

Loránd Farkas, Mihály Nógrádi, Borbála Vermes, András Wolfner,
Hildebert Wagner, Ludwig Hörhammer und Hans Krämer

Transacylierungsreaktionen in der Flavonoid-Reihe, V¹⁾

Synthese des Quercimeritrins und Quercetin-3.7-diglucosids

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest und dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München

(Eingegangen am 19. Februar 1969)

■
Pentabenzoyl-quercetin (**2**) wurde partiell zu 3.5.3'-Tribenzoyl-quercetin (**3a**) entacyliert. Komproportionierung des Tri- und Pentabenzoats ergab 3.5.3'.4'-Tetrabenzoyl-quercetin (**4a**), das in Quercimeritrin (Quercetin-7- β -D-glucopyranosid) (**1**) übergeführt wurde. Dieses entstand als Tetraacetat neben den Tetraacetaten von Quercetin-3- β -D-glucopyranosid und Quercetin-3.7-di- β -D-glucopyranosid auch bei der direkten Kupplung von Quercetin mit α -Acetobromglucose.

■
In den vorangegangenen Mitteilungen dieser Reihe¹⁻³⁾ berichteten wir über eine einfache Methode, die den Austausch von Benzoylgruppen zwischen Phenolen verschiedener Acidität in guten Ausbeuten gestattet. Mit Hilfe dieses Verfahrens konnten partiell benzoilierte Derivate des 5.7.4'-Trihydroxy-flavons und -isoflavons hergestellt und für die Synthese einer Reihe von natürlichen Flavonoid-glykosiden eingesetzt werden.

Unser Interesse an Quercetin-glykosid-Synthesen⁴⁻⁷⁾ gab Veranlassung, dieses Verfahren auch für die Synthese der schwer zugänglichen Quercetin-7- und -4'-glykoside anzuwenden.

¹⁾ IV. Mittel.: L. Farkas, M. Nógrádi, G. Mezey-Vandor und A. Gottsegen, Acta chim. Acad. Sci. hung., im Druck.

²⁾ M. Nógrádi, L. Farkas, H. Wagner und L. Hörhammer, Chem. Ber. **100**, 2783 (1967).

³⁾ L. Farkas, A. Wolfner, M. Nógrádi, H. Wagner und L. Hörhammer, Chem. Ber. **101**, 1630 (1968).

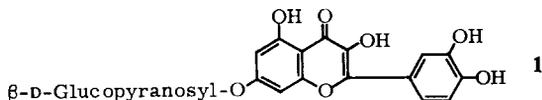
⁴⁾ L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt, R. Dirscherl und L. Farkas, Chem. Ber. **101**, 450 (1968).

⁵⁾ L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt, G. Hitzler und L. Farkas, Chem. Ber. **101**, 1183 (1968).

⁶⁾ H. Wagner, L. Hörhammer, R. Dirscherl, L. Farkas und M. Nógrádi, Chem. Ber. **101**, 1186 (1968).

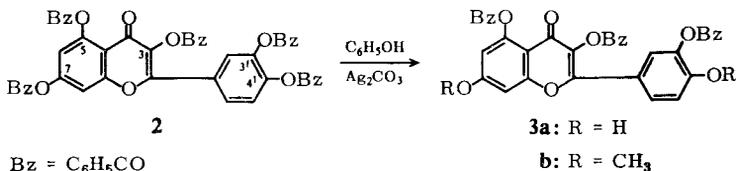
⁷⁾ H. Wagner, L. Hörhammer, R. Dirscherl, G. Hitzler, L. Farkas und M. Nógrádi, Chem. Ber. **101**, 3419 (1968).

Quercetin-7- β -D-glucopyranosid, Quercimeritrin (**1**), wurde erstmals in *Gossypium herbaceum* L. aufgefunden⁸⁾.



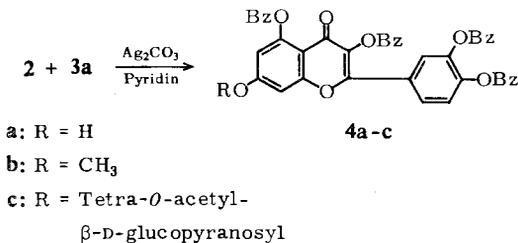
Da im Quercetin den Hydroxylgruppen an C-7 und C-4', bedingt durch Konjugationseffekte, eine relativ hohe Acidität zukommt, sollte es möglich sein, die an diesen Stellen gebundenen Benzoylgruppen auf eine weniger acide Hydroxylgruppe zu übertragen und so geeignete partiell benzoilierte Derivate des Quercetins herzustellen.

