

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

Über die Synthese von Quercetin-3-glykosiden, IV¹⁾

Synthese des Quercetin- und Kämpferol-3- β -gentiobiosids

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München und der Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest (Eingegangen am 10. Mai 1968)

Ausgehend von 7.4'-Dibenzyl-quercetin bzw. -kämpferol wurden durch Umsetzung mit α -Acetobromgentiobiose nach Königs-Knorr Quercetin- und Kämpferol-3- β -gentiobiosid als erste synthetisierte Gentiobioside dargestellt und damit der endgültige Strukturbeweis für die natürlich vorkommenden Glykoside geliefert.

Nur von wenigen der bisher im Pflanzenreich aufgefundenen Flavonol-3-glucosylglucosiden ist die genaue Struktur des Disaccharid-Anteils geklärt. Nachdem wir kürzlich durch die Synthese von Quercetin- und Kämpferol-3-sophorosid den endgültigen Strukturbeweis für einige natürlich vorkommende Flavonol-3-sophoroside liefern konnten¹⁾, stand noch der Strukturbeweis für die mit diesen isomeren Flavonol-3-gentiobioside aus. Die beiden Disaccharide unterscheiden sich bekanntlich nur in der Verknüpfungsweise der beiden Glucopyranoseeinheiten. Über die Isolierung und Identifizierung eines Quercetin- und Kämpferol-3-gentiobiosids (**1e** und **2d**) berichteten erstmals Harborne und Sherratt²⁾. Die aus den weißen Blütenblättern einer *Primula sinensis*-Varietät (*Alexandra Beetle* KKDD) neben anderen Flavonoiden gewonnenen beiden Glykoside lieferten bei partieller Essigsäurehydrolyse Quercetin bzw. Kämpferol und neben Glucose ein Disaccharid, das chromatographisch mit authentischer Gentiobiose übereinstimmte. Die Verknüpfungsstelle des Disaccharids am C-3 wurde bei den zwei Glykosiden durch Methylierung und nachfolgende Hydrolyse bewiesen. Kürzlich konnten Sosa und Sosa-Bourdouil³⁾ aus den weißen Blütenblättern von *Papaver somniferum* L., var. *Murschlii* ebenfalls ein Quercetin-3-gentiobiosid isolieren (Schmp. 230°, $[\alpha]_D^{20}$: -23.7°). Der Disaccharid-Anteil wurde chromatographisch bestimmt.

Zum Strukturbeweis synthetisierten wir das Glykosid durch Umsetzung von 7.4'-Dibenzyl-quercetin (**1a**)⁴⁾ mit α -Acetobromgentiobiose in Pyridin in Gegenwart von Silberoxid. Das bei der Umsetzung entstandene 7.4'-Dibenzyl-quercetin-3- β -gentiobiosid-heptaacetat (**1b**) wurde an einer Kieselgelsäule vom Ausgangsprodukt gereinigt und dann in das gut kristallisierende Nonaacetat (**1c**) übergeführt. Verseifung von **1b**

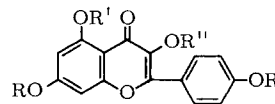
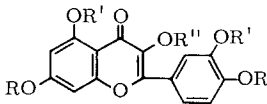
¹⁾ III. Mittel.: H. Wagner, L. Hörhammer, R. Dirscherl, L. Farkas und M. Nógrádi, Chem. Ber. 101, 1186 (1968).

²⁾ J. B. Harborne und H. S. A. Sherratt, Biochem. J. 78, 298 (1961).

³⁾ M. A. Sosa und C. Sosa-Bourdouil, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 262, 1144 (1966).

⁴⁾ L. Jurd, J. org. Chemistry 27, 1294 (1962).

mit methanolischer Natriummethylatlösung lieferte 7.4'-Dibenzyl-quercetin-3- β -gentiobiosid (**1d**) und anschließende katalytische Entbenzylierung das 3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flavon-3- β -[6-O- β -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid] (**1e**) vom Schmp. 202–204° und der optischen Drehung $[\alpha]_D^{25}$: -17.5° . Das vom synthetisierten Glykosid hergestellte Undecaacetat (**1f**) schmilzt bei 127–128°. Unser synthetisiertes Quercetin-3- β -gentiobiosid stimmte nach einer von Harborne⁵⁾ durchgeführten Co-Chromatographie mit seinem Glykosid aus *Primula sinensis* im R_F -Wert und chromatographischen Verhalten völlig überein. Die Identität mit dem von den französischen Autoren isolierten Glykosid ist in Ermangelung einer Testsubstanz für den Misch-Schmelzpunkt und wegen abweichender Schmelzpunkte der Glykosidacetate nicht völlig gesichert.



