

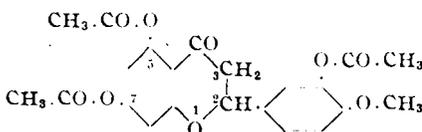
stadium der Primärwand stehenden jungen Baumwollhaaren, für die nachgewiesen werden konnte, daß die Cellulose sich durch ihre Vereinigung mit dem Pektin-Komplex in einem gitterungeordneten Zustand befindet, der erst nach Entfernung des Pektins in den kristallinen Zustand übergeht. Die Zellwände der in Frage stehenden Samenhaare bestehen im wesentlichen aus Primärwand; die Sekundärwandschichten sind entsprechend der natürlichen Funktion dieser Haare, die nur eine geringe Festigkeit⁶⁾ erfordert, nur schwach entwickelt.

67. Géza Zemplén und Rezső Bognár: Umwandlung des Hesperetins in Diosmetin, des Hesperidins in Diosmin und des Isosakuranetins in Acacetin.

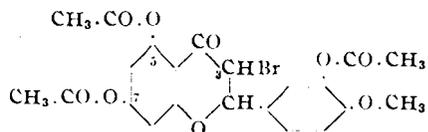
[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Universität Budapest.]
(Eingegangen am 27. Februar 1943.)

Eine Reihe unlängst von uns ausgeführter Untersuchungen zeigte die Brauchbarkeit von Methoden, die gestatten, Flavanon-glykoside über das betreffende Oxyacetophenon-glykosid und über das daraus mit Hilfe von verschiedenen aromatischen Aldehyden zu gewinnende Chalkon-glykosid aufzubauen. Es fehlte aber ein gangbarer Weg, um aus den Flavanon-glykosiden zu den betreffenden Flavon-glykosiden zu gelangen. Sogar die Aglykone der Oxyflavanonreihe konnten nicht glatt in die Oxyflavone verwandelt werden. Zwar zeigten die klassischen Untersuchungen von v. Kostanecki¹⁾, daß Flavanon selbst in Schwefelkohlenstofflösung sich zu 3-Brom-flavanon umsetzen läßt und daraus mit Alkali Flavon entsteht. Die Methode konnte aber bisher auf Oxyflavanone nicht angewendet werden, weil dabei eine Kernbromierung des Benzolringes stattfindet und aus diesen Verbindungen nicht mehr die gewünschten Flavonderivate entstehen können. Nach mehreren vergeblichen Versuchen können wir jetzt zeigen, daß man eine gelenkte Bromierung der Oxyflavanone und sogar der Oxyflavanon-glykoside erreichen kann, wenn man ihre Acetate in absol. Chloroformlösung im Lichte einer Quarzquecksilberlampe bromiert. Dabei findet keine Kernbromierung statt und die erhaltenen Bromverbindungen lassen sich nach Belieben in Flavonderivate oder in Flavanonole überführen.

Bromiert man z. B. Hesperetin-triacetat (I) unter den oben erwähnten Bedingungen, so erhält man eine kristallisierte Bromverbindung, der wir aus Analogiegründen die Formel II eines 3-Brom-triacetylhesperetins geben.



I. Hesperetin-triacetat.

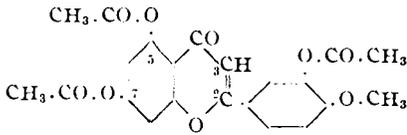


II. 3-Brom-triacetylhesperetin.

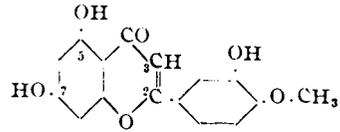
Erwärmt man die alkoholische Lösung von II mit Natronlauge, so findet Abspaltung von Bromwasserstoff statt und es entsteht rohes Diosmetin,

⁶⁾ Vergl. das Schema für den Aufbau der Primärwand, K. Hess, W. Wergin u. H. Kießig, *FuBn.* 2. ¹⁾ B. 37, 2635 [1904].

das zur Reinigung in Triacetyldiosmetin (III) übergeführt wird, dessen Verseifung dann das reine Diosmetin (IV) ergibt. Da das Hesperetin synthetisch schon dargestellt worden ist²⁾, bedeutet dieser Übergang gleichzeitig die Synthese des Diosmetins.

