75, 1622 (1953).

¹⁶⁾ A. G. PERKIN, J. chem. Soc. 103, 650 (1913).

¹⁷⁾ E. SPÄTH & H. RÖDER, Monatsh. Chem. 43, 109 (1922).

¹⁸⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

trate im Vakuum erhaltene Rückstand wurde in 1,5 l 90-proz. Äthanol aufgenommen und unter Rühren mit 50 ml 20-proz. neutraler Bleiacetatlösung versetzt. Die entstandene Fällung wurde abzentrifugiert, der Rückstand zuerst mit 300 ml und dann noch mit 150 ml 90-proz. Äthanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit Schwefelwasserstoff behandelt, der Bleisulfidniederschlag über ein mit Hyflo-Supercel gedichtetes Filter genutscht, mit 80 ml 90-proz. Äthanol nachgewaschen und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum bei 60° eingedampft. Der Rückstand (23 g) wurde in Benzol über 250 g Aluminiumoxid¹⁹) filtriert. Nach dem Waschen mit 500 ml Benzol und 500 ml Chloroform wurde das Aluminiumoxid 2 h an der Luft getrocknet und hierauf mit 500 ml 1N Natronlauge digeriert. Nach dem Abnutschen wurde mit 200 ml Wasser nachgewaschen, das Filtrat mit 20-proz. Salzsäure kongosauer gestellt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit 10-proz. Kochsalzlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Zur weiteren Reinigung wurde der erhaltene Rückstand (1,3 g Öl) in 50 ml Äther aufgenommen, mit 30 g Fullererde vermischt, genutscht und mit total 200 ml Äther nachgewaschen. Das Filtrat hinterliess nach dem Einengen 0,8 g eines orangen Öles, das in der Kälte aus 5 ml Äther und 1 ml Petroläther 30 mg gelbe Kristalle vom Smp. 167–172° lieferte. Durch Kristallisation aus 3 ml Methanol wurden 20,5 mg vom Smp. 175–176° erhalten. Die nach Abtrennung der 30 mg verbliebene Mutterlauge wurde total eingeengt, der Rückstand in 3 ml Benzol aufgenommen und über eine in Benzol aufgeschlammte Säule von 20 g Kieselgel²⁰) filtriert. Nach Durchlaufen von 90 ml Benzol und 100 ml Chloroform wurde mit Essigester eluiert. Die ersten 30 ml ergaben nach dem Einengen und gleicher Behandlung des Rückstandes wie im Falle des ersten Kristallisates 28 mg gelbe Kristalle vom Smp. 160–215°. Durch Kristallisation aus Äthanol konnten daraus 11,5 mg vom Smp. 174–175° gewonnen werden. Die vereinigten Kristallisate (32 mg) wurden aus Äthanol kristallisiert: gelborange Kristalle, Smp. 177–178°. Nach Umlösen aus Eisessig und Sublimation bei 150–160°/0,01 Torr schmolz Digicitrin bei 178–179°; $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). Das UV.-Spektrum²¹) (vgl. Fig. 2) blieb bei der Aufnahme in 0,001M äthanolischer Aluminiumchlorid-Lösung mit und ohne Zusatz von Natriumacetat unverändert¹⁸); IR.-Spektrum vgl. Fig. 1.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ Ber. C 58,06 H 5,11 H akt. 0,46 – OCH_3 42,86%
(434,39) Gef. „ 58,08 „ 5,08 „ „ 0,49 „ 40,09%

Chromatographische Untersuchungen von Digicitrin:

Rf = 0,88; *n*-Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5, obere Phase); WHATMAN-Filterpapier Nr. 1²²).
Rf = 0,76; Toluol; mit Formamid imprägniertes Papier SCHLEICHER-SCHUELL 2043b, aufsteigend und senkrecht zur Faserrichtung, 2 $\frac{1}{2}$ –3 h bei 22°²³).

Mengen von 0,5–5 γ geben sich im UV.-Licht mit brauner Farbe zu erkennen, grössere Mengen sind von blossem Auge sichtbar.

Im Dünnschichtchromatogramm nach STAHL²⁴), Benzol-Essigester (4:1) an Kieselgel²⁵), weist Digicitrin einen Rf-Wert von 0,38–0,40 auf. Neben der Betrachtung im UV.-Licht wurde hier zur Identifizierung mit 0,5-proz. Kaliumpermanganat-Lösung besprüht (gelbliche Flecke auf violetterem Untergrund).

Farbreaktionen mit Digicitrin: Digicitrin löst sich in 1N Natronlauge mit gelboranger Farbe; es ist auch löslich in 2N Natriumcarbonat-, jedoch nicht in Natriumhydrogencarbonat-Lösung.

