

Hildebert Wagner, Ludwig Hörhammer, Richard Dirscherl, Lorand Farkas und Mihály Nógrádi

Über die Synthese von Quercetin-3-glykosiden, III<sup>\*)</sup>

## Synthese des Quercetin- und Kämpferol-3- $\beta$ -sophorosids

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

(Eingegangen am 21. Oktober 1967)

Ausgehend von 7.4'-Dibenzyl-quercetin bzw. -kämpferol wurden durch Umsetzung mit  $\alpha$ -Acetobromsophorose nach Königs-Knorr Quercetin- und Kämpferol-3- $\beta$ -sophorosid als erste synthetisierte Sophoroside dargestellt und damit der endgültige Strukturbeweis für die natürlich vorkommenden Glykoside geliefert.

Im Jahre 1960 wurde von uns aus den Blüten von *Solanum tuberosum* (Handelsorte „Carmen“) erstmals ein Quercetin-3-di-glucosid isoliert, dessen Disaccharid-Komponente als 2-O- $\beta$ -D-Glucopyranosyl-D-glucose (Sophorose) identifiziert werden konnte<sup>1)</sup>.

Durch Methylierung des Glykosids, nachfolgende Hydrolyse und Vergleich des gebildeten Methyläthers mit authentischem 5.7.3'.4'-Tetramethyl-quercetin wurde das C-3-Hydroxyl als Verknüpfungsstelle der Sophorose bewiesen.

In der Zwischenzeit ist dieses Glykosid (**1c**) noch aus den Blüten von *Petunia hybrida*<sup>2)</sup>, den Blättern von *Sorbus aucuparia edulis*<sup>3)</sup>, aus den Pollen von *Alnus cordata*<sup>4)</sup> und den Blüten von *Gossypium barbadense*<sup>5)</sup> erhalten worden. Von Harborne<sup>6)</sup> wird über ein Vorkommen zusammen mit Kämpferol-3-sophorosid in anderen *Solanum*-Arten, außerdem in *Helleborus*-, *Pisum*- und *Rosa*-Arten berichtet.

Zum Strukturbeweis synthetisierten wir das Glykosid durch Umsetzung von 7.4'-Dibenzyl-quercetin (**1a**)<sup>7)</sup> mit  $\alpha$ -Acetobromsophorose in Pyridin in Gegenwart von Silbercarbonat.

\*) I. Mitteil.: L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt, R. Dirscherl und L. Farkas, Chem. Ber. **101**, 450 (1968); II. Mitteil.: L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt, G. Hitzler und L. Farkas, Chem. Ber. **101**, 1183 (1968), vorstehend.

1) H. Rösler, Dissertat., Univ. München 1960.

2) L. Birkofer und Chr. M. Kaiser, Z. Naturforsch. **17b**, 359 (1962).

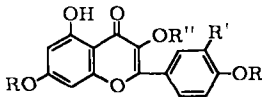
3) W. Langenbeck, Pharmazie **19**, 476 (1964).

4) F. Sosa und F. Percheron, C. R. hebdom. Acad. Sci. **261**, 4544 (1965).

5) Z. P. Pakudina und A. S. Sadykov, Ber. Akad. Wiss. SSSR **21**, 30 (1964), C. A. **62**, 9457 (1965).

6) J. B. Harborne, Experientia [Basel] **17**, 72 (1961); **19**, 7 (1963).

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



	R	R'	R''
<b>1a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	OH	H
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	OH	Sophorosyl
<b>c</b>	H	OH	Sophorosyl
<b>2a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	H
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	Sophorosyl
<b>c</b>	H	H	Sophorosyl

Aus der Reaktionslösung wurde nach dem Verseifen das 7.4'-Dibenzyl-quercetin-3- $\beta$ -sophorosid (**1b**) und hieraus durch hydrogenolytische Entbenzylierung in 73proz. Ausbeute ohne chromatographische Reinigung direkt das 3.5.7.3'.4'-Penta-hydroxy-flavon-3- $\beta$ -[2-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid] (**1c**) vom Schmp. 203° erhalten. Das synthetische Glykosid stimmte im Misch-Schmelzpunkt und bis auf einen noch zu klärenden Unterschied in den optischen Drehwerten auch in allen anderen Daten mit dem natürlichen Glykosid aus *Petunia hybrida* völlig überein.

