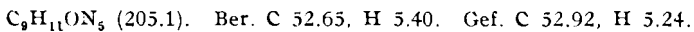
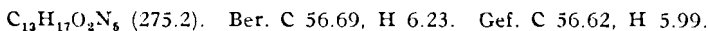


Beim Kochen mit Wasser wurde das Dipropionyl-adenin zu Monopropionyl-adenin verseift.

1 g Adenin wurde mit 4.85 ccm Buttersäureanhydrid 15 Min. gekocht. Der nach dem Erkalten ausgefallene Krystallbrei wurde abgesaugt, mit trockenem Toluol gewaschen und dann 2-mal mit je 250 ccm Ligroin ausgekocht. Der Rückstand wurde aus wenig Toluol umkrystallisiert. Schmp. 212—215°. Es lag Monobutyryl-adenin vor.

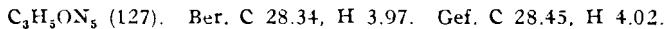


Aus den beiden Ligroinextrakten schied sich das Dibutyryl-adenin aus, das nach nochmaligem Umkrystallisieren bei 152—154° schmolz. Beim Kochen in Alkohol blieb es unverändert, wohingegen es beim Kochen in Wasser zu Monobutyryl-adenin verseift wurde.



5-Amino-tetrazol⁷⁾.

2 g Aminotetrazol wurden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid 5 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen schied sich Monoacetyl-aminotetrazol aus. Schmp. 271⁰⁰⁾.

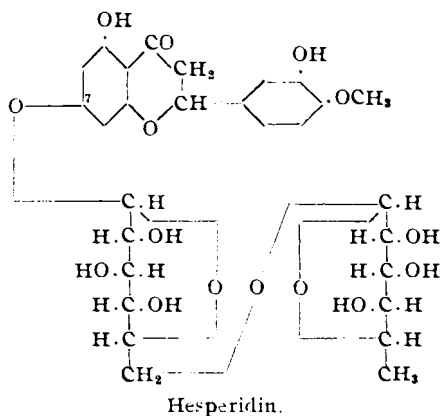


118. Géza Zemplén und Rezső Bognár: Synthese des Hesperidins.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Universität Budapest.]

(Eingegangen am 2. Juni 1943.)

Das altbekannte Hesperidin ist in seiner Konstitution völlig aufgeklärt¹⁾ und besitzt die nachstehende Formel eines Hesperetin- β -rutosids-(7):



Sobald wir die Kondensationsfähigkeit des Phloracetophenon-glucosids mit *p*-Oxy-benzaldehyd zum entsprechenden Chalkon²⁾ durchführen konnten, die uns die Synthese des *p*-Phlorrhizins ermöglichte, begannen wir mit den Versuchen, das Hesperidin auf einem analogen Weg zu synthetisieren.

⁷⁾ Dargestellt nach J. Thiele, A. **270**, 54 [1892], aus Diazoguanidinnitrat.

⁸⁾ R. Stollé, B. **62**, 1118 [1929], fand den Schmp. 269°.

¹⁾ G. Zemplén u. A. K. Tettamanti, B. **71**, 2511 [1938].

²⁾ G. Zemplén u. R. Bognár, B. **75**, 645 [1942].

Nach einigen Mißerfolgen gelang die Kupplung des Phloracetophenons mit Acetobrom-rutinose zu Phloracetophenon-4-rutinosid. Letzteres konnten wir noch mit Isovanillin in alkalischer Lösung zu dem entsprechenden, mit Hesperidin isomeren Chalkon kondensieren. Hier zeigte sich aber eine bisher nicht überwindbare Schwierigkeit. Das Chalkon ist nämlich mit den bisher angewandten, sehr einfachen Methoden, z. B. Erwärmen mit Natriumacetatlösung, nicht in die Flavanonform überführbar. Nach vielen vergeblichen Versuchen mußten wir diesen aussichtsreichen Weg aufgeben.

