

Ludwig Hörhammer, Hildebert Wagner, Hans-Günter Arndt und  
Loránd Farkas\*)

Über die Synthese von Isorhamnetinglykosiden, I

## Isolierung und Synthese zweier Flavonol-glykoside von *Cereus grandiflorus* Mill.

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München und aus dem Department of Chemistry, Florida State University, Tallahassee Florida

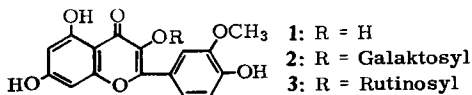
(Eingegangen am 21. Oktober 1965)

Aus den Blüten von *Cereus grandiflorus* Mill. wurden neben bekannteren Flavonolglykosiden zwei Isorhamnetinglykoside isoliert und als 3.5.7.4'-Tetrahydroxy-3'-methoxy-flavon-3-mono- $\beta$ -D-galaktosid (Cacticin) und 3.5.7.4'-Tetrahydroxy-3'-methoxy-flavon-3- $\beta$ -D-rutinosid (Narcissin) aufgeklärt. Die Synthese beider Glykoside gelang nach einem allgemein für Polyhydroxyflavonol-3-glykoside anwendbaren, neuen Verfahren aus 7.4'-Dibenzyl-isorhamnetin und den entsprechenden Acetobromzuckern.

Aus den Blüten der Cactacee *Cereus grandiflorus* Mill. („Königin der Nacht“) konnten wir durch Polyamidchromatographie neben einigen bekannteren Flavonolglykosiden<sup>1)</sup> zwei Glykoside des Isorhamnetins (1) isolieren, von denen das eine (Cacticin) (2) erstmalig isoliert, das andere (3) bisher nur selten in Pflanzen aufgefunden wurde.

Das Glykosid 2 erwies sich auf Grund der Analysen als ein bisher noch nicht bekanntes Isorhamnetin-3-mono- $\beta$ -D-galaktosid. Das Glykosid 3 war mit Isorhamnetin-3- $\beta$ -D-rutinosid (Narcissin) identisch.

Isoliert wurde Narcissin bisher von Kubota und Hase<sup>2)</sup> aus den Blüten von *Narcissus tazetta* L. var. *chinensis*, von Kotake und Arakawa<sup>3)</sup> aus den Pollen von *Lilium auratum* Lindle, von Hörhammer und Wagner aus *Herniaria glabra* L.<sup>4)</sup> sowie aus *Brassica napus* var. *oleifera* S. biennis<sup>5)</sup>.



\*) Ständige Adresse: Ungarische Akademie der Wissenschaften, Budapest, Ungarn.

1) H. G. Arndt, Dissertat. Univ. München 1965.

2) T. Kubota und T. Hase, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zasshi] 77, 1059 (1956).

3) M. Kotake und H. Arakawa, Naturwissenschaften 43, 327 (1956).

4) L. Hörhammer, H. Wagner und W. Probst, Naturwissenschaften 47, 63 (1960).

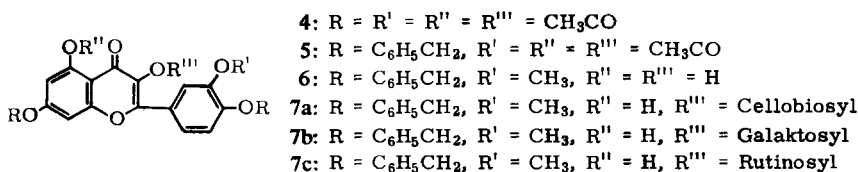
5) H. Kraemer, Dissertat., Univ. München, in Vorbereitung.

Für die Synthese der beiden Glykoside entwickelten wir ein neues Verfahren, das sich allgemein zur Darstellung von Polyhydroxyflavonol-3-glykosiden eignet und wesentlich bessere Ausbeute liefert, als die bisher von *Samokhvalov, Shakhova* und *Preobrazhenskii*<sup>6)</sup> sowie *Ice* und *Wender*<sup>7)</sup> zur Synthese von Rutin und Isoquercitrin verwendete Ammoniak-Methode, bei der alle Hydroxylgruppen des Flavonols ungeschützt blieben.

