

Mihály Nógrádi, Loránd Farkas und Valeria Olechnowicz-Stepien

Synthese von Flavonoid-bis-glykosiden, IV¹⁾

Die Synthese von Quercetin-3- α -L-rhamnopyranosid-7- β -D-glucopyranosid und Quercetin-3- β -D-xylopyranosid-7- β -D-glucopyranosid, zwei Flavon-bis-glykosiden aus *Evonymus*-Arten

Aus der Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest, und dem Lehrstuhl für Pharmakognosie der Medizinischen Akademie, Wrocław

(Eingegangen am 5. August 1971)

Ausgehend von den entsprechenden und bereits bekannten Quercetin-3-monoglykosiden wurden durch Kupplung mit Acetobromglucose Quercetin-3- α -L-rhamnopyranosid-7- β -D-glucopyranosid (**1**), ein Inhaltsstoff aus *Evonymus europaeus* L., und Quercetin-3- β -D-xylopyranosid-7- β -D-glucopyranosid (**2**), isoliert aus *Evonymus maackii* Rupr., hergestellt.

The Synthesis of Flavonoid Bisglycosides, IV¹⁾

The Synthesis of Quercetin-3- α -L-rhamnopyranoside-7- β -D-glucopyranoside and Quercetin-3- β -D-xylopyranoside-7- β -D-glucopyranoside, two Constituents of *Evonymus* Species

Starting from the known quercetin-3-monoglycosides quercetin-3- α -L-rhamnopyranoside-7- β -D-glucopyranoside (**1**), a constituent of *Evonymus europaeus* L., and quercetin-3- β -D-xylopyranoside-7- β -D-glucopyranoside (**2**), isolated from *Evonymus maackii* Rupr., were prepared by coupling with acetobromoglucose.

Bei der systematischen Untersuchung von verschiedenen *Evonymus*-Arten isolierte Olechnowicz-Stepien zwei neue Quercetin-bis-glykoside: Aus *Evonymus europaeus* L. wurde Quercetin-3- α -L-rhamnopyranosid-7- β -D-glucopyranosid (**1**)^{2,3)} und aus *Evonymus maackii* Rupr. Quercetin-3- β -D-xylopyranosid-7- β -D-glucopyranosid (**2**)⁵⁾, beide in kristalliner Form, gewonnen. Als Fortsetzung unserer Untersuchungen über Flavonoid-bis-glykoside¹⁾ beschreiben wir jetzt die vollständige Synthese von **1** und **2**.

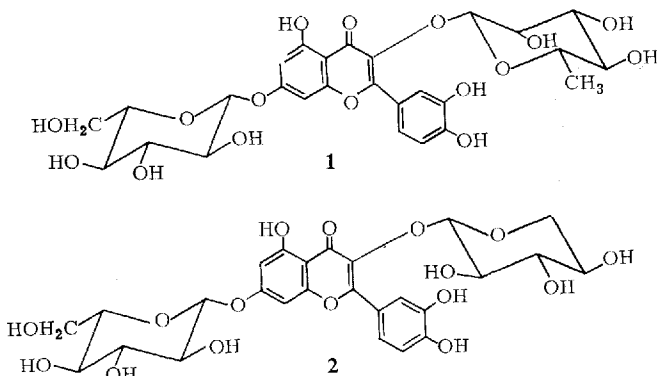
¹⁾ I. Mitteil.: G. Aurnhammer, H. Wagner, L. Hörhammer und L. Farkas, Chem. Ber. **103**, 1578 (1970); II. Mitteil.: M. Nógrádi, L. Farkas und V. Olechnowicz-Stepien, ebenda **103**, 3414 (1970); III. Mitteil.: G. Aurnhammer, H. Wagner, L. Hörhammer und L. Farkas, ebenda **104**, 473 (1971).

²⁾ V. Olechnowicz-Stepien, Dissertat. pharmac. pharmacol. [Krakow] **19**, 91 (1967), C. A. **67**, 91085 d (1967).

³⁾ **1** wurde später auch aus *Evonymus bungeana* Maxim⁴⁾ und *Evonymus lanceifolia* Loes isoliert.

⁴⁾ V. Olechnowicz-Stepien, Dissertat. pharmac. pharmacol. [Krakow] **21**, 173 (1969), C. A. **71**, 78122 b (1969).

⁵⁾ V. Olechnowicz-Stepien, Dissertat. pharmac. pharmacol. [Krakow] **22**, 223 (1970).