Analog wurde von uns das Kämpferol-3- $\beta$ -D-sophorosid (**2c**) dargestellt. Wir gingen aus von 7.4'-Dibenzyl-kämpferol (**2a**), das wir vollsynthetisch aus  $\omega$ -Benzoyloxy-phloracetophenon und *p*-Benzyloxy-benzoesäureanhydrid nach *Allan-Robinson*<sup>8)</sup> und Weiterbenzylierung des C-7-Hydroxyls erhielten \*).

Das über eine Kieselgelsäule gereinigte 7.4'-Dibenzyl-kämpferol-3- $\beta$ -sophorosid (**2b**) wurde in 19proz. Ausbeute und hieraus durch hydrogenolytische Entbenzylierung das 3.5.7.4'-Tetrahydroxy-flavon-3- $\beta$ -[2-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid] (**2c**) gewonnen. Das Glykosid, das wir in 67proz. Ausbeute erhielten, hatte nach chromatographischer Reinigung über eine Zello-säule den Schmp. 197–198° und stimmte im Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum mit dem von *Birkofer* und *Kaiser*<sup>2)</sup> aus Petunienblüten als zweitem Glykosid isolierten Kämpferol-3- $\beta$ -sophorosid überein. Dasselbe Glykosid ist schon früher von *Rabate* und *Dussy*<sup>9)</sup> aus *Sophora japonica* isoliert und von uns kürzlich auch in den Blüten von *Galanthus nivalis*<sup>10)</sup> nachgewiesen worden.

Eine Zusammenfassung über weitere Vorkommen findet sich bei *Harborne*<sup>11)</sup>.

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

L. Farkas dankt herzlichst der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Bewilligung einer „Richard-Merton“-Gastprofessur, die ihm den Aufenthalt am Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München ermöglichte.

\*) Über Einzelheiten dieser Synthese berichten wir in einem anderen Zusammenhang.

8) *J. Allan* und *R. Robinson*, *J. chem. Soc. [London]* **125**, 2192 (1924).

9) *J. Rabate* und *J. Dussy*, *Bull. Soc. Chim. biol.* **20**, 459, 467 (1938).

10) *L. Hörhammer*, *H. Wagner* und *K. Beck*, *Z. Naturforsch.* **22b**, 896 (1967).

11) *J. B. Harborne* in „Comparative Biochemistry of the Flavonoids“ Academic Press—London/New York 1967.

## Beschreibung der Versuche<sup>12)</sup>

3.5.3'-Trihydroxy-7.4'-dibenzyl-oxy-flavon-3- $\beta$ -[2-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid] (7.4'-Dibenzyl-quercetin-3- $\beta$ -sophorosid) (**1b**): 3.4 g 7.4'-Dibenzyl-quercetin (**1a**) (Schmp. 181°, Lit.<sup>7)</sup>: 181°) und 5.0 g Acetobromsophorose, dargestellt in einem von uns kombinierten Verfahren nach Freudenberg und Soff<sup>13)</sup> sowie Coxon und Fletcher<sup>14)</sup>, wurden in 50 ccm frisch dest. Pyridin gelöst, 3 g Silbercarbonat zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 Stdn. geschüttelt. Anschließend saugte man das Silbersalz ab, spülte mit wenig Methanol nach und goß das Filtrat in 800 ccm 5proz. Essigsäure. Der ausgefallene, flockig braune Niederschlag wurde abzentrifugiert, mit Wasser gewaschen und in Aceton aufgenommen. Den Rest der noch vorhandenen Silbersalze zentrifugierten wir ab, verdünnten die Lösung mit Methanol, alkalisierten mit 10proz. wäßr. Kalilauge und ließen 10 Min. bei Raumtemp. stehen. Anschließend wurde mit 10proz. Essigsäure angesäuert, das Lösungsmittel i. Vak. bei 30° abgezogen, der Rückstand mit Wasser digeriert, abgesaugt, mit heißem Äthanol aufgenommen, die Lösung filtriert, i. Vak. wieder zur Trockne eingengt und der neue Rückstand in Aceton gelöst. Daraus fiel hellbraunes **1b** in amorpher Form an. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol farblose nadelförmige Kristalle vom Schmp. 221°. Ausb. 19%. Trocknung i. Hochvak. bei 150°.

UV (in Methanol p. a.):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 256 (4.487), 354 m $\mu$  (4.351).