Wir wählten als Ausgangsmaterial das 3.5.7.3'.4'-Flavon-pentaacetat (Quercetin-pentaacetat) (4), benzylierten dieses nach *Jurd*<sup>8)</sup> zum 7.4'-Dibenzyl-quercetin-triacetat (5) und erhielten durch selektive Methylierung der Hydroxylgruppe in 3'-Stellung das 7.4'-Dibenzyl-isorhamnetin (6).

Als Modellversuch kuppelten wir 6 mit Acetobromcellobiose in Pyridin bei Gegenwart von Silberoxyd. Aus der Reaktionslösung war nach dem Verseifen das 7.4'-Dibenzyl-isorhamnetin-cellobiosid (7a) zu 37% und hieraus durch katalytische Debenzylierung in 50-proz. Ausbeute direkt das Isorhamnetin-3- $\beta$ -D-cellobiosid erhältlich.

Wir übertrugen anschließend diese Methode auf Galaktose und Rutinose und erhielten in ähnlich guten Ausbeuten (40–60%) die entsprechenden Glykoside 2 und 3. Diese erwiesen sich mit den natürlichen Verbindungen in jeder Hinsicht identisch. Im Falle des Narcissins war mit der Synthese gleichzeitig die von *Kubota* und *Hase*<sup>2)</sup> aufgestellte Struktur eines Isorhamnetin-3- $\beta$ -[6-O- $\alpha$ -rhamnopyranosyl]-D-glucopyranosids bestätigt.



Dem *Fonds der Chemie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sind wir für Sachbeihilfen zu großem Dank verpflichtet.

### Beschreibung der Versuche<sup>9)</sup>

*Isolierung von Cacticin (2) und Narcissin (3):* 3 kg Flores *Cacti grandiflori*<sup>10)</sup> wurden in Anteilen von 250–300 g im Soxhlet zunächst mit Chloroform und Äther und anschließend in einem Siccotopf bei 1.5–2 atü viermal mit Methanol ausgekocht. Die vereinigten Methanolextrakte wurden vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand nochmals mit heißem Wasser digeriert. Nach Abfiltrieren der bei 0° ausgefallenen Ballaststoffe wurde der auf 500 ccm eingeeengte wäßr. Extrakt mit 4 l Butanol ausgeschüttelt. Man trocknete die Butanolphase mit

6) G. J. Samokhvalov, M. K. Shakhova und N. A. Preobrazhenskii, Doklady Akad. Nauk S. S. S. R. 123, 305 (1958), C. A. 53, 7160a (1959).

7) C. H. Ice und S. H. Wender, J. Amer. chem. Soc. 74, 4606 (1952).

8) L. Jurd, J. org. Chemistry 27, 1294 (1962).

9) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

10) Bezogen von der Firma Louis Duvernoy Nachf., Stuttgart.

Natriumsulfat und destillierte vom Lösungsmittel ab. Rückstand 44 g braunes, sprödes Pulver. Das Rohglykosidgemisch trennten wir an Polyamidsäulen (92 × 5.5 cm; Polyamidpulver: Ultramid K 228 BM 2 d. Fa. Badische Anilin- & Soda-Fabrik, Ludwigshafen) mit 90-proz. Methanol als Elutionsmittel auf. Wir sammelten insgesamt 53 Fraktionen zu 150 ccm, vereinigten die Fraktionen 8—15 sowie 16—32 und erhielten durch Chromatographie an einer 2. Polyamidsäule (40 × 3 cm) mit 70-proz. Methanol (1. Frakt.) und mit wassergesätt. Äthylacetat (2. Frakt.) die reinen Glykoside.

*Cacticin* (2): Die 1. Fraktion lieferte aus Äthanol 0.5 g fahlgelbe Nadeln, die bei 212—215° sintern und bei 267—269° schmelzen. Das Glykosid verliert bei 110° i. Vak. 2 Moll. Kristallwasser (gef. 6.22%, ber. 6.99%).  $[\alpha]_D^{20}$ : -53.8° ( $c = 2.0$  in Pyridin).

UV (in Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 255 (4.3), 358 m $\mu$  (4.2).

