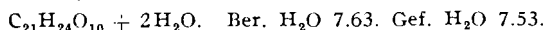


Wiederfestwerden und zweites Schmelzen ist weder bei der synthetischen, noch bei der natürlichen Verbindung in der Capillare zu beobachten.

Krystallwasser-Bestimmung: 0.2045 g verlieren in 3 Stdn. in der Vakuum-pistole bei 100° 0.0154 g.



$[\alpha]_D^{27}$: $-1.05^\circ \times 10/0.2044 = -51.3^\circ$ (in 96-proz. Alkohol) (wasserhaltige Verbindung).

Nach dem Umlösen aus heißem Wasser

$[\alpha]_D^{28}$: $-1.64^\circ \times 5/0.1587 = -51.7^\circ$ (in 96-proz. Alkohol) (wasserhaltige Verbindung).

Literaturangabe: $[\alpha]_D^{30}$: -52.40° (in Alkohol) (wasserhaltige Verbindung).

Der „Wissenschaftl. Gesellschaft Széchényi“ danken wir bestens für die Gewährung von Mitteln.

147. Géza Zemplén und Rezső Bognár: Synthese des Glucohesperetins, des Hesperetin-glucosids (7).

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Universität Budapest.]
(Eingegangen am 16. Juli 1942.)

Außer dem seit über 100 Jahren (1828¹⁾) bekannten Hesperidin isolierten in neuerer Zeit F. Kollé und K. E. Glöppe²⁾ ein neues Glykosid aus den unreifen bitteren Orangen (*Fructus Aurantii immaturi amarae*), das die Entdecker Neohesperidin nannten. Dieses Glykosid enthält als Aglykon ebenfalls Hesperetin, wie das altbekannte Hesperidin und enthält die Zuckerkomponente an derselben Stelle (7). Beide Glykoside besitzen als Zuckerkomponente eine Biose, die eine *l*-Rhamnosido-*d*-glucose ist. Die Biose des Hesperidins ist identisch mit der Rutinose, die des Neohesperidins ist in ihrer näheren Struktur noch unbekannt³⁾. Hesperidin ist sehr schwer löslich, und deshalb läßt es sich nur durch eine derartig energische Hydrolyse mit Säuren spalten, daß diese neben Hesperitin nur zu den Monosen führt. Dagegen erleidet das viel leichter lösliche Neohesperidin bei der Hydrolyse mit sehr verdünnter, 0.2-proz. Schwefelsäure eine Spaltung in der Biosegruppe unter Freiwerden von *l*-Rhamnose und unter Bildung eines sekundären Glykosids, das die Darsteller Glucohesperetin nannten und welches Hesperetin-glucosid-(7) (IV) ist²⁾. Unter Benutzung der Verfahren, die uns zur Synthese des *p*-Phlorrhizins⁴⁾ und des natürlichen Phlorrhizins⁵⁾ führten, ist es uns jetzt gelungen, dieses Sekundärglykosid des Neohesperidins ebenfalls synthetisch zu gewinnen.

Wir gingen dabei wiederum vom 4-[Tetraacetyl-glucosido]-phloracetophenon (I) aus und konnten dieses mit Isovanillin (II) in Gegen-

¹⁾ Lebreton, Journ. Pharm. **14**, 377 [1828]; Brandes, Arch. d. Apothekervereins **27**, 113 [1828].

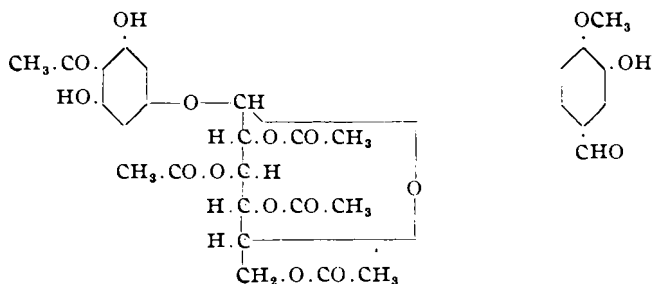
²⁾ Pharm. Zentralhalle **77**, 421 [1936].

³⁾ G. Zemplén u. A. K. Tettamanti, B. **71**, 2511 [1938].

⁴⁾ G. Zemplén u. R. Bognár, B. **75**, 645 [1942].

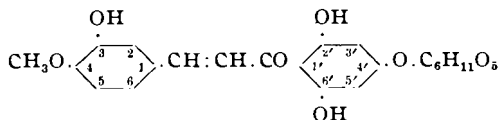
⁵⁾ G. Zemplén u. R. Bognár, B. **75**, 1040 [1942].

wart von starker Kalilauge zu Hesperetin-glucosid-(4') (Chalkon-Form) (III) kondensieren.