Von dem Gedanken ausgehend, daß Hesperidin wegen seiner Schwerlöslichkeit auch dann isolierbar sein könnte, wenn die Synthese zu mehreren Verbindungen führt, begannen wir Versuche zur direkten Kupplung des Hesperetins mit Acetobrom-rutinose, die in Gegenwart von Chinolin und Silberoxyd bald zum Ziele führten. Die Verseifung der erhaltenen teilweise acetylierten Verbindung ergab glatt und mit guter Ausbeute das gewünschte Hesperidin. Da die Synthese des Aglykons, des Hesperetins, schon bekannt ist³⁾, so bedeuten unsere Ergebnisse die vollständige Synthese des Hesperidins.

Beschreibung der Versuche.

Kupplung des Hesperetins mit Acetobrom-rutinose. Synthetisches Hesperidin.

2.0 g Hesperetin (1 Mol.) und 4.4 g Acetobrom-rutinose⁴⁾ (1 Mol. + 3.5%) werden zusammen fein verrieben, dann mit 20 ccm frisch destilliertem Chinolin tüchtig durchgearbeitet. Jetzt werden 1.4 g aktives Silberoxyd zugesetzt und weiter gerührt. Bald beginnt eine Erwärmung der Masse, die von Braun langsam in Dunkelgrau übergeht. Nach 25—30 Min. Rühren läßt man das Reaktionsgemisch $2\frac{1}{4}$ Stdn. in einem Schwefelsäure-Exsiccator stehen, verdünnt mit 30 ccm Essigsäure unter Kühlung, zentrifugiert von den Silberverbindungen ab und gießt die rotbraune Lösung in 600 ccm Wasser. Nach 12 Stdn. läßt sich der etwas klebrige Niederschlag absaugen. Er wird mit Wasser gewaschen, im Vak. über konz. Schwefelsäure getrocknet (6 g) und in 35 ccm Chloroform aufgenommen, wobei eine nahezu vollkommene Lösung entsteht. Beim Stehenlassen scheiden sich Silberverbindungen und Verunreinigungen aus. Nach 24 Stdn. wird mit wenig Chloroform verdünnt, mit Kohle erwärmt, dann filtriert, im Vak. eingedampft, in Alkohol aufgenommen und wiederum verdampft. Der Rückstand wird in 30 ccm Alkohol gelöst. Nach 24 Stdn. scheidet sich ein Öl aus, das wiederum in Alkohol gelöst wird, woraus sich jetzt die teilweise acetylierte Verbindung als Pulver ausscheidet.

Die alkohol. Lösung, samt Pulver, wird ohne weiteres in 120 ccm Alkohol auf dem Wasserbad gelöst und mit 40 ccm einer 3-proz. wäbr. Natronlauge 3 Min. warm verseift. Man versetzt die tiefrote Lösung mit 120 ccm Wasser, filtriert und säuert unter Eiskühlung mit 10-proz. Salzsäure auf p_H 6—7 an, wobei die Farbe der Lösung in Gelb umschlägt. Beim Impfen rascher, ohne Impfen etwas langsamer beginnt nach einigen Stdn. die Krystallisation des Hesperidins in langen, sehr feinen, mikroskopischen Nadelchen. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet (0.85 g). Die Mutterlauge ergibt beim längeren Stehen noch beträchtliche Mengen des

³⁾ J. Shinoda u. M. Kawagoye, C. 1929 I, 244; G. Zemplén u. R. Bognár, B. 75, 1044 [1942].

⁴⁾ G. Zemplén u. A. Gerecs, B. 70, 1099 [1937].

Glykosids. Die Verbindung ist dem natürlichen Hesperidin durchaus ähnlich; löst sich weder in Alkohol, noch in heißem Wasser. Beim Erhitzen im Capillarrohr erweicht sie ab 250° und schmilzt bei $255\text{--}257^{\circ}$. Die weitere Reinigung geschieht durch $\frac{1}{4}$ -stdg. Auskochen mit der 100-fachen Menge Alkohol, wobei die Verunreinigungen beseitigt werden und die Verbindung augenscheinlich heller wird. Die Flüssigkeit bleibt 12 Stdn. bei Zimmertemp. stehen, wird dann abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet (0.7 g aus 0.8 g). Der Schmelzpunkt ist jetzt $256\text{--}258^{\circ}$, nachdem einige Grade früher Erweichung festzustellen ist. Der Mischschmelzpunkt mit einem weitgehend gereinigten natürlichen Hesperidin aus unreifen bitteren Orangen zeigt keine Erniedrigung. Neueste Literaturangabe⁵⁾: $261\text{--}262^{\circ}$. Die an der Luft getrocknete Verbindung enthält wie das natürliche Hesperidin $1\frac{1}{2}$ Mol. Wasser, das erst bei 100° in der Vakuumpistole über Phosphorpentoxyd in 10 Stdn. entweicht.

