

Hildebert Wagner, Gerold Aurnhammer, Ludwig Hörhammer, Lorand Farkas und Michael Nógrádi

## Synthese von Poncirin, einem Isosakuranetin-7- $\beta$ -neohesperidosid aus *Poncirus trifoliata* Raf.

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

(Eingegangen am 13. August 1968)

Das von *Hattori* und Mitarbb. erstmals aus den Blüten von *Poncirus trifoliata* isolierte und von *Horowitz* als Isosakuranetin-7-neohesperidosid aufgeklärte Poncirin (**1a**) wurde a) durch Kondensation von Phloracetophenon-4-neohesperidosid (**2b**) mit Anisaldehyd und Cyclisierung des primär erhaltenen Chalkonglykosides (**3**), b) durch Direktkupplung von Isosakuranetin (**1**) mit  $\alpha$ -Acetobromneohesperidose nach *Koenigs-Knorr* und c) durch partielle Methylierung von Naringin (**1c**) synthetisiert. Die auf verschiedenen Wegen erhaltenen Glykoside stimmten untereinander und mit dem natürlichen Poncirin überein. Damit ist die Struktur 5,7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon-7- $\beta$ -[2-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid] (**1a**) für das Poncirin bewiesen.

Im Jahre 1944 isolierten erstmals *Hattori* und Mitarbb.<sup>1)</sup> aus den Blüten von *Poncirus trifoliata* Raf. ein bitter schmeckendes Glykosid, das sie Poncirin (**1a**) nannten und als ein Isosakuranetin-7-rhamnoglucosid identifizierten.

Während die Struktur des Isosakuranetins (**1**) schon 1928 von *Shinoda* und *Sato*<sup>2)</sup> durch Synthese bewiesen worden war, konnten erst *Nakabayashi*<sup>3)</sup> und unabhängig davon *Horowitz* und *Gentili*<sup>4)</sup> im Jahre 1961 nachweisen, daß der Disaccharid-Anteil von Poncirin mit dem von Naringin und Neohesperidin übereinstimmt und mit Neohesperidose identisch ist. Von *Horowitz* und *Gentili*<sup>5)</sup> wurde diese etwas später als 2-O- $\alpha$ -L-Rhamnopyranosyl-D-glucopyranose erkannt.

Inzwischen ist Poncirin auch aus den Früchten von *Citrus paradisi* Macf. isoliert worden<sup>4)</sup>. Andere bis heute aus Pflanzen isolierte Isosakuranetin-7-rhamnoglucoside sind teils in ihrer Struktur noch nicht geklärt, teils erwiesen sie sich mit dem struktur-isomeren Isosakuranetin-7-

1) *S. Hattori, M. Hasegawa* und *M. Shimokoriyama*, Acta phytochim. [Tokyo] **14**, 1 (1944), C. A. **41**, 3798 (1947).

2) *J. Shinoda* und *S. Sato*, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **48**, 109 (1928), C. **1928** II 1885; **1929** I 1215.

3) *T. Nakabayashi*, J. agric. chem. Soc. Japan [Nippon Nōgai-Kagaku Kaishi] **35**, 942 (1961), C. A. **59**, 6505 (1963).

4) *R. Horowitz* und *B. Gentili*, Arch. Biochem. Biophysics **92**, 191 (1961).

5) *R. Horowitz* und *B. Gentili*, Tetrahedron [London] **19**, 773 (1963).

rutinosid identisch<sup>6-9)</sup>. Für ein weiteres Isosakuranetin-7-rhamnoglucosid (Atsinosid) aus *Acinosa thymoides*<sup>10)</sup> wird eine 1→4-Verknüpfung zwischen Rhamnose und Glucose angenommen.

