

Ludwig Hörhammer, Hildebert Wagner, Hans-Günter Arndt, Richard Dirscherl und Lorand Farkas

Über die Synthese von Quercetin-3-glykosiden, I

Synthese und Strukturbeweis von Isoquercitrin, Hyperosid und Quercitrin

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München und der Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest-XI, Gellert tér 4

(Eingegangen am 31. Juli 1967)

Durch Umsetzung von 7.4'-Dibenzyl-quercetin mit den entsprechenden Acetobromzuckern, anschließende Verseifung und katalytische Entbenzylierung wurden Isoquercitrin (Quercetin-3- β -D-glucosid), Hyperosid (Quercetin-3- β -D-galaktosid) und Quercitrin (Quercetin-3- α -L-rhamnosid) synthetisch dargestellt.

Obwohl die genannten Quercetin-monoglykoside mit Zuckerverknüpfung in C-3-Stellung schon lange bekannt sind und im Pflanzenreich relativ häufig angetroffen werden, ist bisher mit Ausnahme des Isoquercitrins¹⁾ für keines dieser Glykoside durch Synthese der Strukturbeweis geführt worden. Wir synthetisierten daher die genannten Glykoside nach einem für Polyhydroxyflavonol-3-glykoside entwickelten neuen Verfahren²⁾, das wir kürzlich mit Erfolg auch zur Synthese von Isorhamnetinglykosiden³⁾ verwendet haben. Hiernach wird 7.4'-Dibenzyl-quercetin (**4**) in Pyridin und in Gegenwart von Silberoxid bzw. Silbercarbonat mit den entsprechenden Acetobromzuckern umgesetzt, das erhaltene Kupplungsprodukt verseift und das gereinigte Dibenzylquercetin-glykosid zum entsprechenden Quercetin-3-glykosid entbenzyliert.

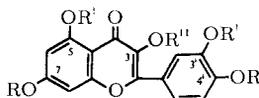
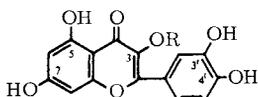
Das Quercetin-3-mono- β -D-glucosid (Isoquercitrin) (**1**), bereits einmal von *Ice* und *Wender*¹⁾ durch Umsetzung von Quercetin-kalium in flüssigem Ammoniak mit Acetobromglucose dargestellt, erhielten wir in etwa 60–70% höheren Ausbeuten. Im Gemisch (Schmp. 215–217°) mit authentischer Substanz entstand keine Schmp.-Depression.

Das in etwa gleicher Ausbeute erhaltene Quercetin-3-mono- β -D-galaktosid (**2**) gab im Misch-Schmp. (Schmp. 223–225°) mit authentischem Hyperosid aus *Rumex*

¹⁾ C. H. Ice und S. H. Wender, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4606 (1952).

²⁾ L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt und H. Krämer, Tetrahedron Letters [London] **6**, 567 (1966).

³⁾ L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt und L. Farkas, Chem. Ber. **99**, 1384 (1966).



	R
1	Glucosyl
2	Galaktosyl
3	Rhamnosyl

	R	R'	R ¹¹
4	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H
5a	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Glucosyl
5b	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Galaktosyl
5c	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Rhamnosyl
6	CH ₃ CO	CH ₃ CO	Triacetylramnosyl

acetosa keine Depression, womit die von Sando⁴⁾ erstmals aufgestellte Struktur bewiesen ist.

In geringen Ausbeuten wurde das säure- und alkaliempfindliche Quercetin-3-rhamnosid (**3**) erhalten. IR-Spektrum und Schmelzpunkt (175–177°) waren mit dem natürlichen Quercitrin in Übereinstimmung. Der Misch-Schmp. gab keine Depression. Die starke optische Linksdrehung des Glykosids ($[\alpha]_D^{25}$: –144,95°) spricht für eine α -Verknüpfung der Rhamnose im natürlichen und synthetischen Quercitrin. Bestätigt wurde die α -L-Konfiguration auch durch das NMR-Spektrum des Quercitrin-heptaacetates. Die Kopplungskonstante des C-1-Protons ergibt sowohl für den Triacetylramnose-Rest wie für die Acetobromramnose übereinstimmend den Wert von ca. 1,5 Hz.

Damit dürfte ganz allgemein erwiesen sein, daß Bromzucker der α -L-Reihe unter den Bedingungen der Koenigs-Knorr-Synthese ohne Waldensche Umkehr zu den α -L-Glykosiden kuppeln. Die von Klyne⁵⁾ gemachte Feststellung, daß alle natürlich vorkommenden Steroidglykoside mit L-Zuckern eine α -Verknüpfung aufweisen, dürfte damit auch für die Glykoside der Flavonoid-Reihe ihre Gültigkeit haben.