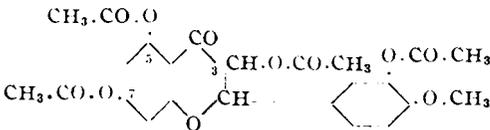


III. Triacetyldiosmetin.

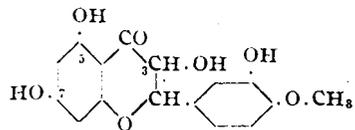


IV. Diosmetin.

Kocht man die Bromverbindung in Essigsäureanhydrid mit Silberacetat, so findet Austausch von Brom durch den Acetatrest statt und es entsteht das Tetraacetat des Hesperetin-flavanonols-(3) (V), dessen Verseifung zu dem freien Hesperetin-flavanonol-(3) (VI) führt.

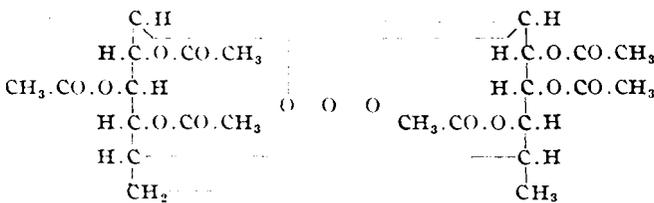
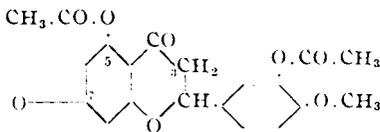


V. Hesperetin-flavanonol-(3)-tetraacetat.



VI. Hesperetin-flavanonol-(3).

Um die Brauchbarkeit der Methode auf Glykoside zu prüfen, wählten wir als ersten Repräsentanten der Reihe das Hesperidin, dessen Konstitution als Hesperetin-rutinosid-(7) festgestellt ist³⁾. Die Bromierung seines Oktaacetats VII führt zu 3-Brom-hesperidin-oktaacetat (VIII), das bei der Behandlung mit alkoholischer Natronlauge Diosmin (IX) liefert.



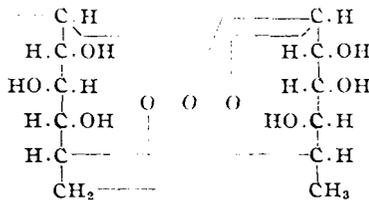
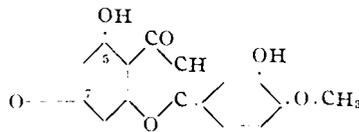
VII. Hesperidin-oktaacetat.

VIII. 3-Brom-hesperidin-oktaacetat (bei 3 in VII statt CH₂: CHBr).

IX. Hesperidin-flavanonol-(3)-onoacetat (bei 3 in VII statt CH₂: CH. O. CO. CH₃).

²⁾ I. Shinoda u. M. Kawagoye, C. 1929 I, 244; G. Zemplén u. R. Bognár, B. 75, 1043 [1942].

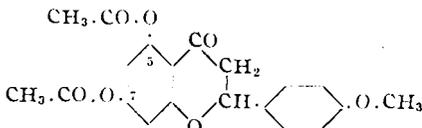
³⁾ G. Zemplén u. A. K. Tettamanti, B. 71, 2511 [1938].



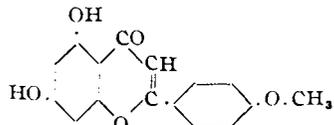
IX. Diosmin.

Die Behandlung der Bromverbindung mit Silberacetat führte zu dem kristallisierten Hesperidin-flavanonol-(3)-nonoacetat (X).

Auf dem gleichen Weg konnte das Isosakuranetin-diacetat (XI) über das 3-Brom-isosakuranetin-diacetat in Acacetin (XII) übergeführt werden. Die Synthese des Acacetins wurde schon von Robinson und Venkataraman⁴⁾ ausgeführt.



XI. Isosakuranetin-diacetat.



XII. Acacetin.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

Bromierung des Hesperetin-triacetats: 6.0 g Hesperetin-triacetat (I) werden in 80 ccm absol. Chloroform gelöst und bei Eiskühlung eine Lösung von 2.24 g Brom in 22.5 ccm absol. Chloroform zugegeben unter Belichtung mit einer Quarzquecksilberlampe. Nach 5 Min. beginnt die Bromwasserstoffentwicklung, nach 1 Stde. wird die Lösung strohgelb. Die anfängliche Temperatur von + 5° steigt auf höchstens 25°. Man wäscht jetzt die Lösung 3-mal mit Wasser, dampft im Vak. zur Trockne, nimmt in Alkohol auf und dampft wieder zur Trockne. Der hellgelbe Rückstand wird in 75—80 ccm heißem Alkohol gelöst, wobei sofort Krystallisation einsetzt, teilweise auch Abscheidung von Öl, das aber ebenfalls krystallinisch erstarrt. Das Krystallpulver wird nach 24 Stdn. abgesaugt (4.0 g). Die Mutterlauge setzt beim Stehen noch 0.5 g ab. Zur Reinigung werden 0.5 g Rohprodukt aus 2—3 ccm Chloroform mit 8 ccm warmem Alkohol gefällt. Beim Erkalten schöne wetzsteinförmige stark glänzende Krystalle von 3-Brom-triacetylhesperetin (II), die nach Erweichen ab 179° zwischen 184° und 187° vollständig schmelzen. Wiederholung des UmlöSENS gibt ein farbloses Präparat vom Schmp. 190—191°.