¹⁹) Zur Verwendung gelangte Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe II, der Fa. Gebr. GIULINI, GMBH, Ludwigshafen/Rhein. – Wegen starker Emulsionsbildung scheiterte die direkte Abtrennung saurer und phenolischer Anteile mit Laugen aus Lösungen dieses Rückstandes.

²⁰) Zur Verwendung gelangte Kieselgel (0,2–0,5 mm) für Chromatographie, von der Fa. E. MERCK AG., Darmstadt.

²¹) Die UV.-Spektren wurden, wo nichts anderes vermerkt, in Alkohol aufgenommen.

²²) T. B. GAGE, C. D. DOUGLASS & S. H. WENDER, *Analyt. Chemistry* 23, 1582 (1951).

²³) In diesem System lassen sich Calycopterin (XI) (Rf = 0,58) und Digicitrin voneinander trennen. Zur Erzielung schöner Flecken empfiehlt es sich, den durch eine 20% Formamid enthaltende Acetonlösung gezogenen Streifen 3 h an der Luft zu trocknen und vor dem Entwickeln 1 h in Toluolatmosphäre zu belassen.

²⁴) E. STAHL, *Chemiker-Ztg.* 82, 323 (1958).

²⁵) Zur Herstellung der Platten für die Dünnschichtchromatogramme wurde Kieselgel G der Fa. E. MERCK AG., Darmstadt, verwendet.

Seine Lösung in konz. Schwefelsäure ist orangegelb, diejenige in konz. Salzsäure gelb gefärbt. Aus einer äthanolischen Lösung wird Digicitrin weder durch neutrale noch durch basische Bleiacetatlösung gefällt. Zusatz von wässriger Ferrichloridlösung zur äthanolischen Lösung bewirkt starke Grünfärbung. Die 0,003M äthanolische Digicitrinlösung ergibt auf Zusatz von Magnesium und konz. Salzsäure eine weinrote Färbung, welche nach Zusatz von Wasser mit Octanol extrahiert werden kann²⁶⁾. In Amylalkohol aufgenommen, gibt der bei dieser Reduktion gebildete Farbstoff weder mit Ammoniak noch mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- oder Natriumacetat-Lösung eine Blaufärbung. Bei der Zugabe einer 1-proz. methanolischen Ferrichloridlösung zum rot gefärbten Amylalkohol-Auszug wird nur ein Farbwechsel nach gelbgrün beobachtet²⁷⁾. Wird bei der Reduktion anstelle von Magnesium Zink verwendet, so färbt sich die Lösung orange-rötlich²⁸⁾. Zugabe einer 2-proz. methanolischen Lösung von Zirkonoxychlorid zur 0,002-proz. methanolisch-wässrigen Lösung des Digicitrins bewirkt eine starke Vertiefung der gelben Farbe mit deutlicher Fluoreszenz; ein Effekt, der auf Zusatz einer 2-proz. methanolischen Zitronensäurelösung hin wieder verschwindet²⁹⁾. Die 0,1-proz. äthanolische Lösung von Digicitrin zeigt nach dem Hinzufügen einer 0,5-proz. äthanolischen Lösung von *p*-Benzochinon (Gossypeton-Reaktion) keine Farbänderung³⁰⁾.

2. Derivate von Digicitrin (IX)

a) *5,3'-Diacetoxy-3,6,7,8,4',5'-hexamethoxy-flavon*. Die Lösung von 0,75 g Digicitrin, 10 ml Acetanhydrid und 2 ml Pyridin wurde 2 h im Bad von 125° erwärmt, dann im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und aufgearbeitet. Aus Äther 0,75 g Nadeln, Smp. 141–143°; nach Kristallisation aus Äthanol: Smp. 145–146°. UV.-Spektrum: λ_{max} 250, 268 und 327 m μ ($\epsilon = 17900, 17400$ und 21000); λ_{min} 241, 260 und 285 m μ ($\epsilon = 16800, 17150$ und 9360).