Beide Bis-glykoside wurden ausgehend von den entsprechenden und bereits synthetisch hergestellten 3-Monoglykosiden, nämlich Quercetin-3- α -L-rhamnopyranosid⁶⁾ und Quercetin-3- β -D-xylopyranosid⁷⁾, aufgebaut.

Die erhöhte Reaktivität des 7-ständigen Hydroxyls von Flavonoiden in nucleophilen Reaktionen ist wohlbekannt. So ist es z. B. möglich, Polyhydroxy-isoflavone selektiv in die 7-Glykoside zu überführen⁸⁾. In der Flavonreihe ist dagegen die Selektivität geringer, und es entstehen Gemische isomerer Glykoside⁹⁾.

Es ist auch möglich, unter bestimmten Bedingungen die 7-ständige Hydroxylgruppe eines vollacetylierten Flavonoid-glykosids freizusetzen¹⁰⁾.

Ausgehend von diesen Erfahrungen überführten wir die Monoglykoside in ihre Acetate und behandelten diese in acetonischer Lösung mit wäßriger Kalilauge (2 Mol pro Mol Glykosid-acetat). Die so entstandene Lösung wurde direkt mit Acetobromglucose versetzt. Nach Verseifung und chromatographischer Trennung isolierten wir neben den unumgesetzten Monoglykosiden die erwünschten 3,7-Bis-glykoside in mäßiger Ausbeute. Isomere Bis-glykoside entstanden nur spurenweise.

1 kristallisiert aus wäßrigem Äthanol in hellgelben Nadeln vom Schmp. 202–203°, **2** aus wäßrigem Methanol ebenfalls in hellgelben Nadeln, Schmp. 246–247°. Beide geben kristallisierte Decaacetate.

Die synthetischen Bis-glykoside wurden mit den Naturprodukten durch Misch-Schmelzpunkt und Papierchromatographie in mehreren Lösungsmitteln identifiziert. Mit Emulsin kann man beide Glykoside partiell zu den entsprechenden 3-Monoglykosiden hydrolysieren. Behandlung mit einem Enzympräparat aus *Aspergillus niger* (ein Gemisch von α - und β -Glykosidasen) führt zu freiem Quercetin.

⁶⁾ L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt, R. Dirscherl und L. Farkas, Chem. Ber. **101**, 450 (1968).

⁷⁾ L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt, H. Krämer und L. Farkas, Tetrahedron Letters [London] **6**, 567 (1966).

⁸⁾ ^{8a)} G. Zemplén und L. Farkas, Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 1110 (1943); ^{8b)} L. Farkas und J. Várady, Chem. Ber. **92**, 819 (1959); ^{8c)} H. Wagner, W. Böhringer, L. Hörhammer und L. Farkas, ebenda **101**, 1626 (1968).

⁹⁾ ^{9a)} L. Hörhammer, L. Farkas, H. Wagner und J. Ostermayer, Acta chim. Acad. Sci. hung. **40**, 463 (1964), C. **137**, 38–1392 (1966); ^{9b)} L. Farkas, M. Nógrádi, B. Vermes, A. Wolfner, L. Hörhammer und H. Krämer, Chem. Ber. **102**, 2583 (1969).

¹⁰⁾ L. Farkas, M. Nógrádi, S. Antus und Á. Gottsegen, Tetrahedron [London] **25**, 1013 (1969).

Beschreibung der Versuche¹¹⁾

3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flavon-3- α -L-rhamnopyranosid-7- β -D-glucopyranosid = Quercetin-3- α -L-rhamnopyranosid-7- β -D-glucopyranosid (**1**): Die Lösung von 742 mg (1 mMol) Quercetin-3- α -L-rhamnopyranosid-heptaacetat⁶⁾ in 10 ccm Aceton wird mit 56 mg Kaliumhydroxid in 4 ccm Wasser versetzt. Nach 30 Min. gibt man noch 56 mg Kaliumhydroxid und 822 mg (2 mMol) Acetobromglucose zu und rührt 1 Stde. weiter. Dann neutralisiert man mit 10proz. Essigsäure, dampft das Aceton i. Vak. ab und extrahiert den Rückstand gründlich mit Äthylacetat. Nach Auswaschen mit Wasser und Trocknen wird das Äthylacetat abgedampft und der Rückstand in 2 ccm Aceton und 7 ccm *n* Natriummethylat gelöst. Das entacetylierte Glykosidgemisch fällt bald als gelber Niederschlag aus, den man abfiltriert, trocknet und an einer Cellulosesäule (Whatman-Standard, Grade F, 100 g) mit Äthylacetat/Aceton/Methanol/Wasser (50 : 6 : 4 : 5) chromatographiert. Nach einem Vorlauf von Monoglykosid (180 mg) werden etwa 80 mg (13%) des Bis-glykosids **1** eluiert, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol hellgelbe Nadeln (20 mg) vom Schmp. 202–203° ergibt (Lit.: 193–196°²⁾, 194–196°⁴⁾, 196–197°³⁾), Misch-Schmp. ohne Depression. $[\alpha]_D^{25}$: –152° ($c = 0.454$, DMF).

