

Hildebert Wagner, Ludwig Hörhammer, Walter Böhringer und Lóránd Farkas \*)

Über Isoflavonglykoside, VIII<sup>1)</sup>

## Synthese von Sphaerobiosid, eines Isoflavonglykosids aus *Baptisia sphaerocarpa*

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München und der Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften

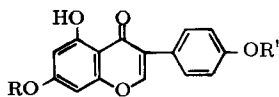
(Eingegangen am 29. Juli 1966)

Durch Umsetzung von 5.7.4'-Trihydroxy-isoflavon (Genistein) mit Acetobromrutosinose wurde 5.7.4'-Trihydroxy-isoflavon-7- $\beta$ -[6-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl]-D-glucopyranosid (**1c**) dargestellt und seine Identität mit dem kürzlich isolierten Sphaerobiosid aus *Baptisia sphaerocarpa* festgestellt.

Zahlreiche Isoflavonglykoside wurden von uns<sup>1-7)</sup> strukturell aufgeklärt und synthetisch dargestellt. Bei diesen Verbindungen handelte es sich ausschließlich um die in der Natur relativ häufig vorkommenden Isoflavonmonoglykoside.

Seither sind in der Natur noch drei weitere Isoflavonglykoside entdeckt worden, deren Zuckeranteil ein Disaccharid ist und für die der endgültige Strukturbeweis durch Synthese noch aussteht.

Sophorabiosid<sup>8)</sup> (**1a**) aus *Sophora japonica* L. wurde erkannt als 5.7.4'-Trihydroxyisoflavon-4'-neohesperidosid, Genistein-4'- $\beta$ -[2-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl]-D-glucopyranosid<sup>1)</sup>, Lanceolarin<sup>9)</sup> (**1b**) aus *Dalbergia lanceolaria* als 5.7-Dihydroxy-4'-



	R	R'
<b>1a</b>	H	Neohesperidosyl
<b>b</b>	Apioglucosyl	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	$\beta$ -D-Rutinosyl	H
<b>d</b>	H	H
<b>e</b>	$\beta$ -D-Cellobiosyl	H

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

<sup>1)</sup> VII. Mitteil.: L. Farkas und M. Nogradi, Tetrahedron Letters [London] **52**, 3919 (1964).

<sup>2)</sup> G. Zemplen, R. Bognar und L. Farkas, Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 267 (1943).

<sup>3)</sup> G. Zemplen und L. Farkas, Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 1110 (1943).

<sup>4)</sup> G. Zemplen, L. Farkas und A. Bien, Ber. dtsh. chem. Ges. **77**, 452 (1944).

<sup>5)</sup> G. Zemplen und L. Farkas, Chem. Ber. **90**, 836 (1957).

<sup>6)</sup> L. Farkas und J. Varady, Chem. Ber. **92**, 314 (1959).

<sup>7)</sup> L. Farkas, Chemistry of Natural and Synthetic Colouring Matters and Related Fields, S. 279–285, Academic Press, New York and London 1962.

<sup>8)</sup> G. Zemplen und R. Bognar, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 482 (1942).

<sup>9)</sup> A. Mallobre, V. Vs. Murti und T. S. Seshadri, Tetrahedron Letters [London] **36**, 3191 (1965).

methoxy-isoflavon-7-apioglucosid und Sphaerobiosid (**1c**), welches Rösler und Mitarbb.<sup>10)</sup> kürzlich aus *Baptisia sphaerocarpa* isoliert haben, als 5.7.4'-Trihydroxy-isoflavon-7- $\beta$ -D-rutinosid. Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie wurde für das Aglucon die Struktur des 5.7.4'-Trihydroxy-isoflavons (**1d**) und für den Zuckeranteil Rutinose festgestellt. Nach dem Ergebnis der Methylierung mußte die Rutinose an das C-7-Hydroxyl geknüpft sein.

Im Modellversuch kuppelten wir Genistein (**1d**) partiell mit Acetobromcellobiose nach Zemplen und Farkas<sup>3)</sup> zum Glykosid-heptaacetat und erhielten nach dem Verseifen das Genistein-7- $\beta$ -D-cellobiosid (**1e**) als einziges Produkt. Auf gleichem Wege und in ungefähr gleicher Ausbeute ließ sich auch Genistein-7- $\beta$ -D-rutinosid (**1c**) aus Genistein (**1d**) und Acetobromrutinose<sup>11)</sup> darstellen. Das synthetische Produkt (**1c**) und dessen Octaacetylderivat waren in jeder Hinsicht mit dem natürlichen Sphaerobiosid und dessen Octaacetat identisch.