	R	R'	R''		R	R'	R''
1a	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	2a	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H
b	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Gentiobiosyl- O-heptaacetat	b	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Gentiobiosyl- O-heptaacetat
c	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ CO	Gentiobiosyl- O-heptaacetat	c	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Gentiobiosyl-
d	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Gentiobiosyl-	d	H	H	Gentiobiosyl-
e	H	H	Gentiobiosyl-				
f	CH ₃ CO	CH ₃ CO	Gentiobiosyl- O-heptaacetat				

Um das Kämpferol-3-gentiobiosid zu erhalten, gingen wir von 7.4'-Dibenzyl-kämpferol (**2a**) aus, das wir vollsynthetisch aus ω -Benzoyloxy-phloracetophenon und *p*-Benzyloxy-benzoesäureanhydrid nach *Allan-Robinson*⁶⁾ und nachfolgende partielle Benzylierung des C-7-Hydroxyls herstellten⁷⁾.

Das analog zu **1b** primär gewonnene und gereinigte 7.4'-Dibenzyl-kämpferol-3- β -gentiobiosid-heptaacetat (**2b**) wurde in 52.7proz. Ausbeute und hieraus durch Verseifen mit Natriummethylat 7.4'-Dibenzyl-kämpferol-3- β -gentiobiosid (**2c**) erhalten. Katalytische Entbenzylierung von **2c** ergab schließlich das 3.5.7.4'-Tetrahydroxy-flavon-3- β -[6-O- β -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid] (**2d**) in 89proz. Ausbeute.

Synthetisches **2d** schmilzt bei 203–204° (Tottoli) und besitzt die optische Drehung $[\alpha]_D^{25}$: -43.8° (Pyridin). *Harborne*²⁾ gibt für sein aus *Primula sinensis* als Trihydrat erhaltenes Kämpferol-3-diglycosid einen Schmp. von 204° an. Nach einem von *Harborne*⁵⁾ durchgeführten Misch-Schmelzpunkt und chromatographischen Vergleich sind beide Glykoside identisch *).

*) *Ann. b. d. Korr.* (5. 8. 68): Kürzlich isolierte *R. Bognar-Debrecen* (Priv. Mittel.) ein Kämpferol-3-gentiobiosid aus *Sophora japonica* L.. Ein Vergleich der uns zur Verfügung gestellten Probe zeigte Übereinstimmung im Schmp. (203–204° (Tottoli)) und im optischen Drehwert ($[\alpha]_D^{25}$: -7.0° , $c = 0.8$ in 90proz. Äthanol). Der Misch-Schmelzpunkt mit synthet. Glykosid zeigte keine Depression.

⁵⁾ *J. B. Harborne*, Private Mitteilung.

⁶⁾ *J. Allan* und *R. Robinson*, *J. chem. Soc.* [London] **125**, 2199 (1924).

⁷⁾ Über Einzelheiten dieser Synthese berichten wir in einem anderen Zusammenhang.

Wir danken Herrn Dr. J. B. Harborne (Liverpool) für die durchgeführten Vergleichsuntersuchungen. Dem *Fonds der Chemie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sind wir für Sachbeihilfen zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche⁸⁾

3.5.3'-Trihydroxy-7.4'-dibenzyl-oxy-flavon-3- β -[6-O- β -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid-heptaacetat] (7.4'-Dibenzyl-quercetin-3- β -gentiobiosid-heptaacetat) (**1b**): 0.5 g **1a**⁴⁾ und 0.76 g α -Acetobromgentiobiose wurden in 8 ccm trockenem Pyridin mit 1 g Calciumsulfat (bei 240° konstant getrocknet) und 0.6 g Silberoxid 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. geschüttelt. Dann gossen wir das Gemisch in 50 ccm einer eiskalten 15proz. Kaliumchloridlösung und säuerten sofort mit Essigsäure an. Der braune Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, i. Vak. bei 50° getrocknet und mit 50 ccm Aceton behandelt. Wir zentrifugierten sodann die anorganischen Salze ab und engten die braune Acetonlösung am Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Der Rückstand wurde zur Reinigung an einer Kieselgelsäule (25 cm \times 5.5 cm) mit Toluol/Äthylacetat (5 : 4) chromatographiert. Der Vorlauf von 500 ccm wurde verworfen, die nächsten 7 Fraktionen von je 50 ccm wurden i. Vak. eingedampft. Der farblose und zähe Rückstand erstarrte nach Zugabe von 10 ccm kaltem Methanol zu einer in Methanol schwer, in Aceton leicht löslichen Substanz, die nach Umkristallisieren aus Aceton/Methanol bei 201–203° schmolz; Ausb. 0.4 g (28%).