Tatsächlich ergab die Reaktion von Pentabenzoyl-quercetin (**2**)⁹⁾ mit einem Überschuß von Phenol und Silbercarbonat in Pyridin 3.5.3'-Tribenzoyl-quercetin (**3a**).



Die Struktur von **3a** wurde durch Überführung in den Dimethyläther (**3b**) sichergestellt. Verseifung von **3b** lieferte das bereits bekannte 7.4'-Dimethyl-quercetin, Ombuin¹⁰⁾.

Versuche zur selektiven Abspaltung der Benzoylgruppe am 7-OH blieben erfolglos. Es entstand immer nur ein Gemisch von **3a** und der Monohydroxyverbindung (**4a**). Dagegen führte die ebenfalls von Silbercarbonat katalysierte Komproportionierung von Pentabenzoyl- und 3.5.3'-Tribenzoyl-quercetin zum Ziel und ergab 60% 3.5.3'-4'-Tetrabenzoyl-quercetin (**4a**).



Methylierung zu **4b** und anschließende Verseifung führte zum bekannten 7-Methyl-quercetin, Rhamnetin¹¹⁾.

Die Kupplung von **4a** mit 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid ergab kristallines **4c**, das mit Natriummethylat zu Quercetin-7- β -D-glucosid, Quercimeri-

⁸⁾ A. G. Perkin, J. chem. Soc. [London] **95**, 2181 (1909).

⁹⁾ A. Wunderlich, Arch. Pharmaz. **246**, 241 (1908).

¹⁰⁾ G. B. Marini-Bettòlo, V. Deulofeu und E. Hug, Gazz. chim. ital. **80**, 63 (1950).

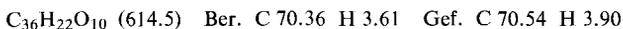
¹¹⁾ L. Jurd, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5531 (1958).

trin (**1**), verseift wurde. Die physikalischen Eigenschaften unseres Produktes und seines Octaacetats stimmten mit den Literaturangaben⁸⁾ für Quercimeritrin bzw. Quercimerittrin-octaacetat überein.

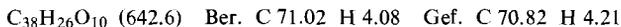
Obwohl der Aciditätsunterschied der Hydroxylgruppen die Herstellung von **3a** und **4a** in guten Ausbeuten ermöglichte, reichte dieser nicht aus, um bei der direkten Kupplung des freien Aglycons ein einheitliches Produkt zu erhalten¹²⁻¹⁶⁾. Bei der Reaktion von Quercetin mit α -Acetobromglucose in alkalisch-wäßrigem Aceton entstanden drei Verbindungen, die nur durch Chromatographie an Polyamid getrennt werden konnten. Eine von diesen war kristallines Quercetin-3-[tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosid], das nach Verseifen das freie Glucosid, Isoquercitrin, lieferte. Die anderen zwei Verbindungen konnten nur nach Entacetylieren in kristallisierte Produkte übergeführt werden, von denen eines mit Quercimeritrin (**1**) identisch war. Die dritte Verbindung war auf Grund der Analyse ein Diglucosid, das nach Verseifung und partieller Hydrolyse mit 2proz. Salzsäure **1** ergab. Die Stellung der zweiten Glucoseinheit lokalisierten wir anhand der von *Jurd*¹⁷⁾ beschriebenen charakteristischen UV-Verschiebungen nach Zugabe von Natriumacetat (+3 m μ) und Borsäure (+25 m μ). Die gleichen spektralen Eigenschaften wurden für ein von *Harborne*¹⁸⁾ aus *Ulex europaeus* L. isoliertes Quercetin-3,7-diglucosid angegeben. Vor einigen Jahren berichteten *Birkofer* und *Kaiser*¹⁹⁾ über ein Quercetin-3,7-diglucosid vom Schmp. 246° als Abbauprodukt des Quercetin-7- β -D-glucosid-3- β -sophorosids.

Beschreibung der Versuche²⁰⁾

7,4'-Dihydroxy-3,5,3'-tribenzoyloxy-flavon = *3,5,3'-Tribenzoyl-quercetin* (**3a**): 2.46 g *Pentabenzoyl-quercetin* (**2**)⁹⁾, 0.84 g *Silbercarbonat* und 0.6 g *Phenol* wurden in 9 ccm trockenem Pyridin 3 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Das Reaktionsgemisch rührte man in 300 ccm 5proz. Perchlorsäure, filtrierte das Produkt und nahm es nach Trocknen in Äther auf. Die filtrierte äther. Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Methanol und Methanol/Aceton kristallisiert. 1.1 g (60%) farblose Nadeln, Schmp. 168 – 171°.



7,4'-Dimethoxy-3,5,3'-tribenzoyloxy-flavon (**3b**): Eine Lösung von 0.80 g **3a** in 500 ccm Äther wurde mit einem Überschuß von äther. *Diazomethan*-Lösung versetzt. Nach 24 Stdn. dampfte man zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand aus Methanol. Farblose Schuppen, 0.6 g, Schmp. 246 – 249°.