Beim ersten Versuch einer Poncirin-Synthese setzten *Kamiya* und Mitarbb.<sup>11)</sup> Phloracetophenon-4-neohesperidosid (**2b**) mit Anisaldehyd in wäßriger, 60proz. Kalilauge um, in der Hoffnung, Poncirinchalkon (**3**) zu erhalten. **2b** stellten sie aus Phloracetophenon (**2**) und  $\alpha$ -Acetobromneohesperidose in 2.1proz. Ausb. dar. Vermutlich waren bei dieser Umsetzung bereits als Hauptprodukte die von *Pacheco* und *Grouiller*<sup>12)</sup> beschriebenen Phloracetophenon-2.4-diglykoside entstanden. Die  $\alpha$ -Acetobromneohesperidose stellten *Kamiya* und Mitarbb.<sup>13)</sup> durch Kondensation von 1.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranose mit 2.3.4-Tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosylbromid nach *Helferich*<sup>14)</sup> und Bromierung her. Das Neohesperidose-heptaacetat war kristallin in 16proz. Ausb. die  $\alpha$ -Acetobromneohesperidose dagegen nur als Sirup erhältlich. Während die Autoren auf diesem Wege Naringin und Neohesperidin ohne Schwierigkeiten darstellen konnten, mißlang die Synthese des Poncirins.

Wie wir in einer Kurzmitteilung über die Synthese verschiedener Flavonoid-rhamnoglucoside berichteten<sup>15)</sup>, gelang uns die Synthese des Poncirins auf drei verschiedenen Wegen. Wir gingen zunächst ebenfalls von Phloracetophenon-4-neohesperidosid (**2b**) aus. Im Gegensatz zu *Kamiya* und Mitarbb.<sup>11)</sup> verwendeten wir zu dessen Synthese das 2-*O*-Benzoyl-phloracetophenon (**2a**), um die Bildung eines Diglykosides zu verhindern. Die Ausbeute an **2b** betrug 18%. Zur Darstellung von Neohesperidose-heptaacetat benutzten wir eine von *Koeppe*<sup>16)</sup> ausgearbeitete Methode, die von der  $\beta$ -anomeren 1.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranose<sup>17)</sup> ausgeht. Kondensation dieses Acetylzuckers mit  $\alpha$ -Acetobromrhamnose lieferte  $\beta$ -Neohesperidose-heptaacetat in einer Ausbeute von durchschnittlich 55%. Zur Kondensation von **2b** mit Anisaldehyd änderten wir die üblichen Reaktionsbedingungen ab und arbeiteten in absolutem Äthanol bei einer Laugenkonzentration von 25%. Auf diese Weise erhielten wir kristallines 2'.4'.6'-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon-4'-neohesperidosid (**3**) ohne chromatographische Reinigung in 38proz. Ausbeute. Poncirin selbst ließ sich hieraus leicht und nahezu quantitativ durch Cyclisierung in wäßrigem Pyridin gewinnen. Es schmolz bei 211–212° und gab im Gemisch mit dem natürlichen Glykosid aus *Citrus paradisi* keine Depression. Die optischen Drehwerte der beiden Glykoside und die IR-Spektren stimmten überein.

<sup>6)</sup> *W. Dunlap* und *S. Wender*, An. Biochem. **4**, 110 (1962).

<sup>7)</sup> *J. Mizelle*, *W. Dunlap*, *R. Hagen*, *S. Wender*, *B. Lime*, *R. Albach* und *F. Griffiths*, An. Biochem. **12**, 316 (1965).

<sup>8)</sup> *A. Sosa* und *C. Sannié*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **223**, 45 (1946).

<sup>9)</sup> *T. Kariyone* und *T. Matsuno*, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **74**, 363 (1954), C. A. **48**, 9020 (1954).

<sup>10)</sup> *T. Sergienko*, *L. Kazarnovskii* und *V. Litvinenko*, Khim. Prirodn. Soedin., Akad. Nauk Uz.SSR **2**, 166 (1966), C. A. **65**, 15719 (1966).

<sup>11)</sup> *S. Kamiya*, *S. Esaki* und *M. Hama*, Agric. biol. Chem. [Tokyo] **31**, 402 (1967).

<sup>12)</sup> *H. Pacheco* und *A. Grouiller*, Bull. Soc. chim. France **1965**, 2937.