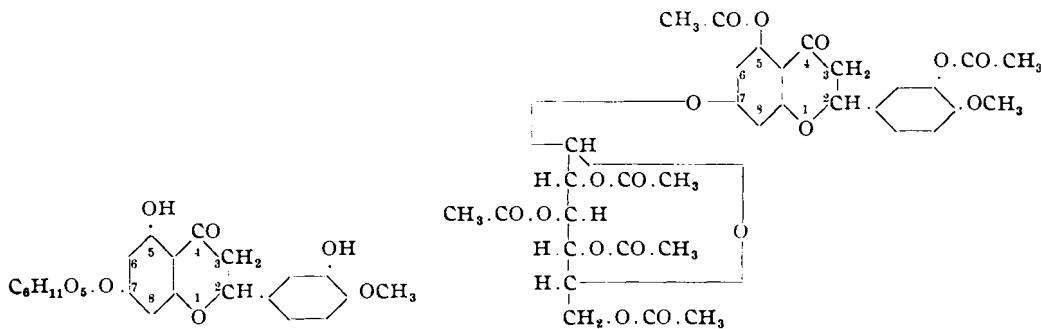
I. 4-[Tetraacetyl-glucosido]-phloracetophenon.

II. Isovanillin.



• III. Hesperetin-glucosid-(4') (Chalkon-Form).

Letzteres geht beim Kochen mit 0.2-proz. Schwefelsäure in Hesperetin-glucosid-(7) (Flavanon-Form) (IV) über. Dabei erleidet aber das Glykosid eine nachweisbare Hydrolyse, so daß die erhaltenen Stoffe von dem nebenbei ausgeschiedenen Hesperetin durch Krystallisation nicht zu befreien waren. Den Beweis, daß es sich wirklich um Hesperetin-glucosid-(7) handelt, erbrachte die Acetylierung der Verbindungen. Das durch Synthese erhaltene wie das durch Hydrolyse des Neohesperidins gewonnene 7-[Tetraacetyl-glucosido]-hesperetin-diacetat (V) erwiesen sich als identisch.

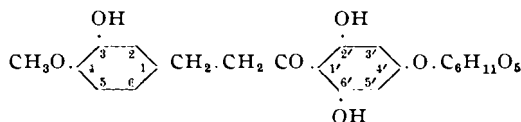
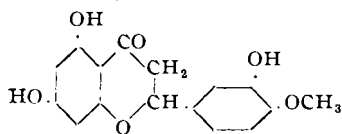


IV. Hesperetin-glucosid-(7) (Flavanon-Form).

V. 7-[Tetraacetyl-glucosido]-hesperetin-diacetat.

Die Säurehydrolyse des Hesperetin-glucosids-(4') (Chalkon) (III) ergibt das Hesperetin (Flavanon-Form) (VI). Dieses Aglykon wurde schon aus Phloroglucin und Carbäthoxy-hesperetinsäurechlorid synthetisch erhalten⁶⁾.

⁶⁾ I. Shinoda u. M. Kawagoye, C. 1929 I, 244.



VI. Hesperetin (Flavanon-Form).

VII. Oxy-phloretin-4-methyläther-glucosid-(4').

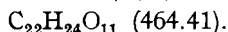
Wir glauben, daß der jetzt beschrittene Weg der Synthese des Hesperetins einfacher ist.

Endlich haben wir das Hesperetin-glucosid-(4') (Chalkon) in Gegenwart von Palladium-Kohle hydriert und dabei ein neues schön krystallisierendes Glykosid der Phlorrhizin-Gruppe, das Oxy-phloretin-4-methyläther-glucosid-(4') (VII) dargestellt.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

Hesperetin-glucosid-(4') (Chalkon-Form) (III).



A) 1.0 g 4-[Tetraacetyl-*d*-glucosido]-phloracetophenon werden mit 1 ccm 96-proz. Alkohol verrührt, unter Eiskühlung mit 5 ccm 60-proz. Kalilauge versetzt und weiter gerührt, bis Lösung unter Verseifung eintritt. Jetzt werden 0.31 g Isovanillin eingetragen und noch weitere 2 ccm 60-proz. Kalilauge zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird gelb, völlige Lösung entsteht nicht. Es wird 12 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Nach 24 Stdn. bleibt noch immer eine geringe Menge ungelöst, die Farbe der Lösung wird dabei rotbraun. Man verdünnt mit derselben Menge Wasser unter starker Kühlung und säuert langsam mit 10-proz. gekühlter Salzsäure gegen Lackmus an. Es beginnt sofort die Ausscheidung von feinen gelben Nadeln. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt und aus 25 ccm heißem Wasser umkrystallisiert. Man erhält 0.45 g schöne kanariengelbe Nadelchen. Auf Zusatz von konz. Salzsäure entsteht eine kirschrote Färbung.