$C_{28}H_{34}O_{15} + 1\frac{1}{2}H_2O$ (637.58). Ber. 4.24 H_2O . Gef. 4.08 H_2O (synthet. Hesperidin), 4.03 H_2O (natürl. Hesperidin).

Synthetisches Hesperidin: $[\alpha]_D^{18}$: $-1.62^{\circ} \times 5/0.1075 = -75.3^{\circ}$ (in Pyridin); $[\alpha]_D^{20}$: $-1.30^{\circ} \times 5/0.0854 = -76.1^{\circ}$ (in Pyridin).

Natürliches Hesperidin: $[\alpha]_D^{20}$: $-1.50 \times 15/0.2970 = -75.8^{\circ}$ (in Pyridin); $[\alpha]_D^{18}$: $-1.54^{\circ} \times 10/0.2050 = -75.0^{\circ}$ (in Pyridin).

Rhamnosebestimmung nach Tollens: 0.3892 g krystallwasserhaltiges Hesperidin: 0.0608 g Methylfurfurol-phloroglucid, entspr. 0.0933 g Rhamnose = 24.0%. Ber. für $C_{28}H_{34}O_{15} + 1\frac{1}{2}H_2O$ (637.58) Rhamnose 25.8.

Oktaacetyl-hesperidin ($C_{44}H_{50}O_{23} = 946.84$).

Aus den synthetischen und natürlichen Hesperidinen wurden die Acetylverbindungen nach dem Pyridin- und nach dem Natriumacetatverfahren dargestellt. Bei der Acetylierung mit Pyridin und Essigsäureanhydrid wurde das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur 24 Stdn. aufbewahrt, dann unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand aus Aceton + Alkohol umgelöst. Dabei erhält man farblose feine Nadelchen vom unscharfen Schmelzpunkt $152\text{--}162^{\circ}$. Nach 3- bis 4-maligem Umkrystallisieren aus Aceton + 3- bis 4-facher Menge Methylalkohol erhält man aus beiden Hesperidinen eine nach Erweichung bei 172° bei $176\text{--}178^{\circ}$ schmelzende Verbindung. Eine Schmelzpunkterniedrigung bei der Mischprobe ist nicht zu beobachten.

Die Acetylierung mit Natriumacetat geschieht wie folgt: Man erwärmt das Hesperidin mit der 2-fachen Menge entwässertem Natriumacetat und der 20-fachen Menge Essigsäureanhydrid 4 Stdn. auf dem Wasserbad, gießt in Wasser, saugt nach 12 Stdn. das Rohprodukt ab und krystallisiert die getrocknete Verbindung aus 1 Tl. Aceton + 3—4 Tln. Methylalkohol um. Nach drei Umlösungen steigt der Schmelzpunkt von $176\text{--}178^{\circ}$ (nach Erweichen ab 172°) nicht mehr an. Der Mischschmelzpunkt der natürlichen mit der synthetischen Verbindung zeigt keine Erniedrigung. (Neueste Literaturangabe⁵⁾: $175\text{--}176^{\circ}$.)

$[\alpha]_D^{20}$ (natürl. Verb.): $-0.70^{\circ} \times 10/0.1480 = -47.3^{\circ}$ (in Pyridin).

$[\alpha]_D^{20}$ (synthet. Verb.): $-0.40^{\circ} \times 5/0.0418 = -47.8^{\circ}$ (in Pyridin).

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

⁵⁾ C. 1937 1 2186.