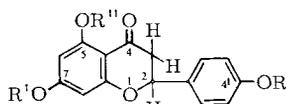
<sup>13)</sup> *S. Kamiya*, *S. Esaki* und *M. Hama*, Agric. biol. Chem. [Tokyo] **31**, 261 (1967).

<sup>14)</sup> *B. Helferich* und *J. Zirner*, Chem. Ber. **95**, 2604 (1962).

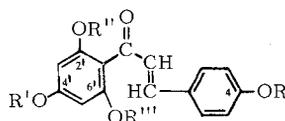
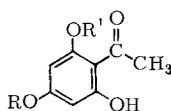
<sup>15)</sup> *H. Wagner*, *G. Aurnhammer*, *L. Hörhammer*, *L. Farkas* und *M. Nógrádi*, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 1635.

<sup>16)</sup> Die Synthese wurde von Herrn Prof. *B. Koeppe* (Univ. Stellenbosch, Südafrika) während eines Studienaufenthaltes am Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre (München) durchgeführt. *B. Koeppe*, Tetrahedron [London] **24**, 4963 (1968).

<sup>17)</sup> *R. Lemieux* und *G. Huber*, Canad. J. Chem. **31**, 1040 (1953).



|           | R               | R'                                      | R''                |
|-----------|-----------------|---|--------------------|
| <b>1</b>  | CH <sub>3</sub> | H                                       | H                  |
| <b>1a</b> | CH <sub>3</sub> | Neohesperidosyl-                        | H                  |
| <b>1b</b> | CH <sub>3</sub> | Hexa- <i>o</i> -acetyl-neohesperidosyl- | CH <sub>3</sub> CO |
| <b>1c</b> | H               | Neohesperidosyl-                        | H                  |
| <b>1d</b> | CH <sub>3</sub> | Cellobiosyl-                            | H                  |
| <b>1e</b> | CH <sub>3</sub> | Hepta- <i>o</i> -acetyl-cellobiosyl-    | H                  |



|           | R                | R'                               |
|-----------|------------------|----------------------------------|
| <b>2</b>  | H                | H                                |
| <b>2a</b> | H                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO |
| <b>2b</b> | Neohesperidosyl- | H                                |

|           | R               | R'                                      | R''                | R'''               |
|-----------|-----------------|---|--------------------|--------------------|
| <b>3</b>  | CH <sub>3</sub> | Neohesperidosyl-                        | H                  | H                  |
| <b>3a</b> | CH <sub>3</sub> | Hexa- <i>o</i> -acetyl-neohesperidosyl- | CH <sub>3</sub> CO | CH <sub>3</sub> CO |

Nachdem wir kürzlich das mit Poncirin strukturisomere Isosakuranetin-7-rutinosid (Didymin) durch Direktkupplung von Aglykon und Bromzucker in guten Ausbeuten synthetisieren<sup>18)</sup> konnten und ein Modellversuch mit  $\alpha$ -Acetobromcellobiose ebenfalls gute Ergebnisse brachte, kuppelten wir Isosakuranetin (**1**) mit  $\alpha$ -Acetobromneohesperidose in Chinolin und mit Silbercarbonat als Katalysator. Das Kupplungsprodukt wurde mit Natriummethylatlösung verseift und das amorph angefallene Poncirin an einer Kieselgelsäule gereinigt. Das Glykosid wurde wiederum kristallin, diesmal in einer Ausbeute von 16,4%, erhalten.

Der dritte Weg der Poncirin-Darstellung, die partielle Methylierung von 5.7.4'-Trihydroxy-flavanon-7-neohesperidosid (Naringin) (**1c**) mit Diazomethan, führte nur zu geringen Ausbeuten.