3-Hydroxy-5.3'-diacetoxy-7.4'-dibenzyl-oxy-flavon-3- β -[6-O- β -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid-heptaacetat] (7.4'-Dibenzyl-quercetin-3- β -gentiobiosid-nonaacetat) (**1c**): 0.2 g **1b** wurden in 10 ccm Acetanhydrid mit 0.2 g Natriumacetat und 2 Tropfen Pyridin 1 Stde. bei 80° gehalten. Übliche Aufarbeitung und Umkristallisation aus Methanol ergab bei –10° farblose Kristalle vom Schmp. 112–113° (Trocknung bei 60°/15 Torr).

UV (in Methanol p. a.): λ_{\max} (log ϵ) 255 (4.27), 330 m μ (4.41).

C₅₉H₆₀O₂₆ (1185.1) Ber. C 59.79 H 5.10 9 CH₃CO 32.69 Gef. C 59.68 H 5.11 CH₃CO 32.18

3.5.3'-Trihydroxy-7.4'-dibenzyl-oxy-flavon-3- β -[6-O- β -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid] (7.4'-Dibenzyl-quercetin-3- β -gentiobiosid) (**1d**): 0.2 g **1b** suspendierten wir in 20 ccm Methanol und gaben langsam aus einer Bürette 4.2 ccm einer 0.30*n* methanol. Natriummethylatlösung zu. Die gelbe Lösung wurde 2 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen, sodann mit 10proz. methanol. Essigsäure neutralisiert und am Rotationsverdampfer bei 20° eingedampft. Den gelben Rückstand schüttelten wir zur Entfernung von anorganischen Salzen 12 Stdn. mit 10 ccm kaltem Wasser und kristallisierten ihn sodann nach Trocknung aus Äthanol um. Gelbe Nadeln vom Schmp. 135–137°, Ausb. 0.1 g (67%).

3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flavon-3- β -[6-O- β -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid] (Quercetin-3- β -gentiobiosid) (**1e**): 0.1 g **1d** wurden in 10 ccm Methanol mit einer Spatelspitze Palladium-Kohle*) 4 Stdn. in einem Schüttelkolben hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators brachten wir das Filtrat i. Vak. zur Trockne und digerierten den Rückstand mehrmals mit Äther. Durch Umkristallisation aus Wasser wurden hellgelbe, in Büscheln angeordnete Nadeln vom Schmp. 202–204° erhalten (Lit.³⁾; 230° im bloc Maquenne). **1e** enthält 1 Mol Kristallwasser, das auch bei Trocknung i. Hochvak. bei 120° nicht entfernt werden kann. Ausb. 0.06 g (76%).

$[\alpha]_D^{25}$: –17.5° (*c* = 1.23 in Pyridin/Methanol 1 : 2) (Lit.³⁾; $[\alpha]_D^{20}$: –23.7° in Pyridin/Methanol 1 : 2).

UV (in Methanol p. a.): λ_{\max} (log ϵ) 258 (4.26), 360 m μ (4.20).

C₂₇H₃₀O₁₇·H₂O (642.5) Ber. C 50.31 H 5.01 Gef. C 50.13 H 5.08

⁸⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

^{*}) Palladium-Kohle 10%; Firma E. Merck, Darmstadt.

3-Hydroxy-5.7.3'.4'-Tetraacetoxy-flavon-3-β-[6-O-β-D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid-heptaacetat] (*Quercetin-3-β-gentiobiosid-undecaacetat* (**1f**)): 70 mg **1e** wurden in 5 ccm *Acetanhydrid* mit 0.1 g Natriumacetat und 2 Tropfen Pyridin 1 Stde. auf 80° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisation aus Äther/Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 127–128° (Lit.³): 140° im bloc Maquenue).

$[\alpha]_D^{24}$: -74.6° ($c = 0.92$ in Chloroform) (Lit.³); $[\alpha]_D^{20}$: -71° in Pyridin/Methanol 1 : 2).
UV (in Methanol p.a.): λ_{\max} (log ϵ) 255 (4.31), 305 m μ (4.33).