C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>O<sub>17</sub> (806.4) Ber. C 61.02 H 5.24 Gef. C 60.93 H 5.19

3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flavon-3- $\beta$ -[2-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid] (Quercetin-3- $\beta$ -sophorosid) (**1c**): 0.82 g **1b** wurden in 200 ccm Methanol p. a. suspendiert und nach Zusatz einer Spatelspitze Palladium/Kohle 3 Stdn. im Schüttelkolben hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab, engte das Filtrat i. Vak. ein und kristallisierte aus Wasser um. Schmp. 203°. Ausb. 73%. Der Misch-Schmp. mit isoliertem Quercetin-3- $\beta$ -sophorosid (Lit.<sup>2)</sup>: 203°) war ohne Depression. Reaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung: olivgrün.

Das i. Hochvak. bei 120° getrocknete Glykosid enthält 1 Mol Kristallwasser (bestimmt nach Karl Fischer, ber. 2.7%, gef. 3.2%).

$[\alpha]_D^{25}$ : -31.0° (c = 1.77 in 90proz. Äthanol),  $[\alpha]_D^{25}$ : -136.72° (c = 2.24 in Pyridin) (Lit.<sup>2)</sup>:  $[\alpha]_D^{25}$ : -43.6° in 90proz. Äthanol für das Dihydrat).

UV (in Methanol p. a.):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 256 (4.259), 355 m $\mu$  (4.159).

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>17</sub>·H<sub>2</sub>O (644.2) Ber. C 50.30 H 4.69 Gef. C 50.05 H 4.90

3.5-Dihydroxy-7.4'-dibenzyl-oxy-flavon-3- $\beta$ -[2-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid] (7.4'-Dibenzyl-kämpferol-3- $\beta$ -sophorosid) (**2b**): 0.6 g 7.4'-Dibenzyl-kämpferol (**2a**) (Schmp. 157–158°) und 0.67 g Acetobromsophorose wurden in 10 ccm Pyridin wie oben mit Silbercarbonat umgesetzt und aufgearbeitet. Das aus Äthylacetat erhaltene Produkt wurde an einer Kieselgelsäule (6 cm  $\times$  20 cm) mit Toluol/Äthylacetat (5 : 4) chromatographiert. Aus Äthylacetat Kristalle vom Schmp. 159°. Ausb. 19%. Trocknung i. Hochvak. bei 120°.

UV (in Methanol p. a.):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 265 (4.523), 349 m $\mu$  (4.419).

C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>O<sub>16</sub> (790.4) Ber. C 62.25 H 5.35 Gef. C 62.15 H 5.04

3.5.7.4'-Tetrahydroxy-flavon-3- $\beta$ -[2-O-D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid] (Kämpferol-3- $\beta$ -sophorosid) (**2c**): 0.150 g **2b** wurden in 60 ccm Methanol p. a. 3 Stdn. in beschriebener Weise hydriert. Das Produkt wurde an einer Zellosesäule (2 cm  $\times$  8 cm) chromatographiert. 2proz. Essigsäure eluierte 77 mg **2c** (67%). Aus 90proz. Äthanol Schmp. 197–198° (Lit.<sup>2</sup>): 194 bis

<sup>12)</sup> Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

<sup>13)</sup> K. Freudenberg und K. Soff, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 1245 (1936).

<sup>14)</sup> B. Coxon und H. G. Fletcher, J. org. Chemistry **26**, 2892 (1961).

198°). Misch-Schmp. mit natürlichem Glykosid ohne Depression. Das Glykosid enthält 4 Mol. Kristallwasser und verliert davon bei Trocknung i. Hochvak. bei 120° 3 Mol. (ber. 7.91%, gef. 8.16%).

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-150.5^\circ$  ( $c = 0.595$  in Pyridin),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-44.4^\circ$  ( $c = 1.045$  in 90proz. Äthanol) (Lit.<sup>2)</sup>:  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-46.15^\circ$  in 90proz. Äthanol).

UV (in Methanol p. a.):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \epsilon$ ) 266 (4.304), 349 m $\mu$  (4.206).

$C_{27}H_{30}O_{16} \cdot H_2O$  (628.5) Ber. C 51.60 H 5.10 Gef. C 51.60 H 4.85

Das in üblicher Weise hergestellte *Decaacetat* von **2c** schmolz bei 118° (Lit.<sup>15)</sup>: 118°).

<sup>15)</sup> K. Freudenberg, H. Knauber und Fr. Cramer, Chem. Ber. **84**, 144 (1951).