B) 1.6 g 4-[Tetraacetyl-*d*-glucosido]-phloracetophenon werden unter den oben angegebenen Bedingungen mit 0.50 g Isovanillin kondensiert. Erhalten 0.7 g des Chalkon-Glucosids.

Die Verbindung erweicht beim Erhitzen in der Capillare gegen 100°, wird bei 105° glasartig und schmilzt gegen 110—115° unter starker Wasserabgabe.

$[\alpha]_{\text{D}}^{16}$ (krystallwasserhalt. Verb.): $-0.60^{\circ} \times 5/0.0918 = -32.6^{\circ}$ (in Pyridin).

In der Vakuumpistole verliert sie in 8 Stdn. sämtliches Krystallwasser. 0.3608 g Sbst.: 0.0350 g H₂O.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_{11} + 3\text{H}_2\text{O}$ (518.46). Ber. H₂O 10.4. Gef. H₂O 9.7.

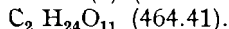
Die getrocknete Verbindung schmilzt nicht scharf. Sie erweicht ab 160°, wird ab 165° dickflüssig und schmilzt vollständig gegen 200—204°.

Methoxyl-Bestimmung. 5.565 mg Sbst. (krystallwasserhaltig): 2.340 mg AgJ.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_{11} + 3\text{H}_2\text{O}$ (518.46). Ber. 1CH₃O 5.99. Gef. 1CH₃O 5.56.

Bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin entsteht ein amorphes, farbloses Pulver.

Hesperetin-glucosid-(7) (Flavanon-Form) (IV).



Diese Verbindung entsteht beim Kochen des Chalkons mit 0.2-proz. Schwefelsäure, wobei aber eine geringe Hydrolyse eintritt, so daß die erhaltenen Produkte auch nach wiederholtem Umkrystallisieren mit Hesperetin verunreinigt sind.

Das aus Neohesperidin durch Hydrolyse mit 0.2-proz. Schwefelsäure erhaltene Hesperetin-glucosid-(7) zeigt folgende Eigenschaften: 1 Mol. Krystallwasser, Schmp. 206°, nach Erweichen ab 190°.

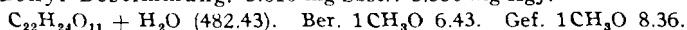
$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} : -1.37^{\circ} \times 5/0.1272 = -53.9^{\circ} \text{ (in Pyridin).}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} : -0.50^{\circ} \times 10/0.0964 = -51.9^{\circ} \text{ (in Pyridin).}$$

0.33 g des Chalkon-Glucosids werden mit 14 ccm 0.2-proz. Schwefelsäure 3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht, wobei die anfangs gelbe Farbe der Lösung langsam ohne Bildung einer Ausscheidung heller wird. Nach dem Abkühlen entsteht ein amorpher Niederschlag, der nach 24 Stdn. krystallinisch wird. Er wird abgesaugt und 3-mal aus 50-proz. heißem Alkohol umkrystallisiert. Das Reaktionsprodukt enthält noch immer Hesperetin, wie aus der Methoxyl-Bestimmung, aus dem optischen Verhalten und aus dem Schmelzpunkt ersichtlich ist. Die Substanz erweicht ab 150° und schmilzt zwischen 190° und 200°. Der Mischschmelzpunkt mit reiner, aus Neohesperidin gewonnener Verbindung liegt etwas höher.

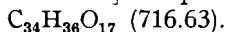
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} : -0.51^{\circ} \times 5/0.0630 = -40.5^{\circ} \text{ (in Pyridin).}$$

Methoxyl-Bestimmung. 5.610 mg Sbst.: 3.550 mg AgJ.



Man erhält Stoffe von ungefähr denselben Eigenschaften nach 2-stdg. Kochen mit 0.2-proz. oder nach 1 $\frac{3}{4}$ -stdg. Kochen mit 0.25-proz. Schwefelsäure.

7-[Tetraacetyl-glucosido]-hesperetin-diacetat (V).

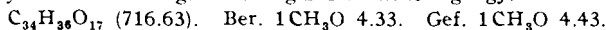


A) Aus dem reinen, aus Neohesperidin gewonnenen Hesperetin-glucosid-(7): 0.127 g Hesperetin-glucosid-(7) werden mit 5 ccm Pyridin + 5 ccm Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur 12 Stdn. aufbewahrt, dann unter vermindertem Druck eingedampft, mit Alkohol wiederum eingedampft und der Rückstand aus 10 ccm heißem Alkohol umkrystallisiert, wobei farblose Nadeln gewonnen werden: 0.15 g, Schmp. 151—152°.