$C_{22}H_{22}O_{12}$  (478.4) Ber. C 55.23 H 4.64 Gef. C 54.69 H 4.73

Die quantitat. Hydrolyse des Glykosids mit 5-proz. Salzsäure lieferte 66.0% *Isorhamnetin* (1) (ber. 66.1%) vom Schmp. 304—305° (Lit.<sup>11</sup>): 306°).

Das mit *Acetanhydrid* und Pyridin hergestellte *Aglykon-tetraacetat*, Schmp. 206—208° (Lit.<sup>11</sup>): 203—204°), gab mit authent. *Isorhamnetin-tetraacetat* keine Depression. Das aus der Hydrolyselösung erhaltene *Galaktoseosazon* (Schmp. 202°) führte im Misch-Schmp. mit authent. Osazon zu keiner Depression.

Methylierung des Glykosids mit *Diazomethan* und nachfolgende Hydrolyse ergab *3-Hydroxy-5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavon*, das im Schmelzpunkt (192—193°, Lit.<sup>12</sup>): 192—193°) und in allen anderen Daten mit einer Vergleichsprobe identisch war.

*Narcissin* (3): Die 2. Fraktion gab aus 80-proz. Äthanol 1.6 g hellgelbe Nadeln, die bei 179—181° schmolzen (Lit.<sup>2</sup>): 180—182°). Das Glykosid kristallisiert mit 3 Moll. H<sub>2</sub>O und verliert davon bei 90° i. Vak. 2 Moll. (gef. 5.22%, ber. 5.31%).  $[\alpha]_D^{20}$ : -67.7° ( $c = 10.0$  in Pyridin).

UV (in Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 255 (4.3), 356 m $\mu$  (4.2).

$C_{28}H_{32}O_{16} \cdot 1 H_2O$  (642.6) Ber. C 52.34 H 5.33 Gef. C 52.45 H 5.30

Quantitat. Hydrolyse des Glykosids mit 5-proz. Salzsäure lieferte einen Aglukonanteil von 49.6%. In der Hydrolyselösung wurden papierchromatographisch und über die Osazone *Glucose* und *Rhamnose* identifiziert. Essigsäure-Hydrolyse nach *Zemplén* und *Gerecs*<sup>13</sup>) ergab *Rutinose*. Methylierung des Glykosids mit *Diazomethan* und nachfolgende Hydrolyse ergab wie bei Glykosid 2 das *3-Hydroxy-5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavon* vom Schmp. 192°.

*3.5-Dihydroxy-3'-methoxy-7.4'-dibenzoyloxy-flavon-3- $\beta$ -[4-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-D-glucopyranose](7.4'-Dibenzyl-isorhamnetin-3- $\beta$ -D-cellobiosid)* (7a): 0.5 g 6 (Schmp. 187—188°, Lit.<sup>8</sup>): 187°) und 0.74 g nach *Pacsu*<sup>14</sup>) dargestellte *Acetobromcellobiose* wurden in 7 ccm Pyridin gelöst, 1.2 g *Silberoxyd* zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 Stdn. lang geschüttelt. Anschließend saugte man das Silbersalz ab, spülte mit wenig Methanol nach und goß das Filtrat in 100 ccm 5-proz. Essigsäure. Der ausgefallene, flockige, braune Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in Aceton aufgenommen. Den Rest der noch vorhandenen Silbersalze zentrifugierten wir ab, verdünnten die Lösung mit Methanol, alkalisierten mit 10-proz. wäbr. Kalilauge und ließen 1/2 Stde. bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wurde mit 10-proz. Essigsäure angesäuert und das Lösungsmittel i. Vak. bei 35° abgezogen. Der Rück-

<sup>11</sup>) R. Kuhn und I. Löw, Ber. dtsh. chem. Ges. 77, 201 (1944).

<sup>12</sup>) A. G. Perkin, J. chem. Soc. [London] 69, 206 (1896).

<sup>13</sup>) G. Zemplén und A. Gerecs, Ber. dtsh. chem. Ges. 71B, 2520 (1896).

<sup>14</sup>) E. Pacsu, J. Amer. chem. Soc. 52, 2571 (1930).

stand wurde mit Wasser digeriert, abgesaugt, in Aceton/Methanol aufgenommen und an einer Kieselgelsäule (3.5 × 20 cm) chromatographiert. Äthylacetat/Methanol/Wasser (100:20:15) eluierte 37% **7a**, aus Isopropylalkohol und Äthanol Schmp. 220–222°. FeCl<sub>3</sub>-Reaktion in Methanol: grün.