Die auf den drei verschiedenen Wegen synthetisierten Glykoside stimmten untereinander und mit dem natürlichen Glykosid aus *Citrus paradisi* in allen Daten überein. Damit ist für das Poncirin die Struktur 5.7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon-7- $\beta$ -[2-*O*- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid] endgültig bewiesen. Das Aglykon des natürlichen Poncirins liegt demnach auch als Racemat vor. Ein IR- und Chromatographie-Vergleich unseres synthetischen Poncirins mit den beiden von *Shimokoriyama*<sup>19)</sup> kürzlich aus den Blättern von *Poncirus trifoliata* isolierten und als „Poncirin“ und „Neoponcirin“ bezeichneten Glykosiden ergab, daß dieses „Poncirin“ mit Didymin<sup>18)</sup>, das „Neoponcirin“ aber mit Poncirin identisch ist. Der für „Neopon-

<sup>18)</sup> H. Wagner, L. Hörhammer, G. Aurnhammer und L. Farkas, Chem. Ber. **101**, 445 (1968).

<sup>19)</sup> M. Shimokoriyama, Bot. Mag. Tokyo **79**, 602 (1966), C. A. **67**, 91086 (1967).

cirin“ angegebene Schmp. von 175° deutet auf eine isomorphe Modifikation hin (siehe Versuchsteil). Der Name Neoponcirin kann daher aus der Literatur gestrichen werden.

Wir sind den Professoren *Shimokoriyama* (Tokyo) und *Horowitz* (Pasadena, USA) für die Überlassung von Testsubstanzen zu großem Dank verpflichtet.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemie* danken wir bestens für die großzügige Förderung dieser Arbeit durch Sachbeihilfen. Unser herzlichster Dank gilt ferner der *Deutschen Humboldt-Stiftung* (Bad Godesberg) für die Gewährung eines Stipendiums für Herrn Prof. B. Koeppen (Stellenbosch, Südafrika).

### Beschreibung der Versuche <sup>20)</sup>

*Synthet.*  $\beta$ -Neohesperidose-heptaacetat,  $\beta$ -Acetyl-2-O-[2.3.4-tri-O-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl]-3.4.6-tri-O-acetyl-D-glucopyranosid: Die Synthese von Neohesperidose-heptaacetat erfolgte nach einer Vorschrift, die von Prof. *Koeppen*<sup>16)</sup> während seines einjährigen Aufenthaltes am Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München ausgearbeitet wurde.

Zu einer Lösung von 2.0 g 1.3.4.6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose (hergestellt über 3.4.6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloracetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylchlorid und 3.4.6-Tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylchlorid<sup>17, 21)</sup>), 0.6 g Quecksilbercyanid und 0.9 g Quecksilberbromid in 10 ccm absol. Acetonitril wurden 2.0 g  $\alpha$ -Acetobromrhamnose<sup>22)</sup> gegeben. Nach 3 Stdn. (Kühlschrank) engten wir zur Trockene ein, gaben 20 ccm Chloroform dazu und filtrierten von den Salzen ab. Die Chloroformlösung wurde 3 mal mit 10 ccm *n* KBr, dann 2 mal mit 5 ccm Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Lösung über Calciumchlorid engten wir i. Vak. ein, lösten den Rückstand in absol. Äthanol und erhielten daraus nach 2 Tagen (Kühlschrank) 1.95 g (55%)  $\beta$ -Neohesperidose-heptaacetat vom Schmp. 151–153°. Lit.<sup>16, 23)</sup>: Schmp. 152–153°.

Chromatographie: Kieselgelplatte, Benzol p.a./Methanol p.a. (92 : 8). Neohesperidose-heptaacetat  $R_F$  0.83; Rutinose-heptaacetat  $R_F$  0.78; Schwarzfärbung mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei 130°.

*Synthet.* 3.4.6-Tri-O-acetyl-2-O-[2.3.4-tri-O-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl]- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid (Hexaacetyl- $\alpha$ -neohesperidosylbromid =  $\alpha$ -Acetobromneohesperidose): 1.025 g  $\beta$ -Neohesperidose-heptaacetat in 6 ccm absol. Dichlormethan wurden mit 0.65 g Titanatetra-bromid versetzt und 6 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Dann verdünnten wir mit 15 ccm Dichlormethan, schüttelten mit 10 ccm Eiswasser, dann mit 10 ccm eiskalter, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit 10 ccm Eiswasser aus. Die gut getrocknete organische Phase wurde i. Vak. eingengt. Ausb. etwa 1 g. Es gelang nicht, die  $\alpha$ -Acetobromneohesperidose zu kristallisieren. Sie wurde daher in absol. Chloroform sofort weiterverarbeitet.