C₂₇H₃₀O₁₆·3H₂O (664.6) Ber. C 48.80 H 5.46 Gef. C 49.05 H 5.05

3.7-Dihydroxy-5.3'.4'-triacetoxy-flavon-3-[α -L-rhamnopyranosid-triacetat]-7-[β -D-glucopyranosid-tetraacetat] = Quercetin-3- α -L-rhamnopyranosid-7- β -D-glucopyranosid-decaacetat (**1**, OAc statt OH): Eine Lösung von 120 mg **1** in 0.4 ccm Pyridin und 0.4 ccm Acetanhydrid wurde bei Raumtemp. 3 Tage stengelassen. Die übliche Aufarbeitung und Kristallisieren aus Äthanol/Aceton ergab farblose Nadeln vom Schmp. 146–149°.

C₄₇H₅₀O₂₆ (1030.9) Ber. C 54.76 H 4.89 Gef. C 54.84 H 4.93

3-Hydroxy-5.7.3'.4'-tetraacetoxy-flavon-3-[β -D-xylopyranosid-triacetat] = Quercetin-3- β -D-xylopyranosid-heptaacetat: Quercetin-3- β -D-xylopyranosid wurde nach Arndt¹²⁾ hergestellt, doch wir fanden den Schmp. 235–237° (Lit.^{7,12)}: 210–211°). 4.5 g des Xylosids wurden in üblicher Weise mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert: 5.7 g farblose verfilzte Nadeln, Schmp. 192–194° (aus Äthanol/Aceton).

C₃₄H₃₂O₁₈ (728.6) Ber. C 56.05 H 4.43 Gef. C 56.23 H 4.35

3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flavon-3- β -D-xylopyranosid-7- β -D-glucopyranosid = Quercetin-3- β -D-xylopyranosid-7- β -D-glucopyranosid (**2**): Die Kupplung von 728 mg (1 mMol) Quercetin-3- β -D-xylopyranosid-heptaacetat mit Acetobromglucose wie bei **1** ergab nach Chromatographie an 80 g Cellulose mit Äthylacetat/Aceton/Methanol/Wasser (50 : 20 : 20 : 10) und nach Umkristallisieren aus wäßr. Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 246–247° (Lit.⁵⁾: 246–247°), Misch-Schmp. mit dem Naturstoff gab keine Depression. $[\alpha]_D^{28}$: –105.1° ($c = 0.448$, DMF).

C₂₆H₂₈O₁₆·3H₂O (650.6) Ber. C 48.00 H 5.27 Gef. C 48.11 H 5.05

3.7-Dihydroxy-5.3'.4'-triacetoxy-flavon-3-[β -D-xylopyranosid-triacetat]-7-[β -D-glucopyranosid-tetraacetat] = Quercetin-3- β -D-xylopyranosid-7- β -D-glucopyranosid-decaacetat (**2**, OAc statt OH): Eine Lösung von 60 mg **2** in 0.3 ccm Pyridin und 0.3 ccm Acetanhydrid wurde 5 Tage bei Raumtemp. stengelassen. Nach Eindampfen und zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton/Äthanol 64 mg farblose lange Nadeln, Schmp. 233–236°.

C₄₆H₄₈O₂₆ (1016.9) Ber. C 54.33 H 4.76 Gef. C 54.21 H 4.61

¹¹⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Lösungsmittelsysteme für papierchromatographische Vergleiche: 2 bzw. 15proz. Essigsäure; Äthylacetat/HCO₂H/H₂O (10 : 2 : 3).

¹²⁾ H. G. Arndt, Dissertation, Univ. München 1965.