$C_{22}H_{19}O_9Br$ (507.29). Ber. CH_3O 6.12. Gef. CH_3O 6.04.

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London 1926, 2344.

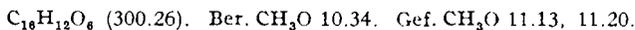
Diosmetin-triacetat (III): 2.0 g der krystallisierten Bromverbindung werden, in 40 ccm heißem Alkohol gelöst, mit 10 ccm 15-proz. Natronlauge 5 Min. erwärmt. Die rotbraune Lösung wird mit 40 ccm Wasser verdünnt, abgekühlt und mit 10-proz. Schwefelsäure angesäuert. Sofortige Ausscheidung einer bromfreien gelben Gallerte, die sich nach 24 Stdn. ab-saugen läßt.

Nach gründlichem Waschen und Trocknen gelbes Pulver vom Schmp. gegen 245° (0.9 g).

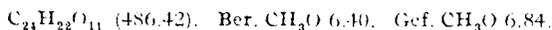
0.9 g Rohdiosmetin werden mit 1.5 g wasserfreiem Natriumacetat und 8 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, dann in 32 ccm Wasser gegossen. Die ausgeschiedene Acetylverbindung wird abgesaugt und aus 50 ccm heißem absol. Alkohol + 1—2 ccm Aceton umkrystallisiert. Erhalten 0.9 g. Das Rohdiosmetin kann in der beschriebenen Weise aus der rohen Bromverbindung direkt dargestellt werden. Es gibt bei der Acetylierung ungefähr dieselbe Menge Acetylverbindung wie das als Ausgangsmaterial dienende Rohdiosmetin. Schmp. der rohen Acetylverbindung zwischen 190° und 193°. Zur Reinigung werden 0.8 g in 10 ccm Aceton gelöst, mit Kohle geklärt, dann 50 ccm heißen Alkohols zugegeben. Beim Erkalten erscheinen grünlich-hellgelbe, zentimeterlange feine Nadeln (0.5 g) vom Schmp. 193—194°. Die Mutterlauge ergibt noch 0.25 g Substanz vom Schmp. 192° (Lit. 194°).



Diosmetin (IV): 0.25 g des reinen Diosmetin-triacetats werden mit 10 ccm 96-proz. Alkohol erwärmt, wobei keine vollständige Lösung entsteht und 3 ccm 3-proz. Natronlauge zugegeben. Die gelbe Lösung wird nach 3 Min. Erwärmen mit 10 ccm Wasser verdünnt, abgekühlt und mit 10-proz. Schwefelsäure angesäuert (p_H etwa 2), wobei sich die Lösung aufhellt und sofort die Ausscheidung des Diosmetins als Gallerte beginnt. Nach 2 Tagen wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in 8 ccm heißem Alkohol + 2 ccm Wasser gelöst. Beim Erkalten scheidet sich die Verbindung wiederum als Gallerte aus, die aber langsam krystallinisch erstarrt. Nach 2 Tagen wird abgesaugt und aus 6 ccm heißem Alkohol umgelöst, wobei sich die Verbindung in Krystallen ausscheidet. Beim nochmaligen Umkrystallisieren aus heißem Alkohol gewinnt man etwas gelbliche, glänzende Prismen vom Schmp. 252 bis 253° (Lit. 250—255°). Sie enthalten 1 Mol. Krystallalkohol, der in der Vakuumpistole bei 100° entweicht.



Hesperetin-flavanonol-(3)-tetraacetat (V): 1.5 g 3-Brom-triacetylhesperetin werden mit 2 g Silberacetat und 20 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt, dann noch 1 Stde. im Ölbad am Rückflußkühler gekocht, abgekühlt und in 80 ccm Wasser gegossen. Nach 12 Stdn. wird das Acetat in Chloroform gelöst, von den Silbersalzen abgesaugt, die Salze mit Chloroform gewaschen. Die vereinigten Chloroformlösungen werden mit Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und im Vak. verdampft, dann mit Alkohol nochmals zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in 40 ccm Alkohol gelöst. Die sofort auskrystallisierende Verbindung wird nach 24 Stdn. abgesaugt (0.9 g). Aus 35 ccm Alkohol + 5 ccm Aceton hellgelbliche lange Nadelchen vom Schmp. 193—194°.