Chromatographie: Kieselgelplatte, Benzol p.a./Methanol p.a. (92 : 8).  $\alpha$ -Acetobromneohesperidose  $R_F$  0.88;  $\alpha$ -Acetobromrutinose  $R_F$  0.86; Schwarzfärbung mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei 130°.

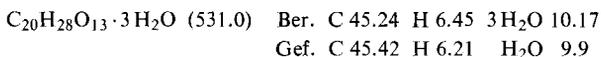
<sup>20)</sup> Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 aufgenommen.

<sup>21)</sup> *R. Lemieux* und *J. Howard*, *Methods in Carbohydrate Chemistry* (Ed. R. L. Whistler und M. L. Wolfrom), Bd. 2, S. 400, Acad. Press, New York und London 1963.

<sup>22)</sup> *E. Fischer*, *M. Bergmann* und *A. Rabe*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **53**, 2372 (1920).

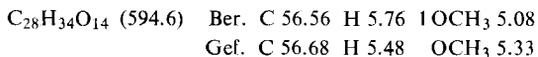
<sup>23)</sup> *R. Horowitz*, *B. Gentili* und *E. Hand*, *JUPAC-Kyoto* (Japan), *Abstracts of Papers*, S. 158 (1964).

2,4,6-Trihydroxy-acetophenon-4- $\beta$ -[2-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid], Phloracetophenon-4-neohesperidosid (**2b**): 0.280 g 2-O-Benzoyl-phloracetophenon<sup>24</sup> (**2a**) in 10 ccm Aceton wurden in Eis gekühlt und mit 0.56 ccm 10proz. wäßr. Kalilauge sowie etwa 0.65 g *a*-Acetobromneohesperidose in Aceton versetzt. Nach 24 Stdn. (Raumtemperatur) schieden sich aus der Lösung Kaliumbromidkristalle ab. Es wurde noch eine Stde. unter Rückfluß erwärmt, i. Vak. zur Trockene eingengt, der Rückstand mit 3 ccm Methanol und 2 ccm *n* Natriummethylat versetzt und über Nacht stehengelassen. Nach Ansäuern mit Essigsäure und Eindampfen wurden zum Rückstand 5 ccm Wasser gegeben. Einige Stdn. später konnte das ausgeschiedene Gemisch von Phloracetophenon, Phloracetophenon-4-neohesperidosid und Benzoesäure abgesaugt werden. Durch gründliches Waschen mit Äther wurden Phloracetophenon und Benzoesäure wieder gelöst und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 92 mg (18%). Nach Umkristallisieren aus Wasser schmolz **2b** bei 163–165°. Lit.<sup>5)</sup>: Schmp. 164–166°. Es war identisch mit authent., aus Naringin gewonnenem Phloracetophenon-4-neohesperidosid.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-105^\circ$  ( $c = 0.43$ , in 50proz. Methanol);  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-99.0^\circ$  ( $c = 1.3$ , in Pyridin).



Chromatographie: Kieselgelplatte, Äthylacetat/Methanol/Wasser (80 : 14 : 10).  $R_F$  0.36; Schwarzfärbung mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bei 150°.