C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>O<sub>17</sub> (820.8) Ber. C 61.46 H 5.40 Gef. C 62.02 H 5.75

*3.5.7.4'-Tetrahydroxy-3'-methoxy-flavon-3-β-D-[4-O-β-D-glucopyranosyl-D-glucopyranose] (Isorhamnetin-3-β-D-cellobiosid)*: 0.74 g **7a** wurden, in 100 ccm absol. Methanol suspendiert, nach Zusatz einer Spatelspitze Palladium-Kohle 4 Stdn. im Schüttelkolben hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab und kristallisierte den Rückstand aus Äthanol/Wasser um: Schmp. 225–228°. Ausb. 50%. FeCl<sub>3</sub>-Reaktion in Methanol: grün.

UV (in Methanol p. a.): λ<sub>max</sub> (log ε) 255 (4.3), 356 mμ (4.2).

C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>17</sub>·1H<sub>2</sub>O (658.6) Ber. C 51.07 H 5.20 Gef. C 51.03 H 5.50

*3.5-Dihydroxy-3'-methoxy-7.4'-dibenzyl-oxy-flavon-3-mono-β-D-galaktosid (7.4'-Dibenzyl-isorhamnetin-3-galaktosid) (7b)*: Zu 0.5 g **6** und 0.45 g der nach Barczai und Körösy<sup>15)</sup> hergestellten Acetobromgalaktose in 6 ccm Pyridin gab man 1.2 g Silberoxyd, setzte um und arbeitete wie oben auf. Das über eine Kieselgelsäule gereinigte **7b** schmolz (aus Äthanol) bei 202–204°. Ausb. 30%.

C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>O<sub>12</sub> (658.6) Ber. C 65.65 H 5.20 Gef. C 65.68 H 5.46

*Synthet. Cacticin (3.5.7.4'-Tetrahydroxy-3'-methoxy-flavon-3-mono-β-D-galaktosid) (2)*: 0.17 g **7b** wurden in 80 ccm absol. Methanol suspendiert und katalytisch debenzyliert. Schmp. 265–268°. Ausb. 59%. Der Misch-Schmp. mit dem isolierten Isorhamnetin-3-β-D-galaktosid (2) war ohne Depression.

UV (in Äthanol p. a.): λ<sub>max</sub> (log ε) 255 (4.3), 358 mμ (4.2).

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>12</sub> (478.4) Ber. C 55.23 H 4.64 Gef. C 54.70 H 4.91

*3.5-Dihydroxy-3'-methoxy-7.4'-dibenzyl-oxy-flavon-3-β-[6-O-α-L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranose] (7c)*: 0.5 g **6** und 0.7 g nach Zemplén und Gerecs<sup>16)</sup> hergestellte Acetobromrutinose setzte man in 6 ccm Pyridin wie oben mit 1.2 g Silberoxyd um und arbeitete auf. **7c** wurde aus Äthanol mit Schmp. 128–130° erhalten. Ausb. 32%.

C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>O<sub>16</sub> (804.8) Ber. C 62.68 H 5.51 Gef. C 62.13 H 5.99

*Synthet. Narcissin (3.5.7.4'-Tetrahydroxy-3'-methoxy-flavon-3-β-[6-O-α-L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranose] (3)*: 0.1 g **7c** in 50 ccm absol. Methanol wurden 3 Stdn. in beschriebener Weise hydriert. Umkristallisation aus Äthanol/Wasser lieferte 63% **3** vom Schmp. 178–180°. Der Misch-Schmp. mit dem isolierten Glykosid lag bei 179–180°.

UV (in Methanol p. a.): λ<sub>max</sub> (log ε) 255 (4.3), 358 mμ (4.2).

C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>16</sub>·1H<sub>2</sub>O (642.6) Ber. C 52.34 H 5.33 Gef. C 51.92 H 5.33

<sup>15)</sup> M. Barczai und F. Körösy, Nature [London] **165**, 369 (1950).

<sup>16)</sup> G. Zemplén und A. Gerecs, Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 1099 (1937).