$C_{25}H_{26}O_{12}$ (518,48) Ber. C 57,91 H 5,05% Gef. C 57,93 H 5,14%

Zur Verseifung wurden 1 g Diacetat in 5 ml Äthanol und 15 ml 1N Natronlauge 5 h im Bad von 60° gehalten. Nach Entfernung des Äthanol im Vakuum wurde mit wenig Wasser verdünnt. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure schieden sich gelbe Kristalle ab, die aus 15 ml Äthanol kristallisiert 0,8 g vom Smp. 177–178° ergaben. Nach Misch-Smp., Papier- und Dünnschicht-Chromatographie: Digicitrin.

b) *3,5,6,7,8,3',4',5'-Octamethoxy-flavon (VI)*. 0,75 g Digicitrin in 4 ml 1N Natronlauge wurden unter Rühren bei 20° innert 30 min gleichzeitig mit 10 g 40-proz. Natronlauge und 6 g Dimethylsulfat versetzt. Nach weiteren 90 min wurde das abgeschiedene Öl in Benzol aufgenommen, mit 1N Natronlauge gewaschen und aufgearbeitet. Der Rückstand wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert: 0,64 g Kristalle, Smp. 124–125°. Nach Kristallisation aus Alkohol: Smp. 126°. Dimethyldigicitrin (VI) ergibt keine Färbung mit äthanolischer Ferrichloridlösung; UV.-Spektrum vgl. Fig. 2. Im Dünnschichtchromatogramm (gleiches System wie für Digicitrin) beträgt der Rf-Wert 0,24–0,28; intensive hellblaue Fluoreszenz im UV.-Licht.

$C_{23}H_{26}O_{10}$ (462,44) Ber. C 59,73 H 5,67 $-OCH_3$ 53,69% Gef. C 59,44 H 5,55 $-OCH_3$ 50,35%

c) *Octamethoxyflavon VI und 5-Hydroxy-3,6,7,8,3',4',5'-heptamethoxyflavon (VII)*. 0,4 g Digicitrin in 10 ml Essigester und 40 ml ätherischer Diazomethanolösung (0,2 g Diazomethan) wurden 48 h bei 5° belassen. Nach Zugabe von 0,5 ml Eisessig wurde im Vakuum total einge-

²⁶⁾ Nach E. F. BRYANT, J. Amer. pharmaceut. Assoc. 39, 480 (1950), soll der aus Flavonglykosiden gebildete Farbstoff nicht extrahierbar sein.

²⁷⁾ Nach den Autoren¹²⁾ ist eine Blaufärbung bei dieser Alkalisierung für ein freies Hydroxyl am C-4' charakteristisch, ferner soll die Ferrichlorid-Zugabe beim Vorliegen einer o-Dihydroxy-Gruppierung eine Blaufärbung bewirken.

²⁸⁾ Flavone mit freier OH-Gruppe am C-Atom 3 (Flavonole) gehen nach SHIMIZU¹⁰⁾ diesen Farbttest nicht ein.

²⁹⁾ Ein solcher Befund ist nach den Autoren¹¹⁾ für 5-Hydroxyflavonole mit verätherter Hydroxylfunktion am C-3 charakteristisch.

³⁰⁾ Das Auftreten von rotbraunen Farbstoffen bei dieser Reaktion ist für *para*-ständige freie Hydroxylgruppen charakteristisch^{1) 2) 10)}.

dampft, der Rückstand in 30 ml Äther aufgenommen, 2mal mit je 10 ml 1N Natronlauge extrahiert und aufgearbeitet.

3,5,6,7,8,3',4',5'-Octamethoxy-flavon (VI): Der nach dem Eindampfen des Ätherextraktes verbliebene kristalline Rückstand ergab nach dem Umlösen aus 3 ml Äthanol 0,25 g Kristalle, Smp. 126°. Nach Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit aus Digicitrin und Dimethylsulfat gewonnenem Octamethyläther VI.

5-Hydroxy-3,6,7,8,3',4',5'-heptamethoxy-flavon (VII): Die vereinigten, orangegelb gefärbten Natronlaugeauszüge (20 ml) wurden mit 20-proz. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Aufarbeitung und Einengen des Ätherextraktes wurde ein kristalliner Rückstand erhalten, der nach Umlösen aus 3 ml Äthanol 0,11 g vom Smp. 125–126° ergab. Kristallisation aus Äthanol lieferte gelbe Nadeln, Smp. 127,5–128°; die äthanolische Lösung färbt sich mit wässrigem Ferrichlorid grün. UV.-Spektrum: λ_{max} 260 (Schulter), 282 und 336 $m\mu$ ($\epsilon = 13700$, 19200 und 18300); λ_{min} 244 und 308 $m\mu$ ($\epsilon = 11800$ und 12800). IR.-Spektrum vgl. Fig. 3. Dünnschichtchromatogramm (gleiches System wie für Digicitrin) Rf = 0,64–0,66; Sichtbarmachung mit 0,5-proz. Kaliumpermanganat-Lösung oder mit UV.-Licht (dunkler, bräunlicher Fleck).