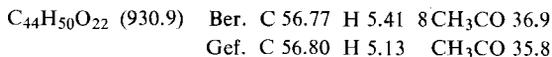
Synthet. 2',4',6'-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon-4'- $\beta$ -[2-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid], Poncirinchalkon (**3**): Zu 2.4 g **2b** in 10 ccm absol. Äthanol gab man unter Eiskühlung 30 ccm 25proz. äthanolische Kalilauge, wobei die Lösung gallertig erstarrte. Unter Kühlung wurden 0.85 ccm Anisaldehyd (entspr. 1.4 Moläquivv.) eingetropft. Nach 30stdg. Schütteln in einer Stickstoffatmosphäre bei 25–30° wurden erneut 0.42 ccm Anisaldehyd zugetropft. Nach insgesamt 92stdg. Schütteln wurde unter Eiskühlung mit Wasser stark verdünnt. Die dabei entstehende klare Lösung wurde mit eiskalter 3*n* HCl auf pH 3 gebracht. Nach Abdestillieren der größten Menge Äthanol i. Vak. wurde das Kaliumchlorid mit Aceton ausgefällt, das Aceton i. Vak. wieder entfernt und die Lösung mit 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Aus dem wäßr. Rückstand schieden sich nach längerer Zeit im Eisschrank orangefarbene Kristalle aus. Nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol sowie aus Dimethylsulfoxid/Wasser schmolzen die Nadeln bei 198–201°. Ausb. 1.1 g (38.4%) **3**.  $[\alpha]_D^{22}$ :  $-103.52^\circ$  ( $c = 1.13$ , in Pyridin).



UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 363 m $\mu$  (4.56).

Chromatographie: Kieselgelplatte, Äthylacetat/Methanol/Wasser (80 : 14 : 10).  $R_F$  0.44.

2',4',6'-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon-4'- $\beta$ -[2-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid]-octaacetat, Poncirinchalkon-octaacetat (**3a**): 91 mg **3** wurden mit 0.9 ccm Pyridin, 0.9 ccm Acetanhydrid und 1 Tropfen Dimethylformamid 14 Stdn. bei Raumtemperatur acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir 140 mg (99%) **3a**, das aus absol. Äthanol kristallisierte. Schmp. 105–107°.



NMR (in  $\text{CDCl}_3$ , int. TMS):  $\delta = 1.95$ – $2.2$  ppm (24 Acetyl-Protonen); Aglykon: H- $\beta$ , H-2, H-6:  $\delta = 7.5$  ppm (d,  $J = 16$  Hz); H-3', H-5':  $\delta = 6.82$  ppm (s); H- $\alpha$ :  $\delta = 6.8$  ppm

<sup>24)</sup> F. W. Canter, F. H. Curd und R. Robertson, J. chem. Soc. [London] **1931**, 1245.

(d,  $J = 16$  Hz); H-3, H-5:  $\delta = 6.9$  ppm (d,  $J = 9$  Hz); Rhamnose-CH<sub>3</sub>:  $\delta = 1.25$  ppm (d,  $J = 6$  Hz); Glucose-H-2,5,6,6, Rhamnose-H-5 und 4-OCH<sub>3</sub>:  $\delta = 3.8-4.3$  ppm (5 + 3 Protonen); Glucose-H-1,3,4 und Rhamnose-H-1,2,3,4:  $\delta = 5.05-5.45$  ppm (7 Protonen).

Chromatographie: Kieselgelplatte, Äther/Toluol (2:1);  $R_F$  0.48; Schwarzfärbung mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei 150°.

*Synthet. Poncirin, 5.7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon-7-β-[2-O-α-L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid], Isosakuranetin-7-neohesperidosid (1a)*

a) 0.25 g **3** wurden in 10 ccm Pyridin mit 40 ccm Wasser verdünnt und über Nacht stehen gelassen. Die anfangs orangerote Lösung war hellgelb geworden. Wir dampften die Lösung i. Vak. zur Trockene ein, entfernten Reste von Pyridin durch mehrmaliges Abdestillieren mit Äthanol und kristallisierten den gelblichen Rückstand aus absol. Äthanol: 0.18 g **1a** (72%), blaßgelbe Nadeln. Aus der Mutterlauge erhielten wir durch Acetylierung des Trockenrückstandes noch 0.054 g Poncirinacetat, entspr. 0.036 g Poncirin. Damit Gesamtausbe. 86%. Nach Reinigen mit Kohle und Umkristallisieren aus absol. Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 175–180°. Lit.<sup>19)</sup>: Schmp. 175°. Nach weiterem dreimaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol war der Schmp. 211–212° erreicht. Lit.<sup>4)</sup>: Schmp. 212–213°. Das IR-Spektrum stimmte mit dem des authent. natürlichen Glykosides überein.