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

Beschreibung der Versuche⁶⁾

3,5,3'-Trihydroxy-7,4'-dibenzlyoxy-flavon-3-mono- β -D-glucopyranosid, 7,4'-Dibenzyl-quercetin-3-glucosid (**5a**): Zu 0,48 g 7,4'-Dibenzyl-quercetin (**4**, Schmp. 180–181°, Lit.⁷⁾: 181°) und 0,43 g Acetobromglucose in 6 ccm trockenem Pyridin gab man 1 g frisch bereitetes Silbercarbonat und schüttelte das Reaktionsgemisch 3 Stdn. Anschließend wurde das Silbersalz abgesaugt, mit wenig Methanol nachgewaschen und das Filtrat in 100 ccm 5proz. Essigsäure eingegossen. Der entstandene 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 10proz. wäbr. Kalilauge und

⁴⁾ Ch. E. Sando, J. biol. Chemistry **177**, 45 (1937).

⁵⁾ W. Klyne, Biochem. J. **47**, xli (1950).

⁶⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 (mit TMS als innerem Standard) gemessen. Die optische Drehung wurde mit einem lichtelektrischen Präzisions-Polarimeter der Firma Zeiss ermittelt.

⁷⁾ L. Jurd, J. org. Chemistry **27**, 1294 (1962).

ließen $1/2$ Stde. bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wurde mit 10proz. Essigsäure angesäuert und das Lösungsmittel i. Vak. bei 35° abgezogen. Der Rückstand wurde mit Wasser digeriert, abgesaugt, in wenig Aceton/Methanol aufgenommen und an einer Kieselgelsäule (3.5×20 cm) chromatographiert. Äthylacetat/Methanol/Wasser (100 : 20 : 15) eluierte 0.25 g **5a**, aus Äthanol/Aceton Schmp. $178-180^\circ$, Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol grün.

$C_{35}H_{32}O_{12}$ (644.6) Ber. C 65.21 H 5.00 Gef. C 65.02 H 5.20

3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flavon-3-mono- β -D-glucosid (**1**): 0.45 g **5a** wurden in 100 ccm absol. Methanol suspendiert und nach Zusatz einer Spatelspitze Palladium-Kohle 5 Stdn. im Schüttelkolben hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab und kristallisierte den Rückstand aus Methanol/Wasser um. Ausb. 69%, Schmp. $217-218^\circ$. Lit.: Schmp. $217-219^\circ$ ⁸⁾; $220-222^\circ$ ⁹⁾. Im Gemisch mit natürlichem *Isoquercitrin* aus *Pyrus communis* L.¹⁰⁾ (Schmp. $221-223^\circ$) entstand keine Depression. I. Hochvak. bei 120° getrocknetes kristallwasserfreies Glykosid zeigt $[\alpha]_D^{26}$: -38.47° ($c = 0.35$ in Pyridin). Lit.¹⁰⁾: $[\alpha]_D^{20}$: -40.4° ($c = 1.1$ in Pyridin).

UV (in Methanol p.a.): λ_{\max} (log ϵ) 258 (4.41), 360 m μ (4.32).

$C_{21}H_{20}O_{12}$ (464.4) Ber. C 54.31 H 4.34 Gef. C 54.04 H 4.62

3.5.3'-Trihydroxy-7.4'-dibenzyl-oxy-flavon-3-mono- β -D-galaktosid, 7.4'-Dibenzyl-quercetin-3-galaktosid (**5b**): Zu 0.72 g **4** und 0.63 g nach *Barczai* und *Körösy*¹¹⁾ hergestellter *Acetobromgalaktose* in 6 ccm Pyridin gab man 1 g Silbercarbonat, setzte um und arbeitete wie oben auf. Aus **5a**/Methanol Schmp. $210-211^\circ$.

$C_{35}H_{32}O_{12}$ (644.6) Ber. C 65.21 H 5.00 Gef. C 64.98 H 5.22

3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flavon-3-mono- β -D-galaktosid (**2**): 0.4 g **5b** in 80 ccm absol. Methanol wurden 3 Stdn. in beschriebener Weise hydriert. Umkristallisation aus Äthanol/Wasser lieferte 56% **2** vom Schmp. $232-233^\circ$. Der Misch-Schmp. mit dem natürlichen Glykosid aus *Rumex acetosa* L. (Lit.¹²⁾: Schmp. $230-233^\circ$) blieb ohne Depression. Das Glykosid enthält nach Trocknen i. Hochvak. bei 110° noch 2 Moll. Kristallwasser (Karl-Fischer-Best. ber. 7.2%, gef. 6.8%). $[\alpha]_D^{26}$: -80.02° für das Dihydrat ($c = 0.88$ in Pyridin).