$C_{22}H_{24}O_{10}$ (448,41) Ber. C 58,92 H 5,40 H akt. 0,23% Gef. C 59,03 H 5,42 H akt. 0,27%

d) Octamethoxyflavon VI durch Methylierung von VII. 0,08 g Heptamethoxyflavon VII wurden mit 0,1 ml Dimethylsulfat, 3 ml Aceton und 0,8 g wasserfreiem Kaliumcarbonat 2 h gekocht. Der nach Aufarbeitung erhaltene kristalline Rückstand gab nach Umlösen aus 1 ml Äthanol 0,065 g Kristalle, Smp. 126°. Nach Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit aus Digicitrin und Dimethylsulfat gewonnenem Octamethyläther VI.

e) 5,3'-Dibenzoyloxy-3,6,7,8,4',5'-hexamethoxy-flavon (VIII). 0,5 g Digicitrin in 12 ml Aceton wurden mit 0,6 g Natriumjodid, 0,6 g Benzylchlorid und 2 g wasserfreiem Kaliumcarbonat 2½ h gekocht. Nach Versetzen mit Wasser wurde mit Äther ausgezogen, der Extrakt mit 1N Natronlauge gewaschen und aufgearbeitet. Der Rückstand kristallisierte aus Petroläther: 0,6 g vom Smp. 70–72°, nach Kristallisation aus Äther-Petroläther, Smp. 75–76°. UV.-Spektrum vgl. Fig. 2. Dünnschichtchromatogramm (gleiches System wie für Digicitrin) Rf = 0,68–0,71; Sichtbarmachung mit 0,5-proz. Kaliumpermanganat-Lösung und Fluoreszenz im UV.-Licht.

$C_{35}H_{34}O_{10}$ (614,62) Ber. C 68,39 H 5,58% Gef. C 68,26 H 5,67%

3. Alkalisplaltungen

a) Von Di-O-methyl-digicitrin VI. 0,6 g Dimethyldigicitrin VI, 6 ml 80-proz. Äthanol und 1,2 g Kaliumhydroxid wurden 4 h im Bad von 115° gehalten, dann im Vakuum eingengt, der Rückstand in 15 ml Wasser aufgenommen und solange CO₂ zugefügt, bis die Lösung auf Phenolphthalein eben noch ansprach. Hierauf wurde mit Äther extrahiert, der Extrakt mit 25-proz. Kochsalzlösung gewaschen und aufgearbeitet.

2-Hydroxy- ω ,3,4,5,6-pentamethoxy-acetophenon (I): Im Rückstand des obigen Ätherextraktes verblieben 0,38 g gelbliches Material, welches nach Kristallisation aus 30-proz. Äthanol 0,28 g Blättchen vom Smp. 64–65° lieferte. Nach Sublimation bei 40°/0,01 Torr, Smp. 65–66°³¹). In äthanolischer Lösung mit wässrigem Ferrichlorid Grünfärbung. UV.-Spektrum: λ_{max} 284, 290 (Schulter) und 349 $m\mu$ ($\epsilon = 12500$, 3210 und 2880); λ_{min} 250 und 321 $m\mu$ ($\epsilon = 1740$ und 2050).

$C_{13}H_{18}O_7$ (286,27) Ber. C 54,54 H 6,34 –OCH₃ 54,20% Gef. C 54,72 H 6,38 –OCH₃ 53,66%

Im Dünnschichtchromatogramm (gleiches System wie für Digicitrin) beträgt der Rf-Wert 0,44–0,47; Entwicklung mit 0,5-proz. Kaliumpermanganat-Lösung. Das Präparat ist nach Misch-Smp., UV.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm mit 2-Hydroxy ω ,3,4,5,6-pentamethoxy-acetophenon aus Calycopterin (XI) identisch³²).

Tri-O-methyl-gallussäure IV: Die aus der Spaltung erhaltene, mit Äther extrahierte, schwach alkalische wässrige Lösung schied beim Ansäuern mit 20-proz. Salzsäure 0,195 g Kristalle, Smp. 159–160°, ab. Smp. nach Kristallisation aus Essigester: 166–167°. UV.-Spektrum: λ_{max} 261 und 290 $m\mu$ (Schulter) ($\epsilon = 9530$ und 3210); λ_{min} 233 $m\mu$ ($\epsilon = 2470$).

$C_{10}H_{12}O_5$ (212,196) Ber. C 56,59 H 5,70% Gef. C 56,69 H 5,72%

³¹) Smp. von I nach SESHADRI & VENKATESWARLU⁷): 65–67°.

³²) Für diesen Vergleich stand uns eine Substanzprobe von Dr. W. KARRER zur Verfügung.