Das Glykosid verliert i. Hochvak. bei 150° 1 Mol Kristallwasser. Nach Trocknung bei 120°/15 Torr enthält es noch 1 Mol Kristallwasser.

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-97.2^\circ$  ( $c = 0.73$ , in Pyridin).

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>14</sub> · H<sub>2</sub>O (612.6) Ber. C 54.89 H 5.93 1OCH<sub>3</sub> 5.08

Gef. C 54.63 H 5.94 OCH<sub>3</sub> 5.41

UV (Methanol p. a.):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 283 m $\mu$  (4.26); Infl. 330 m $\mu$  (3.53).

Chromatographie: Polyamidplatte, Nitrobenzol/Methanol (65:35); Poncirin  $R_F = 0.71$ ; Didymine  $R_F = 0.75$ .

b) *Durch Direktkupplung*: 0.375 g **1**, hergestellt nach einer von uns modifizierten Methode von Shinoda und Sato<sup>2)</sup> aus *p*-Methoxy-zimtsäurechlorid und Phloroglucin in 31 Proz. Ausbeute, wurden in 4.8 ccm frisch dest. Chinolin mit 0.485 g Silbercarbonat und 0.70 g Drierite 25 Min. geschüttelt. Dann wurde etwa 1 g *α*-Acetobromneohesperidose in 3 ccm absol. Chloroform zugegeben. Unter Lichtabschluß wurde 3 Stdn. geschüttelt. Dann gaben wir die von Silbersalzen abzentrifugierte, in Chloroform gelöste Mischung in 100 ccm 10proz. Essigsäure und entfernten so die Hauptmenge des Chinolins. Nach Entacetylierung mit 1.8 ccm Natrium-methylat-Lösung wurde mit Wasser verdünnt, mit Eisessig neutralisiert und zur Entfernung von Chinolin und Isosakuranetin 6 mal mit 50 ccm Hexan/Äther (6:4) ausgeschüttelt. Mit insgesamt 50 ccm Äther wurde zweimal nachextrahiert. Schließlich schüttelten wir 15 mal mit je 50 ccm Äthylacetat aus, vereinigten diese Lösungen, trockneten mit Natriumsulfat und engten i. Vak. ein. Das chromatographisch nur wenig verunreinigte Poncirin konnte nicht auskristallisiert werden. Es wurde daher über eine Silicagelsäule mit Äthylacetat/Methanol/Wasser (80:14:10) gereinigt. Die das Glykosid enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Lösungsmittel befreit, in Isopropylalkohol gelöst, mit Kohle geklärt und bei  $-20^\circ$  aufbewahrt. Das Poncirin wurde als farbloses, amorphes Pulver gewonnen und kristallisierte aus absol. Äthanol in rosettenförmig angeordneten Nadeln vom Schmp. 211–212°. Der Misch-Schmp. mit aus Phloracetophenon dargestelltem Poncirin war ohne Depression. Die Ausbe. betrug trotz erheblicher Verluste bei der Reinigung noch 0.125 g (16.4%).

Das IR-Spektrum stimmte mit dem des authent., natürlichen Glykosides überein.

c) Aus Naringin (**1c**) durch partielle Methylierung: 0.240 g **1c** in 5 ccm Methanol p.a. wurden mit 15 ccm ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Wir ließen das verschlossene Gefäß 25 Stdn. im Kühlschrank stehen, destillierten dann den Äther ab und chromatographierten die Lösung auf einer Polyamidplatte mit Nitrobenzol/Methanol (5:2). Das chromatographische Bild zeigte, daß das Naringin fast quantitativ umgesetzt war. Da jedoch neben Poncirin auch andere (unter dem UV-Licht als blau fluoreszierende Flecke sichtbare) Substanzen entstanden waren, chromatographierten wir die Lösung auf einer Kieselgelsäule (1.5 × 15 cm) mit Äthylacetat/Methanol/Wasser (80:14:10). Die ersten gelblich gefärbten Fraktionen wurden vom Elutionsmittel befreit, in absol. Äthanol aufgenommen, mit Kohle geklärt und bei Raumtemperatur stengelassen. Wir erhielten etwa 15 mg **1a**, nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol Schmp. 209–211°. Mischprobe, UV- und IR-Spektrum zeigten Identität mit natürlichem und vollsynthetischem Poncirin.