UV (in Methanol p.a.): λ_{\max} (log ϵ) 255 (4.41), 360 m μ (4.33).

$C_{21}H_{20}O_{12} \cdot 2H_2O$ (500.4) Ber. C 50.41 H 4.83 Gef. C 50.19 H 4.68

3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flavon-3-mono- α -L-rhamnosid, *Quercetin-3-rhamnosid* (**3**): 0.48 g **4** und 0.39 g α -*Acetobromrhamnose*, dargestellt nach *Fischer*¹³⁾, in 6 ccm Pyridin gelöst, wurden mit 1 g Silbercarbonat in üblicher Weise umgesetzt. Das Kupplungsprodukt wurde wieder an einer Kieselgelsäule gereinigt. Wir eluierten 20 Fraktionen zu 25-30 ccm. Die ersten Fraktionen enthielten das nicht umgesetzte Ausgangsprodukt, dann folgte das Kupplungsprodukt (**5c**). Wir vereinigten die Glykosidfraktionen und brachten sie i. Vak. zur Trockene. Den nicht kristallisierbaren Rückstand hydrierten wir in 50 ccm absol. Methanol in üblicher Weise. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung stark eingengt und zur Reinigung in Methanol über eine Polyamidsäule (Durethan BASF) gegeben. Umkristallisation des i. Vak. erhaltenen Rückstandes lieferte 37 mg **3** vom Schmp. $177-179^\circ$. Aus 3 Ansätzen wurden insgesamt 82 mg Glykosid erhalten, das nach Hochvak.-Trocknung bei

⁸⁾ A. G. Perkin, J. chem. Soc. [London] **95**, 2183 (1909).

⁹⁾ Ch. E. Sando und H. H. Bartlett, J. biol. Chemistry **54**, 636 (1922).

¹⁰⁾ B. K. Nortje und B. H. Koeppe, Biochem. J. **97**, 209 (1965).

¹¹⁾ M. Barczai und F. Körösy, Nature [London] **165**, 369 (1950).

¹²⁾ L. Hörhammer und E. Volz, Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **288**, 60, 58 (1954).

¹³⁾ E. Fischer, M. Bergmann und A. Rabe, Ber. dtsh. chem. Ges. **53**, 2372 (1920).

90° 1 Mol. Kristallwasser enthielt (bestimmt nach Karl-Fischer, gef. 4.2%, ber. 3.8%). Der Misch-Schmp. mit mehrmals aus Methanol umkristallisiertem *Quercitrin* des Handels (Lit.¹⁴): Schmp. 175–180°) blieb ohne Depression. $[\alpha]_D^{26}$: -144.95° ($c = 1.48$ in Methanol).

UV (in Methanol p.a.): λ_{\max} (log ϵ) 257 (4.30), 356 m μ (4.18).

$C_{21}H_{20}O_{11} \cdot H_2O$ (466.4) Ber. C 54.08 H 4.75 Gef. C 53.88 H 4.91

5.7.3'.4'-Tetraacetoxy-flavon-3- α -L-rhamnosid-triacetat, *Quercitrin-heptaacetat* (6): Acetylierung des *Quercitrins* mit *Acetanhydrid* und Pyridin in üblicher Weise lieferte 6 vom Schmp. 116–117°, $[\alpha]_D^{25}$: -164.25° ($c = 1.26$ in Chlf.), Lit.¹⁵): $[\alpha]_D^{24}$: -165.6° (in Chlf.).

$C_{35}H_{34}O_{18}$ (743.1) Ber. C 56.56 H 4.62 7CH₃CO 40.55

Gef. C 56.68 H 4.65 CH₃CO 40.46

NMR (in Deuteriochloroform): Triacetylramnosyl q 4.28 τ (H-1 und H-2), t 4.62 und 4.78 (H-3), t 5.04 (H-4), komplexes Multipllett 6.70 (H-5), d 9.08 (CH₃).

¹⁴) Index Merck (1960).

¹⁵) G. Zemplén, Z. Csürös, A. Gerecs und St. Aczeil, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 2496 (1928).