

Ludwig Hörhammer, Hildebert Wagner, Hans-Günther Arndt, Gustav Hitzler und Lorand Farkas

Über die Synthese von Quercetin-3-glykosiden, II *)

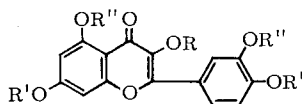
Synthese des Ombuosids und eine rationelle Synthese von Rutin

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

(Eingegangen am 18. Oktober 1967)

Nach einer verbesserten Methode wurde durch Umsetzung von 7,4'-Dibenzyl-quercetin mit Acetobromrutinose Quercetin-3- β -rutinosid (Rutin) in 54proz. Ausbeute synthetisiert. Analog wurde aus 7,4'-Dimethyl-quercetin (Ombuin) das aus *Phytolacca dioica* isolierte Ombuin-3- β -rutinosid (Ombuosid) dargestellt und damit seine Struktur endgültig bewiesen.

Das in der Natur häufig vorkommende Quercetin-3-rutinosid (Rutin) (**1c**) wurde im Jahre 1960 erstmals von *Samokhvalov, Shakhova* und *Preobrazhenskii*¹⁾ synthetisiert. Die Autoren gingen von Quercetin-Kalium aus und führten die Kupplung mit Acetobromrutinose in flüssigem Ammoniak durch. Da nach dieser Methode zahlreiche Nebenprodukte entstehen, liefert das Verfahren nur geringe Ausbeuten an Rutin. Diese Schwierigkeiten lassen sich umgehen, wenn man von partiell in 7- und 4'-Stellung benzyliertem Quercetin²⁾ (**1a**) ausgeht und die Umsetzung mit Acetobromrutinose in Pyridin in Gegenwart von Silbercarbonat durchführt³⁾. Die Umsetzung verläuft nahezu quantitativ. Aus dem Kupplungsprodukt gewinnt man nach Verseifen der Acetylgruppen und hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppen das Rutin (**1c**) in etwa 54proz. Ausbeute. Das synthetische Rutin ist mit dem natürlichen Rutin in jeder Hinsicht identisch.



	R	R'	R''
1a	H	Benzyl	H
b	H	CH ₃	H
c	Rutinosyl	H	H
d	Rutinosyl	CH ₃	H
e	Hexaacetyl- rutinosyl	CH ₃	CH ₃ CO

*) I. Mitteil.: *L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt, R. Dirscherl* und *L. Farkas*, Chem. Ber. 101, 450 (1968).

1) *G. J. Samokhvalov, M. K. Shakhova* und *N. A. Preobrazhenskii*, Ber. Akad. Wiss. SSSR 123, 305 (1958), C. A. 53, 7160a (1959).

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

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

Ausgehend von 7.4'-Dimethyl-quercetin (**1b**) haben wir in analoger Weise auch das 7.4'-Dimethyl-quercetin-3- β -rutinosid (Ombuin-3- β -rutinosid, Ombuosid) (**1d**) dargestellt. Dieses Glykosid wurde erstmals von *Marini-Bettòlo* und Mitarbb.⁴⁾ aus Blättern von *Phytolacca dioica* L. (Ombù) isoliert und als ein 3-O-Rhamnoglucosid des 7.4'-Dimethyl-quercetins (Ombuins) identifiziert. Die Rutinose-Struktur des Disaccharids klärten 2 Jahre später *Deulofeu* und Mitarbb.⁵⁾. Das von uns synthetisierte Glykosid schmilzt bei 195–196° und stimmt hierin und in seinem optischen Drehwert mit den Literaturangaben überein.

Damit ist für das Ombuosid die Struktur eines 3.5.3'-Trihydroxy-7.4'-dimethoxyflavon-3- β -[6-O- α -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosids] endgültig bewiesen.

Wir danken dem *Fonds der Chemie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche⁶⁾