Hesperetin-flavanonol-(3) (VI): 0.3 g Hesperetin-flavanonol-(3)-tetraacetat werden in 15 ccm heißem Alkohol gelöst und 5 Min. mit 2 ccm 3-proz. Natronlauge auf dem Wasserbad erwärmt. Man verdünnt mit 15 ccm Wasser und säuert nach dem Abkühlen mit 10-proz. Salzsäure an. Bald erscheinen gelbliche Nadelchen, die nach 24 Stdn. abgesaugt werden (0.15 g). Einmaliges Umkrystallisieren aus 10 ccm heißem Alkohol genügt zur Reinigung. In der Capillare erweicht die Verbindung ab 200° und schmilzt bei 202° unter geringer Rotfärbung.

$C_{18}H_{14}O_7$ (318.27). Ber. CH_3O 9.75. Gef. CH_3O 9.52.

3-Brom-hesperidin-oktaacetat (VIII): 7 g Hesperidin-oktaacetat werden in 100 ccm absol. Chloroform suspendiert und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 1.2 g Brom in 40 ccm absol. Chloroform versetzt. Beim Belichten mit der Quarzquecksilberlampe (ohne Kühlung) beginnt nach 10 Min. die HBr-Entwicklung. Höchste Temp. der zunächst stark opalisierenden Lösung 30°. Nach 1 Stde. ist die Bromierung beendet. Die klare hellgelbe Lösung wird mit Wasser wiederholt gewaschen, im Vak. verdampft und mit Alkohol wiederum verdampft. Der hellgelbe Rückstand kann direkt zur Darstellung des Diosmins bzw. Hesperidin-flavanonol-oktaacetats verwendet werden. Wird der Rückstand in heißem Alkohol gelöst, so scheidet sich die Bromverbindung zunächst ölig aus. Das Öl erstarrt in 24 Stdn. und läßt sich zu einem nahezu farblosen Pulver zerstampfen. Zur weiteren Reinigung werden 0.4 g in 3 ccm Chloroform gelöst und 10 ccm heißen Alkohols zugesetzt. Beim Erkalten erscheint eine halb krystallinische Gallerte. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt und getrocknet (0.22 g). Farbloses Pulver, das beim Erhitzen in der Capillare ab 140° glasig wird und zwischen 146° und 148° vollständig schmilzt.

$C_{44}H_{49}O_{33}Br$ (1025.75). Ber. CH_3O 3.03. Gef. CH_3O 3.05.

Diosmin (IX): Die aus 7 g Hesperidin-acetat gewonnene rohe Bromverbindung wird in 100 ccm Alkohol warm gelöst und mit 28 ccm einer 15-proz. Natronlauge 5 Min. erwärmt. Dann wird mit 100 ccm Wasser verdünnt und unter Eiskühlung mit 5-proz. Schwefelsäure auf p_H 6—7 eingestellt. Sofort beginnt die Ausscheidung von kugeligen Aggregaten mikroskopischer Krystalle. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt (2.8 g). Schmp. nach Bräunung gegen 254°. Weitere Reinigung durch Aufkochen mit 15 ccm Pyridin, wobei nur teilweise Lösung erfolgt, und Zusatz von 70 ccm heißen Alkohols. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt und dieselbe Reinigung wiederholt. Der Schmelzpunkt steigt bei den ersten Reinigungen rascher, später sehr langsam an. Nach 8-maliger Wiederholung dieser Operation gewinnt man 1.75 g eines Präparates, das ab 265—270° dunkler wird und zwischen 275—277° unter Zersetzung schmilzt (Lit. 278—280°).

$C_{28}H_{32}O_{15}$ (608.54). Ber. CH_3O 5.10. Gef. CH_3O 5.16.