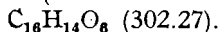
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} : -0.35^{\circ} \times 5/0.0738 = -23.7^{\circ} \text{ (in Pyridin).}$$

B) 0.06 g der aus dem Chalkon-Glucosid gewonnenen, mit Hesperetin verunreinigten Substanz werden unter den bei A) angegebenen Bedingungen acetyliert. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus 6 bzw. 5 ccm heißem Alkohol gewinnt man 0.05 g farblose Nadelchen vom Schmp. 151—152°. Mischschmelzpunkt mit der bei A) gewonnenen Acetylverbindung 151—152°, also keine Schmelzpunktserniedrigung.

Methoxyl-Bestimmung. 6.020 mg Sbst.: 2.020 mg AgJ.



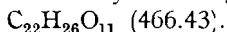
Hesperetin (Flavanon-Form) (VI).



0.2520 g des Hesperetin-glucosid-(4')-chalkons (krystallwasserhaltig) werden mit 10 ccm 0.5-proz. Schwefelsäure 1 Stde. 40 Min., dann mit

2.5-proz. Schwefelsäure eine weitere Stde. am Rückflußkühler gekocht, wobei bei der Einwirkung der stärkeren Säure schon die Ausscheidung des Hesperetins in Krystallen beginnt. Nach 12 Stdn. wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Erhalten 0.114 g statt der ber. Menge von 0.147 g. Es wird in Alkohol gelöst, filtriert und mit warmem Wasser versetzt. Nach 24 Stdn. werden die feinen, gelblichen Nadelchen abgesaugt: 0.09 g. Die Verbindung schmilzt bei 226—227° unter Rotfärbung. Mischschmelzpunkt mit einem aus Neohesperidin durch Hydrolyse gewonnenen, bei 225° schmelzenden Präparat: 226—227°, ohne Schmelzpunktserniedrigung.

3-Oxy-phloretin-4-methyläther-glucosid-(4') (VII).



1.6 g 4-[Tetraacetyl-glucosido]-phloracetophenon werden mit 0.50 g Iovanillin zum Chalkon-Glucosid kondensiert, die Krystalle abgesaugt und noch naß der Hydrierung unterworfen. 0.1—0.2 g Palladium-Kohle werden in 20 ccm 96-proz. Alkohol mit Wasserstoff gesättigt, dann das Chalkon, in 30 ccm Alkohol gelöst, zugegeben und im reinen Wasserstoffstrom geschüttelt. Im Laufe von $\frac{3}{4}$ Stdn. wurden 37 ccm Wasserstoff aufgenommen. Das farblose Filtrat wird unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand in 15 ccm warmem Wasser gelöst. Beim Erkalten beginnt die Ausscheidung der Verbindung in Form feiner, nahezu farbloser Nadelchen. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt und aus 13 ccm warmem Wasser umgelöst. Erhalten 0.2 g etwas gelbliche Nadelchen. Die Verbindung beginnt ab 82° zu erweichen und schmilzt unscharf zwischen 88° und 92°.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (krystallwasserhalt. Sbst.): $-0.78^{\circ} \times 5/0.0654 = -59.7^{\circ}$ (in Pyridin).

Das Krystallwasser (2 Mol.) entweicht beim 2-stdg. Trocknen in der Vakuumpestole bei 80°.

0.03323 g Sbst.: 0.00243 g H₂O.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{11} + 2\text{H}_2\text{O}$ (502.46). Ber. H₂O 7.2. Gef. H₂O 7.3.

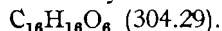
Die krystallwasserfreie Verbindung wird bei 135° dickflüssig und schmilzt vollständig bei 155—157°.

Methoxyl-Bestimmung. 6.570, 5.265 mg Sbst. (krystallwasserhalt.): 2.685, 2.180 mg AgJ.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{11} + 2\text{H}_2\text{O}$ (502.46). Ber. 1CH₃O 6.18. Gef. 1CH₃O 5.40, 5.47.

Die Acetylierung führt ebenso wie beim Phlorrhizin zu einem amorphen Pulver.

3-Oxy-phloretin-4-methyläther (VII, ohne Glucose).



0.06 g 3-Oxy-phloretin-4-methyläther-glucosid-(4') werden mit 3-proz. Salzsäure 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht, wobei sich ein Öl ausscheidet. Nach 12 Stdn. erscheinen schöne Nadelchen. Sie werden abgesaugt, in Aceton gelöst und, nach dem Klären mit Kohle, warmes Wasser zugesetzt. Nach einigen Tagen erscheinen $\frac{1}{2}$ cm lange, gut ausgebildete, etwas gelbliche Nadeln vom Schmp. 194—196°.

Methoxyl-Bestimmung. 2.740 mg Sbst.: 2.250 mg AgJ.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (304.29). Ber. 1CH₃O 10.20. Gef. 1CH₃O 10.85.

Der „Wissenschaftlichen Gesellschaft Széchenyi“ danken wir bestens für die Bereitstellung von Mitteln.