3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flavon-3- β -[6-O- α -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid] (*Quercetin-3- β -rutinosid*) (**1c**): 0.96 g 7.4'-Dibenzyl-quercetin (**1a**) vom Schmp. 181° (Lit.²⁾: 179°) und 1.4 g nach *Zemplén* und *Gerecs*⁷⁾ hergestellte *α -Acetobromrutinose* wurden in 10 cm trockenem Pyridin gelöst, 2 g frisch bereitetes Silbercarbonat zugegeben und nach l. c.³⁾ gekuppelt. 1.13 g des verseiften, nicht kristallisierbaren Kupplungsproduktes wurden in 80 ccm absol. Methanol nach Zusatz einer Spatelspitze Palladium/Kohle 5 Stdn. hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde i. Vak. eingengt, mit etwas Wasser versetzt und das ausgefallene Rohprodukt abfiltriert. Aus Methanol 0.67 g (54%) **1c** vom Schmp. 188–190°. Misch-Schmp. mit authent. Rutin, gewonnen durch Reinigung von Handelsrutin (Lit.⁸⁾: Schmp. 188–190°) ohne Depression. I. Hochvak. bei 150° getrocknetes Glykosid enthielt kein Kristallwasser mehr. $[\alpha]_D^{25}$: -36.9° ($c = 0.61$ in Pyridin) (Lit.⁹⁾: $[\alpha]_D^{25}$: -38.35° bis -40.0° in Pyridin).

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) 256 (4.37), 359 m μ (4.29).

$C_{27}H_{30}O_{16}$ (610.5) Ber. C 53.12 H 4.95 Gef. C 52.93 H 5.16

3.5.3'-Trihydroxy-7.4'-dimethoxy-flavon-3- β -[6-O- α -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid] (*Ombuin-3- β -rutinosid = Ombuosid*) (**1d**): 1.0 g nach *Jurd*²⁾ hergestelltes *Ombuin* vom Schmp. 232° und 2 g *α -Acetobromrutinose* in 10 ccm Pyridin sowie 1.2 g frisch bereitetes Silberoxid wurden nach 3stdg. Schütteln in 150 ccm 15proz. Kaliumchloridlösung von -10° gegossen. Sofort wurde unter Rühren mit Essigsäure angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen i. Vak. bei 40° nahmen wir in Aceton auf und zentrifugierten vom Silberchlorid ab. Das Aceton wurde i. Vak. abdestilliert, der glykosidhaltige Rückstand in 150 ccm Methanol aufgenommen und die dunkelbraune Lösung mit 2 ccm einer 10proz. methanol. Natriummethylat-Lösung 30 Min. bei Raumtemp. stengelassen. Wir neutralisierten mit 10proz. methanol. Essigsäure, engten i. Vak. auf 25 ccm ein und reinigten über zwei Kieselgel-Säulen (30 cm \times 5 cm) mit Äthylacetat/Methanol/Wasser (100 : 20 : 15). Nach

4) *G. B. Marini-Bettòlo, V. Deulofeu und E. Hug, Gazz. chim. ital.* **80**, 63 (1950).

5) *V. Deulofeu, B. Noir und E. Hug, Gazz. chim. ital.* **82**, 726 (1952).

6) Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

7) *G. Zemplén und A. Gerecs, Ber. dtsh. chem. Ges.* **71**, 2520 (1938).

8) *W. Karrer* in „Konstitution und Vorkommen der org. Pflanzenstoffe“, S. 614, Birkhäuser Verlag—Basel und Stuttgart 1958.

9) *C. F. Krewson und J. Naghschi, J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit.* **41**, 582 (1952).

750 ccm Vorlauf erhielt man aus den letzten Fraktionen (250 ccm) das Glykosid. Aus Äthanol/Aceton/Wasser (2:1:1) und Äthanol insgesamt 0.3 g (15%) hellgelbe Kristalle, die nach Trocknen den Schmp. 195–196° (Lit.⁴); 192–195° aufweisen. l. Hochvak. bei 120° getrocknetes Ombuosid ist frei von Kristallwasser. $[\alpha]_D^{25}$: -37.6° ($c = 1.24$ in Pyridin) (Lit.⁴); $[\alpha]_D^{25}$: -42.8° bis -43° in Pyridin).

$C_{29}H_{33}O_{16}$ (637.5) Ber. C 54.63 H 5.22 2OCH₃ 9.74 Gef. C 54.29 H 5.43 OCH₃ 10.24

Ombuin-3-β-rutinosid-octaacetat (1e): Acetylierung in *Acetanhydrid* und *Natriumacetat* lieferte nach Kristallisation aus Methanol **1e** vom Schmp. 125–126° (Lit.⁵); 135–136° aus Butanol/Äthanol). $[\alpha]_D^{25}$: -67.9° ($c = 0.86$ in Chloroform).

$C_{45}H_{50}O_{24}$ (974.8) Ber. C 55.44 H 5.17 2OCH₃ 6.37 8CH₃CO 35.32

Gef. C 55.25 H 5.11 OCH₃ 6.66 CH₃CO 34.54

[465/67]