Oktaacetyldiosmin: 0.40 g Diosmin vom Schmp. 275—277° werden mit 8 ccm Pyridin und 8 ccm Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad erwärmt, wobei nach 10—15 Min. Lösung erfolgt. Nach weiterem $\frac{3}{4}$ -stdg. Erwärmen wird in 70 ccm Wasser gegossen, wobei eine rasch erstarrende Substanz ausfällt. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt. Erhalten 0.7 g. Es wird in 14 ccm heißem Alkohol gelöst. Beim Erkalten scheidet sich ein farbloses Pulver, das unter dem Mikroskop amorph erscheint, ab, nach 4—5 Tagen farblose Kügelchen, die als Impfkristalle bei der Durcharbeitung der Masse

wirken, und nach weiteren 2 Tagen ist das Ganze krystallisiert. Es wird abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet (0.45 g). Die Substanz sintert ab 135°, wird dann glasig und schmilzt vollkommen zwischen 146° und 150°. Sie wird in 20 ccm Alkohol warm gelöst. Beim Erkalten erscheint sie wieder amorph, in 24 Stdn. tritt aber vollkommene Krystallisation ein in Form von feinen zu Büscheln vereinigten Nadelchen. Nach 2 Tagen wird abgesaugt (0.40 g). Schmp. nicht scharf. Ab 135° beginnt die Sinterung, bei 152° ist die Substanz geschmolzen.

$[\alpha]_D^{18}$: $-0.94 \times 5/0.0775 = -60.6^\circ$ in Pyridin.

$C_{44}H_{48}O_{23}$ (944.82). Ber. CH_3O 3.29. Gef. CH_3O 3.88.

Nonoacetylhesperidin-flavanonol-(3) (X): 0.5 g der gereinigten Bromverbindung VIII werden mit 1 g Silberacetat und 10 ccm Essigsäureanhydrid zunächst 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt, dann 1 Stde. im Ölbad am Rückflußkühler gekocht und nach dem Erkalten mit 40 ccm Wasser verdünnt. Nach 12 Stdn. gibt man Chloroform zu, saugt von den Silbersalzen ab, wäscht die Chloroformschicht mit Wasser, trocknet mit Chlorcalcium, verdampft im Vak. und entfernt den Chloroformrest durch Verdampfen mit Alkohol. Der Rückstand wird in 18 ccm heißem Alkohol gelöst. Beim Erkalten scheidet sich ein noch nicht krystallisiertes, farbloses Pulver aus (0.2 g). Schmp. 140° nach Erweichen ab 137°. Man löst es in 3 ccm Aceton + 8 ccm Alkohol in der Wärme. Das beim Abkühlen sich abscheidende Pulver krystallisiert nach einigen Tagen zu mikroskopischen Nadelchen. Schmp. 162—164° nach Erweichen ab 150°.

$C_{44}H_{52}O_{25}$ (1004.88). Ber. CH_3O 3.09. Gef. CH_3O 3.15.

Bromierung des Isosakuranetin-diacetats und seine Überführung in Acacetin (XIII): 0.5 g Isosakuranetin-diacetat⁵⁾ werden in 18 ccm absol. Chloroform gelöst und unter Eiskühlung mit 0.216 g Brom in 7 ccm absol. Chloroform versetzt. Die Belichtung mit der Quarzquecksilberlampe ohne Kühlung dauert 5 Stunden. Die anfangs im Lichte der Lampe nahezu schwarz erscheinende Lösung wird unter HBr-Abgabe langsam heller und schließlich hellgelb. Sie wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, dann mit Alkohol wiederum verdampft. Der braune Rückstand wird in 10 ccm Alkohol auf dem Wasserbad gelöst, 1 ccm 30-proz. Natronlauge zugegeben, 5 Min. weiter erwärmt, dann mit 10 ccm Wasser verdünnt und mit 5-proz. Schwefelsäure auf p_H 3 eingestellt, wobei eine starke Aufhellung der tiefbraunen Lösung eintritt. Beim Erkalten erscheinen gelblich-braune Flocken des Rohacetins. Erhalten nach 24 Stdn. 0.2 g. Aus 15 ccm Alkohol + 3 ccm Wasser Krystalle vom Schmp. gegen 248°. Die weitere Reinigung geschieht durch Umwandlung in das schön krystallisierende Acetat.

Acacetin-diacetat: 0.2 g synthet. Rohacetin werden mit 5 ccm Pyridin und 3 ccm Essigsäureanhydrid acetyliert. Beim Eingießen in 32 ccm Wasser beginnt rasch die Krystallisation des gelbroten Rohproduktes (0.1 g). Aus heißem Alkohol (mit Kohle) farblose Krystalle vom Schmp. 200—201°, nach Erweichen ab 198°. Der Mischschmelzpunkt mit einem aus natürlichem Acacetin gewonnenen Präparat zeigt keine Erniedrigung.

$C_{20}H_{18}O_7$ (370.34). Ber. CH_3O 8.38. Gef. CH_3O 8.76.

Der „Széchényi-Gesellschaft“ danken wir bestens für die materielle Hilfe.

⁵⁾ G. Zemplén, R. Bognár u. L. Mester, B. 75, 1433 [1942].