¹²⁾ Es sei erwähnt, daß die Glucosidierung von *5,7,4'-Trihydroxy-isoflavon*¹³⁾, *5,7,4'-Trihydroxy-*¹⁴⁾ und *5,7,3',4'-Tetrahydroxy-flavon*¹⁵⁾ vorwiegend die 7-Monoglucoside ergab.

¹³⁾ *G. Zemplen* und *L. Farkas*, Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 1110 (1943).

¹⁴⁾ *R. Gurniak*, Privatmitteilung.

¹⁵⁾ *L. Hörhammer*, *L. Farkas*, *H. Wagner* und *J. Ostermayer*, Acta chim. Acad. Sci. hung. **40**, 435 (1964), C. **1966**, 38 – 1390.

¹⁶⁾ Vorläufige Mittell. s. *L. Hörhammer*, *H. Wagner*, *H. G. Arndt*, *H. Krämer* und *L. Farkas*, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 567.

¹⁷⁾ *L. Jurd*, Spectral Properties of Flavonoid Compounds, in *T. A. Geissman*, The Chemistry of Flavonoid Compounds, S. 107, Pergamon Press, Oxford 1962.

¹⁸⁾ *J. B. Harborne*, Comparative Biochemistry of the Flavonoids, S. 67, Academic Press, London 1967.

¹⁹⁾ *L. Birkofer* und *C. Kaiser*, Z. Naturforsch. **17b**, 359 (1962).

²⁰⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

7.4'-Dimethoxy-3.5.3'-trihydroxy-flavon, *Ombuin* (**3b**, H statt Bz): 0.50 g **3b** wurden mit 0.5*n* Natriummethylat verseift. Die übliche Aufarbeitung ergab ein Produkt vom Schmp. 230–232° (Lit.¹⁰): 229–230°. Misch-Schmp. mit authent. *Ombuin* 230–232°.

Triacetat: Acetylierung von 0.1 g *Ombuin* mit *Pyridin*/*Acetanhydrid* und übliche Aufarbeitung lieferte *Ombuin-triacetat* vom Schmp. 210–212° (Lit.¹⁰): 211–212°.

7-Hydroxy-3.5.3'.4'-tetrabenzoyloxy-flavon = 3.5.3'.4'-Tetrabenzoyl-*quercetin* (**4a**): 0.40 g **3a**, 0.56 g *Pentabenzoyl-quercetin* (**2**) und 0.3 g *Silbercarbonat* wurden in 6 ccm trockenem *Pyridin* 3 Stdn. geschüttelt und das Reaktionsgemisch wie bei **3a** aufgearbeitet. Farblose Nadeln aus *Methanol*, *Aceton* und *Äthanol*, 0.50 g (58%), Schmp. 244–248°.

$C_{43}H_{26}O_{11}$ (718.6) Ber. C 71.86 H 3.64 Gef. C 71.78 H 3.93

7-Methoxy-3.5.3'.4'-tetrabenzoyloxy-flavon = *Tetrabenzoyl-rhamnetin* (**4b**): Eine Lösung von 0.60 g **4a** in *Chloroform* wurde mit einem Überschuß von äther. *Diazomethan* versetzt. Man dampfte nach 24 Stdn. zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand aus *Äthanol*/*Aceton* und *Äthanol*. Farblose Platten (0.35 g) vom Schmp. 249–251°. Benzoylierung von authent. *Rhamnetin*, hergestellt nach *Jurd*¹¹), lieferte dasselbe Produkt.

$C_{44}H_{28}O_{11}$ (732.7) Ber. C 72.12 H 3.81 Gef. C 71.22 H 3.84

7-Hydroxy-3.5.3'.4'-tetrabenzoyloxy-flavon-7-[*tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosid*] (**4c**): Eine Lösung von 1.0 g (1.32 Mol) **4a** in 8 ccm frisch dest. *Chinolin* wurde mit 0.2 g *Silberoxid* und 0.82 g (2 mMol) 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid versetzt. Nach 5 Stdn. Schütteln auf der Maschine gab man noch 0.41 g (1 mMol) des *Glucosylbromids* zu und setzte das Schütteln für weitere 3 Stdn. fort. Nach Zugabe von 50 ccm *Chloroform* filtrierte man die *Silbersalze* ab, schüttelte die dunkle Lösung fünfmal mit 25 ccm 10proz. *Schwefelsäure*, mit *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung und endlich mit *Wasser* aus. Nach *Eindampfen* wurde der Rückstand erst aus *Äthanol*, dann mehrmals aus *Nitromethan*/*Äthanol* umkristallisiert. Farblose Prismen (170 mg) vom Schmp. 224–226°. $[\alpha]_D^{25}$: –13.8° (*c* = 1.34, *Pyridin*).