$C_{49}H_{52}O_{28}$ (1088.9) Ber. C 54.04 H 4.81 11 CH₃CO 43.48
Gef. C 53.56 H 4.60 CH₃CO 42.68

3.5-Dihydroxy-7.4'-dibenzyl-oxy-flavon-3-β-[6-O-β-D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid-heptaacetat] (*7.4'-Dibenzyl-kämpferol-3-β-gentiobiosid-heptaacetat*) (**2b**): 0.8 g **2a** und 1.4 g α -*Acetobromgentiobiose* wurden in 15 ccm Pyridin mit 0.8 g *Silbercarbonat* und 0.5 g Drierite 3 Stdn. bei Raumtemp. und vor Licht geschützt geschüttelt und in 400 ccm eiskalte Kaliumchlorid-lösung gegossen. Nach Ansäuern mit 20proz. Essigsäure entstand ein flockig graugrüner Niederschlag, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und dann in 100 ccm Aceton aufgenommen wurde. Die Silbersalze wurden abfiltriert, das Filtrat wurde zentrifugiert, i. Vak. bei Raumtemp. eingengt und der hierbei erhaltene braune Rückstand mit Toluol/Äthylacetat (5 : 4) an einer Kieselsäule (25 cm \times 6 cm) chromatographiert. Das rot gefärbte Eluat wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Aceton/Methanol (7 : 60) zur Kristallisation gebracht. Nach erneuter Umkristallisation erhielten wir schwach gelbliche feine Nadelchen vom Schmp. 205°. Ausb. 0.98 g (52.7%).

$C_{55}H_{56}O_{23}$ (1084.3) Ber. C 60.86 H 5.16 7 CH₃CO 27.75
Gef. C 60.50 H 5.11 CH₃CO 27.86

DC: Kieselgel, Toluol/Äthylacetat (5 : 4), $R_F = 0.52$.

3.5-Dihydroxy-7.4'-dibenzyl-oxy-flavon-3-β-[6-O-β-D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid] (*7.4'-Dibenzyl-kämpferol-3-β-gentiobiosid*) (**2c**): 0.8 g **2b** wurden in 6 ccm Aceton mit 100 ccm einer 0.5proz. Natriummethylatlösung 2 Stdn. bei Raumtemp. verseift und das Reaktionsgemisch anschließend mit 10proz. methanol. Essigsäure neutralisiert, wobei die Farbe der Lösung von Zitronengelb nach Blaußgelb umschlug. Es wurde i. Vak. bei 30° zur Trockne eingengt, der erhaltene Rückstand mit 10 ccm kaltem Wasser digeriert, getrocknet und aus Äthanol kristallisiert. Wir erhielten gelbliche Nadelchen in 82proz. Ausbeute mit einem Schmp. von 228–229° (Trocknung i. Hochvak. bei 120°).

UV (in Methanol p.a.): λ_{\max} (log ϵ) 268 (4.37), 345 m μ (4.28).

$C_{41}H_{42}O_{16}$ (790.4) Ber. C 62.25 H 5.35 Gef. C 61.92 H 5.27

DC: Kieselgel, Äthylacetat/Methanol/Wasser (100 : 16.5 : 13.5), $R_F = 0.55$.

3.5.7.4'-Tetrahydroxy-flavon-3-β-[6-O-β-D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid] (*Kämpferol-3-β-gentiobiosid*) (**2d**): 0.4 g **2c** wurden in 100 ccm Methanol p.a. suspendiert und mit Palladium-Kohle 6 Stdn. lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingengt und das Glykosid aus 50proz. Äthanol in Form von gelben, büschelförmigen Nadelchen erhalten. Schmp. 203–204° (Tottoli), 196–197° (Kofler) (Lit.²): 204° für Trihydrat). Ausb. 0.275 g (89%). Trocknung i. Hochvak. bei 160°.

$[\alpha]_D^{25}$: -43.8° ($c = 1.13$ in Pyridin), $[\alpha]_D^{25}$: -7.8° ($c = 1.5$ in 90proz. Äthanol).

UV (in Methanol p.a.): λ_{\max} (log ϵ) 267 (4.42), 352 m μ (4.35).

$C_{27}H_{30}O_{16}$ (610.5) Ber. C 53.09 H 4.91 Gef. C 53.20 H 4.96