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

### Beschreibung der Versuche

Die mikroanalytischen Bestimmungen wurden von Herrn J. Seligmann, Institut für pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München, durchgeführt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

7-Hydroxy-5.4'-diacetoxy-isoflavon-7- $\beta$ -[4-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid]-heptaacetat, Nonaacetyl-genistein-7- $\beta$ -D-cellobiosid (**1e**-Nonaacetat): 1.38 g  $\alpha$ -Acetobromcellobiose wurden in 12 ccm Aceton bei 0° zu einer Lösung von 0.53 g (1 Mol) Genistein (**1d**) in 2.5 ccm 9-proz. Kalilauge gegeben. Das zweiphasige Reaktionsgemisch wurde unter häufigem Umschütteln 2 Tage im Kühlschrank aufbewahrt, wobei sich das trübe Gemisch langsam klärte. Man goß die klare Lösung in 200 ccm Eiswasser und stellte mit Essigsäure auf pH 5 ein. Der getrocknete Niederschlag (1.6 g) wurde auf einer Perlonsäule (Ultramid K 228 BM 2, Badische Anilin- und Soda-Fabrik, Ludwigshafen) mit Methanol in Heptaacetyl-genistein-cellobiosid und nicht umgesetztes Aglucon getrennt. Die ersten Fraktionen, die das Glykosidacetat enthielten, wurden eingengt und zur Acetylierung in einer Mischung aus gleichen Teilen Pyridin und Acetanhydrid 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte aus Äthanol farblose Nadeln, die bei 253–255° schmolzen und mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung zeigten. Ausb. 0.42 g (22%).  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-37.6^\circ$  ( $c = 2.87$  in Pyridin).

C<sub>45</sub>H<sub>48</sub>O<sub>24</sub> (972.7) Ber. C 55.55 H 4.97 9 COCH<sub>3</sub> 41.23

Gef. C 55.30 H 5.20 COCH<sub>3</sub> 41.20

5.7.4'-Trihydroxy-isoflavon-7- $\beta$ -[4-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid], Genistein-7- $\beta$ -D-cellobiosid (**1e**): 0.2 g Nonaacetyl-genistein-7-cellobiosid wurden bei 0° in 0.1 n Natrium-methylat gelöst und 12 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Man neutralisierte mit 0.1 n HCl gegen Methylrot und engte die Lösung in der Kälte ein. Der gebildete Niederschlag wurde abzentrifugiert und mit wenig Wasser gewaschen. Schmp. 257–259°. Ausb. 0.1 g (80%).  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-36.2^\circ$  ( $c = 3.24$  in Pyridin).

UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 261 (4.45), Inflex. 327 m $\mu$  (4.05).

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>15</sub> (594.5) Ber. C 54.55 H 5.09 Gef. C 54.10 H 5.30

<sup>10)</sup> H. Rösler, T. J. Mabry und J. Kagan, Chem. Ber. **98**, 2193 (1965).

<sup>11)</sup> G. Zemplen und A. Gerecs, Ber. dtsh. Chem. Ges. **68**, 1318 (1935).

*Synthet. Sphaerobiosid, 5.7.4'-Trihydroxy-isoflavon-7-β-[6-O-α-L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid] (1c):* 0.7 g **1d** wurden in 2.2 ccm 9-proz. Kalilauge und 10 ccm Aceton bei 0° mit 234 mg α-Acetobromrutinose in 15 ccm Aceton versetzt. Nach 20stdg. Rühren bei 0° goß man die Reaktionslösung in 180 ccm Eiswasser, säuerte mit Essigsäure auf pH 5 an und ließ 12 Stdn. bei 0° stehen. Der getrocknete Niederschlag wurde auf einer Perlonsäule (4 cm × 25 cm) mit Methanol als Elutionsmittel in Glykosid-hexaacetat und nicht umgesetztes Aglucon getrennt. Die ersten Fraktionen enthielten 1.19 g *Glykosid-hexaacetat*. Zur Entacetylierung wurden 0.99 g in 0.1 n Natriummethylat in der Kälte gelöst. Nach 12stdg. Stehenlassen bei 0° neutralisierte man mit 0.1 n HCl gegen Methylrot, zog das Methanol i. Vak. ab und erhielt nach Aussalzen mit Natriumchlorid 0.5 g *Sphaerobiosid*. Aus Methanol farblose Nadeln, Schmp. 203—204°, mit dem natürlichen Glykosid keine Schmp.-Depression. Die IR-Spektren stimmten völlig überein. Ausb. 0.5 g (32%).  $[\alpha]_D^{20}$ : -73.3° (c = 9.9 in Pyridin) (Lit.<sup>10</sup>):  $[\alpha]_D^{20}$ : -71°.

UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log ε) 262 (4.55), Inflex. 318 mμ (4.12).

$C_{27}H_{30}O_{14} \cdot H_2O$  (596.5) Ber. C 53.77 H 5.41 1 H<sub>2</sub>O 3.01

Gef. C 53.93 H 5.48 H<sub>2</sub>O 2.42

*Synthet. Octaacetyl-sphaerobiosid:* 30 mg **1c** wurden in 1 ccm Pyridin mit 1 ccm Acetanhydrid versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 25 ccm 10-proz. Essigsäure gegossen und 1 Stde. gerührt. Der Niederschlag kristallisierte aus Methanol in kräftigen, farblosen Nadeln vom Schmp. 207—209°, die mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung zeigten und den Misch-Schmp. mit authent. Substanz nicht erniedrigten (Lit.<sup>10</sup>): Schmp. 209—210°. Ausb. 40 mg (86%).

$C_{43}H_{46}O_{22}$  (914.8) Ber. C 56.45 H 5.06 8 COCH<sub>3</sub> 37.6

Gef. C 56.20 H 5.02 COCH<sub>3</sub> 38.3

[319/66]