Synthet. Poncirin-heptaacetat, 5,7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon-7-β-[2-O-α-L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid]-heptaacetat (**1b**): 0.474 g **1a** wurden mit 4 ccm Pyridin und 4 ccm Acetanhydrid sowie 2 Tropfen Dimethylformamid 14 Stdn. bei Raumtemperatur acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir 648 mg (94%) **1b**. Aus Äthanol/Isopropylalkohol Nadeln vom Schmp. 122–123°.  $[\alpha]_D^{25}$ : –33.6° (c = 1.37, in Chloroform).

$C_{42}H_{48}O_{21}$  (888.8) Ber. C 56.75 H 5.44 7CH<sub>3</sub>CO 33.9  
Gef. C 56.98 H 5.41 CH<sub>3</sub>CO 33.7

Chromatographie: Kieselgelplatte, Äther/Toluol (2:1); Poncirinacetat  $R_F$  0.52; Schwarzfärbung mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei 150°.

5,7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon-7-β-[4-O-β-D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid]-heptaacetat, Isosakuranetin-7-[cellobiosid-heptaacetat] (**1e**): 0.37 g **1** wurden in einer Mischung aus 1 ccm Chloroform und 6 ccm frisch dest. Chinolin mit 0.43 g Silbercarbonat und 0.5 g Drierite 30 Min. geschüttelt. Nach Zugabe von 1.6 g α-Acetobromcellobiose<sup>25)</sup> wurde weitere 2 Stdn. geschüttelt, mit 10 ccm Chloroform verdünnt und von Silbersalzen abzentrifugiert. Die vom Chloroform befreite Lösung wurde in 100 ccm 10proz. Essigsäure getropft. Nach Filtration wurde der Rückstand mit Methanol vom Filter gelöst. Ein Rest von Silbersalzen blieb auf dem Filter zurück. Nach kurzer Zeit fiel aus der bei 0° aufbewahrten Lösung ein kristalliner Niederschlag aus. Schmp. 128–130°. Ausb. 0.66 g (60%).

$C_{42}H_{48}O_{22}$  (904.8) Ber. C 55.72 H 5.35 Gef. C 56.01 H 5.42

Chromatographie: Kieselgelplatte, Äther/Toluol (1:1);  $R_F$  0.14 (Isosakuranetin 0.48); Schwarzfärbung mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei 150°.

5,7-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon-7-β-[4-O-β-D-glucopyranosyl-D-glucopyranosid], Isosakuranetin-7-cellobiosid (**1d**): 0.5 g **1e** wurden bei 0° mit einer Lösung von 0.22 g Natrium in 50 ccm Methanol 10 Min. entacetyliert. Nach Neutralisation mit Essigsäure wurde das Glykosid aus verd. Methanol kristallisiert: 0.263 g (78%) farblose Nadeln vom Schmp. 258–262°. Das Glykosid verliert i. Hochvak. bei 120° ein Mol Kristallwasser. Zur Analyse wird bei 118°/12–15 Torr getrocknet.

$C_{28}H_{34}O_{15} \cdot H_2O$  (628.5) Ber. C 53.35 H 5.77 Gef. C 53.56 H 5.71

Nach Trocknung bei 120°/Hochvakuum:

$C_{28}H_{34}O_{15}$  (610.5) Ber. C 55.05 H 5.62 Gef. C 53.95 H 5.69

Chromatographie: Kieselgelplatte, Äthylacetat/Methanol/Wasser (80:14:10). Isosakuranetin-cellobiosid  $R_F$  0.41; gelbgrün im UV-Licht bei 360 mμ.

<sup>25)</sup> E. Pacsu, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2571 (1937).