$C_{57}H_{44}O_{20}$ (1049.0) Ber. C 65.2 H 4.23 Gef. C 64.90 H 4.21

3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flavon-7-β-D-glucopyranosid, *Quercimeritrin* (**1**): Eine Lösung von 0.39 g **4c** in 10 ccm *Chloroform* wurde mit 5 ccm 1*n* *Natriummethylat* 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach *Ansäuern* mit *Essigsäure* filtrierte man den *Niederschlag* ab. Gelbe Nadeln aus verd. *Äthanol* vom Schmp. 249–251° (Lit.⁸): 247–249°. $[\alpha]_D^{25}$: –62.6° (*c* = 0.58, *Pyridin*).

$C_{21}H_{20}O_{12} \cdot H_2O$ (482.4) Ber. C 52.20 H 4.60 Gef. C 52.38 H 4.74

Octaacetat: 20 mg **1** wurden mit *Pyridin*/*Acetanhydrid* acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung aus *Chloroform*/*Äthanol* Schmp. 217–218° (Lit.⁸): 214–216°.

Kupplung von Quercetin mit 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid: Zur *Suspension* von 10 g *Quercetin* (*Merck*) in 200 ccm *Aceton* gaben wir 30 g des *Glucopyranosylbromids* in 100 ccm *Aceton* zu und tropften unter *Eiskühlung* und *Rühren* 150 ccm 2proz. wäbr. *Kalilauge* zu. Nach 24 Stdn. *Rühren* gab man erneut 30 g *Bromzucker* und 150 ccm 2proz. wäbr. *Kalilauge* zu und ließ das Gemisch 1 Tag im *Kühlschrank* stehen. Die filtrierte Lösung wurde anschließend in 1500 ccm *Wasser* gegossen und mit *Essigsäure* angesäuert. Nach 12 Stdn. *Stehenlassen* saugten wir den *Niederschlag* ab und trockneten ihn über P_2O_5 . Das Rohprodukt wurde mit *Chloroform* extrahiert, wobei nicht umgesetztes *Quercetin* zum größten Teil ungelöst blieb. Nach dem *Eindampfen* chromatographierten wir das Rohprodukt (12 g) in zwei Portionen an einer *Perlonsäule* mit *Methanol* als *Elutionsmittel*. Aus den ersten Fraktionen wurde *Quercetin-3.7-bis-[tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosid]* (**A**) als amorphes Pulver vom Schmp. 130–140° erhalten. Die weiteren Fraktionen ergaben

Quercetin-3-[tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosid] (B), das in hellgelben Nadeln vom Schmp. 140–141° kristallisierte, und als letztes *Quercetin-7-[tetra-O-acetyl-β-D-glucosid]* (C) als leicht verunreinigtes amorphes Produkt. Alle drei Produkte wurden verseift.

Quercetin-3-β-D-glucopyranosid, Isoquercitrin: 300 mg des Acetylglucosids B wurden mit *Natriummethylat* verseift. Nach üblicher Aufarbeitung wurde über eine Zello-säule (Äthylacetat/Methanol/Wasser 100:15.5:13.5) gereinigt. Aus Wasser Ausb. 100 mg, Schmp. 217–218°. Identifizierung mit einer authent. Substanz¹⁶⁾ vom Schmp. 217–218° durch Misch-Schmp. und IR-Spektrum.

Quercetin-7-β-D-glucopyranosid, Quercimeritrin (1): Aus dem rohen Acetylglucosid C (400 mg) konnte nach Verseifen aus 80proz. Äthanol ein kristallines Produkt erhalten werden. Nach Reinigung über eine Zello-säule gelbe Nadeln vom Schmp. 248–250°, in allen Daten übereinstimmend mit natürlichem, aus *Matricaria chamomilla* L.²¹⁾ isoliertem *Quercimeritrin*.

Quercetin-3,7-di-β-D-glucopyranosid: Aus dem rohen Acetylglucosid A (740 mg) wurden nach Verseifen mit *Natriummethylat* und Reinigung über eine Zello-säule (Elutionsmittel 80proz. Methanol) und über eine Perlonsäule (Elutionsmittel 80proz. Äthanol) hellgelbe Nadeln (aus 80proz. Äthanol) vom Schmp. 218–220° erhalten.

_____ C₂₇H₃₀O₁₇ (626.5) Ber. C 51.76 H 4.83 Gef. C 52.25 H 4.58

21) L. Hörhammer, H. Wagner und B. Salfner, *Arzneimittel-Forsch.* **13**, 33 (1963).

[53/69]