Die Verbindung ergab mit authentischer Tri-O-methyl-gallussäure vermischt keine Smp.-Depression. Identität auch nach UV.-Spektrum sowie Dünnschichtchromatogramm, System: Kieselgel, *n*-Butanol (mit 2N Essigsäure äquilibriert), $R_f = 0,85$; Sichtbarmachung mit 0,5-proz. Kaliumpermanganat-Lösung.

b) *Von Di-O-benzyl-digicitrin VIII*. 0,5 g Dibenzyl-digicitrin VIII wurden mit 5 ml 80-proz. Äthanol und 1 g Kaliumhydroxid 3 h im Bad von 110° erwärmt und hierauf im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 10 ml Wasser aufgenommen und soviel CO₂ hinzugefügt, bis die Lösung auf Phenolphthalein eben noch ansprach, wobei sich Kristalle abschieden.

2-Hydroxy-ω-3,4,5-tetramethoxy-6-benzyl-oxy-acetophenon (II): Die gewaschenen und getrockneten Kristalle (0,25 g, Smp. 62–63°) schmolzen nach Kristallisation aus Petroläther bei 64,5–65°. Löslich in 1N Natronlauge; die äthanolische Lösung ergibt mit wässrigem Ferrichlorid Grünfärbung. UV.-Spektrum: λ_{max} 285 und 349 m μ ($\epsilon = 11350$ und 2960); λ_{min} 253 und 320 m μ ($\epsilon = 3470$ und 2180).

C₁₉H₂₂O₇ (362,67) Ber. C 62,97 H 6,12 –OCH₃ 34,26% Gef. C 62,92 H 6,16 –OCH₃ 33,75%

3-Benzyl-oxy-4,5-dimethoxy-benzoessäure (V): Die nach Abnutschen von II verbliebene alkalische Lösung wurde mit wenig Äther extrahiert und mit 20-proz. Salzsäure angesäuert, wobei sich 0,22 g Kristalle abschieden, Smp. 170–171°. Nach Umlösen aus Äthanol: Smp. 173–174°. UV.-Spektrum: λ_{max} 261 und 289 m μ (Schulter) ($\epsilon = 9650$ und 3500); λ_{min} 235 m μ ($\epsilon = 3470$).

C₁₆H₁₆O₅ (288,288) Ber. C 66,66 H 5,59% Gef. C 66,35 H 5,68%

Keine Smp.-Depression mit einem nach SPÄTH & RÖDER¹⁷⁾ synthetisierten Präparat. Identität der UV.- und IR.-Spektren, sowie im Dünnschichtchromatogramm (System wie für Tri-O-methyl-gallussäure), $R_f = 0,90$ –0,94; Sichtbarmachung mit 0,5-proz. Kaliumpermanganat-Lösung.

4. ω, 2, 3, 4, 5-Pentamethoxy-6-benzyl-oxy-acetophenon (III)

a) *Aus Spaltketon II*. 0,1 g Spaltketon II (aus Alkalisplaltung von Dibenzyl-digicitrin VIII), 0,15 ml Dimethylsulfat, 5 ml Aceton und 1 g wasserfreies Kaliumcarbonat wurden 2 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Acetons wurde mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Der Äther wurde mit 1N Natronlauge gewaschen und aufgearbeitet. Der ölige Rückstand ergab nach Erwärmen mit 0,07 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin und 0,1 ml konz. Salzsäure auf Zusatz von Wasser hin 0,12 g gelbe Nadeln, Smp. 114–116°. Nach Kristallisation aus Ligroin, Smp. 117–117,5°.

C₂₆H₂₈O₁₀N₄ (556,51) Ber. C 56,11 H 5,07 N 10,07% Gef. C 56,21 H 5,09 N 10,25%

b) *Aus Spaltketon I*. 0,14 g Spaltketon I (aus Alkalisplaltung von Dimethyl-digicitrin VI), 4 ml Methanol, 0,0115 g Natrium gelöst enthaltend, und 0,07 g Benzylchlorid wurden 6 h unter Rückfluss gekocht, abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen mit 1N Natronlauge wurde aufgearbeitet und der ölige Rückstand wie oben mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin erwärmt: 0,12 g Kristalle vom Smp. 115–116°; nach Kristallisation aus Ligroin: Smp. 117–117,5°; nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem nach a) bereiteten Präparat identisch.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die UV.- und IR.-Spektren sind in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) von den Dres. L. CHOPARD und J. WÜRSCH aufgenommen worden.

SUMMARY

Digicitrine, a new flavone isolated from dried leaves of *Digitalis purpurea* L., is shown to be 5,3'-Dihydroxy-3,5,7,8,4',5'-hexamethoxy-flavone.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel