

ENDGÜLTIGE KONSTITUTIONSAUFKLÄRUNG UND SYNTHESE VON
NARIRUTIN, DIDYMIN, RHOIFOLIN, PONCIRIN UND FORTUNELLIN

H.Wagner, G.Aurnhammer und L.Hörhammer

Institut für pharmazeutische Arzneimittellehre der
Universität München

L.Farkas und M.Nogradi

Forschungsgruppe für Alkaloid-Chemie der Ungarischen
Akademie der Wissenschaften, Budapest

(Received in Germany 18 December 1967)

Die bis heute bekannten natürlich vorkommenden Rhamnoglucoside der Flavanon- und Flavon-Reihe enthalten als Disaccharidkomponente bis auf wenige Ausnahmen entweder Rutinose (6-O- α -L-Rhamnopyranosyl-D-glucopyranose) oder die damit strukturisomere Neohesperidose (2-O- α -L-Rhamnopyranosyl-D-glucopyranose). Der Strukturbeweis durch Synthese ist bisher nur für einige Glykoside erbracht worden. Wir haben nunmehr die im Titel aufgeführten Glykoside synthetisch dargestellt und ihre Identität mit den natürlich vorkommenden Glykosiden bewiesen.

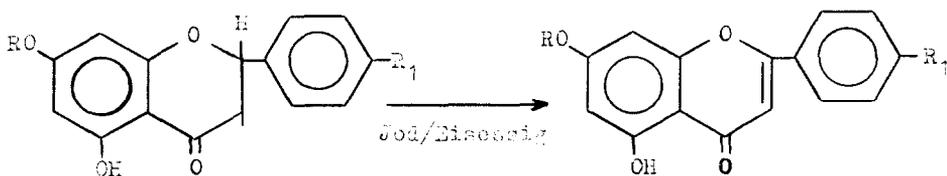
R u t i n o s i d e :

- a) Aus den Früchten von Citrus sinensis isolierten Gentili und Horowitz (1) erstmals Naringenin-7- β -rutinosid (5,7,4'-Trihydroxyflavanon-7- β -rutinosid) in amorphem Zustand und Isosakuranetin-7- β -D-rutinosid (5,7-Dihydroxy 4'-methoxy-7- β -rutinosid) in kristalliner Form. Die Struktur wurde durch

Abbau und mit Hilfe von UV-Spektren sowie durch Elektrophorese des Disaccharids bewiesen. Durch Verknüpfung von α -Acetobromrutosose mit Naringenin erhielten wir als Zwischenprodukt in 58%iger Ausbeute Naringenin-7- β -rutosid-hexaacetat (Schmp. = 123-126 $^{\circ}$) und nach dem Verseifen kristallines Naringenin-7- β -rutosid (I) vom Schmp. = 160-165 $^{\circ}$, das wir Narirutin nennen wollen [$C_{27}H_{32}O_{14} \cdot 1 H_2O$ (580,5) Ber. C 54,18%, H 5,72%, Gef. C 53,84%, H 5,86%].

b) Durch Dehydrierung mit Jod und Eisessig läßt sich I in 57%iger Ausbeute in Apigenin-7- β -D-rutosid (II) [Schmp. = 262-264 $^{\circ}$, $\alpha_D^{23} = -98,2^{\circ}$ ($c = 1,19$ in Pyridin)] überführen. Nachfolgende partielle Methylierung von II mit Dimethylsulfat liefert 4'-Methyl-apigenin (Acacetin)-7- β -rutosid (IV) vom Schmp. = 272-276 $^{\circ}$. Dieses ist mit natürlichem Linarin (2) (= Acaciin) in jeder Hinsicht identisch.

c) Behandelt man Naringenin-rutosidhexaacetat mit Diazomethan, so entsteht nach dem Verseifen Isosakuranetin-7- β -rutosid (III) (= Didymin), das in *Monarda didyma* L. vorkommt (3) und von uns kürzlich aus Isosakuranetin und α -Acetobromrutosose synthetisch dargestellt wurde (4) [Schmp. = 209-212 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = -72,4^{\circ}$ in Pyridin]. Durch Dehydrierung mit Jod in Eisessig erhielten wir aus III wieder Linarin (IV) vom Schmp. = 272-276 $^{\circ}$.



I: R=Rutinosyl; $R_1=OH$

III: R=Rutinosyl; $R_1=OCH_3$

V: R=Neohesperidosyl; $R_1=OCH_3$

VII: R=Neohesperidosyl; $R_1=OH$

II: R=Rutinosyl; $R_1=OH$

IV: R=Rutinosyl; $R_1=OCH_3$

VI: R=Neohesperidosyl; $R_1=OCH_3$

VIII: R=Neohesperidosyl; $R_1=OH$

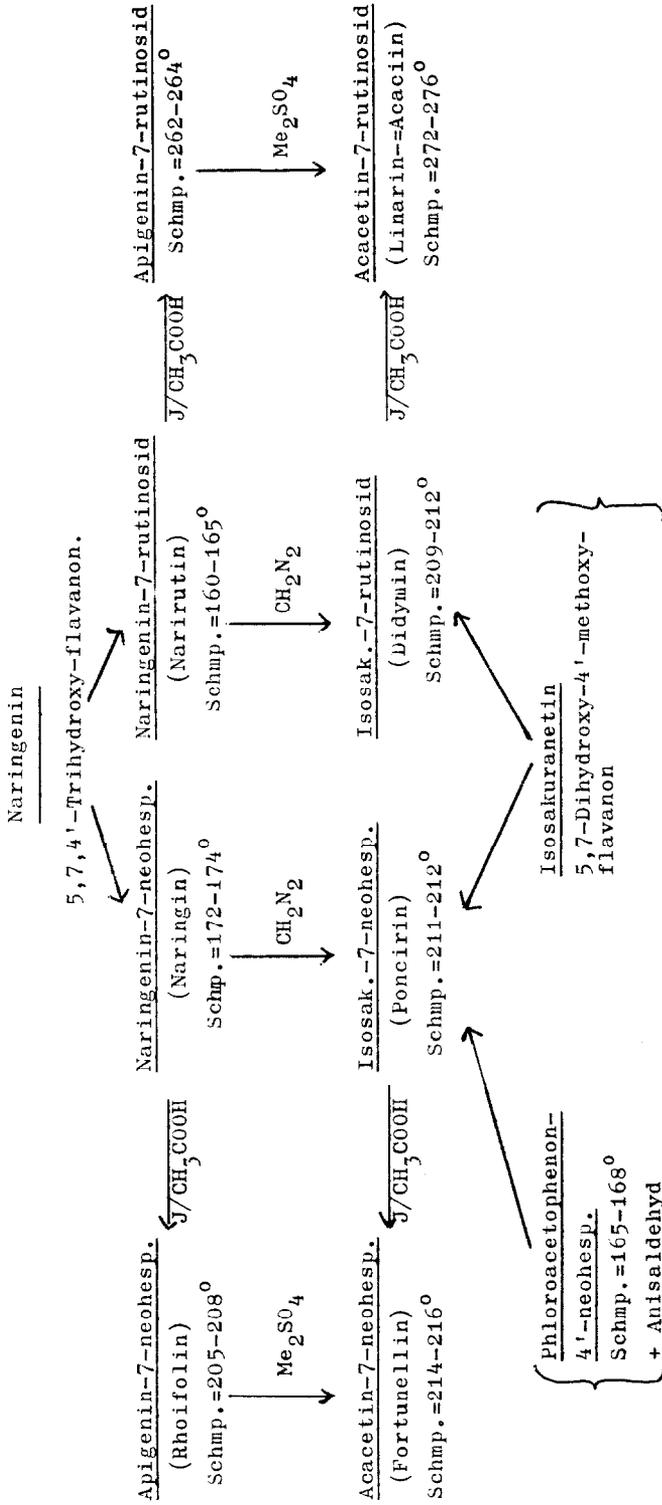
Neohesperidoside:

Poncirin, das von Horowitz und Gentili (5) als ein 5,7-Dihydroxy-4'-methoxy-7- β -neohesperidosid (Isosakuranetin-7- β -neohesperidosid) (V) aufgeklärt wurde, synthetisierten wir auf drei verschiedenen Wegen:

- a) Durch Direktkupplung von Isosakuranetin mit α -Acetobromneohesperidose in Chinolin und in Gegenwart von Silbercarbonat, Verseifung des Kupplungsproduktes mit Na-methylat und säulenchromatographische Reinigung des Glykosids (Ausbeute 16%).
- b) Durch Kupplung von 2'-Benzoyl-phloroacetophenon mit α -Acetobromneohesperidose in Aceton und mit 10%iger wässriger Kalilauge, wobei Phloroacetophenon-4'-neohesperidosid in 18%iger Ausbeute erhalten wurde. Dieses Glykosid wurde anschließend in alkoholischer Kalilauge unter Stickstoff mit Anisaldehyd in 38%iger Ausbeute zum 2',4',6'-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon-4'-neohesperidosid (Schmp. = 198-201°) kondensiert und bei 20° in wässrigem Pyridin in etwa 80%iger Ausbeute zum Isosakuranetin-7- β -neohesperidosid (V) cyclisiert [Schmp. = 211-212°, $[\alpha]_D^{26} = -97,1$ in Pyridin].
- c) Die gleiche Verbindung erhielten wir durch partielle Methylierung von Naringin (VII) mit Diazomethan. Die auf verschiedenem Wege erhaltenen Glykoside schmeckten stark bitter und stimmten in allen Kriterien mit dem von Horowitz und Gentili isolierten Poncirin überein.

Kamiya und Mitarb. (6) haben kürzlich Phloroacetophenon-4'-neohesperidosid direkt aus Phloroacetophenon und α -Acetobromneohesperidose dargestellt, aber nach Reinigung über Zellulose-Säulen nur 2,1% Ausbeute an kristalliner Verbindung erhalten. Vermutlich entstanden auch bei dieser Umsetzung in erster Linie die Phloroacetophenon-2',4'-di-glykoside (siehe Pacheco und Grouiller (7)). Neohesperidose-heptaacetat wurde von uns, ausgehend von β -1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucose und α -Acetobromrhamnose, nach Helferich (8) in einer Ausbeute von mehr als 60% synthetisiert [Schmp. = 152-153°]. Horowitz (9) und Kamiya und Mitarb. (10) sind von α -1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucose und α -Acetobromrhamnose ausgegangen, konnten aber nur geringe Ausbeuten eines nicht kristallinen Kupplungsproduktes erhalten.

TABELLE *)



*) Die in der Tabelle für die einzelnen Glykoside angegebenen Schmelzpunkte sind die höchsten, die erzielt wurden.

Das Poncirin ließ sich wiederum durch Dehydrierung mit Jod in Eisessig und Kaliumacetat in natürlich vorkommendes Acacatin-7- β -neohesperidosid (VI) vom Schmp. = 214-216° (wäsr.Methanol) überführen. Dieses stimmte in jeder Hinsicht mit dem von Matsuno (11) aus *Fortunella*-Arten gewonnenen Fortunellin überein. Dasselbe Glykosid erhielten wir, indem wir das unter dem Namen Rhoifolin (12) bekannte Apigenin-7- β -neohesperidosid (VIII) [Schmp. = 205-208°] partiell in 4'-Stellung mit Dimethylsulfat methylierten. Rhoifolin (VIII) selbst haben wir durch Dehydrierung mit Jod und Eisessig in 48%iger Ausbeute aus Naringin (VII) hergestellt. Die auf verschiedenem Wege dargestellten Rhoifoline waren nach Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum miteinander völlig identisch.

Über Einzelheiten berichten wir demnächst in den Chemischen Berichten.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit durch Sachbeihilfen.

LITERATUR

- (1) B.Gentili und R.M.Horowitz, Bull.Nat.Inst.Science India 31, 78 (1965)
- (2) K.Merz und Y.Wu, Arch.Pharmaz. 274, 126 (1936)
- (3) H.Wagner, L.Hörhammer, G.Aurnhammer und L.Farkas, Tetrahedron Letters (London) 1837 (1967)
- (4) H.Wagner, L.Hörhammer, G.Aurnhammer und L.Farkas, Chem.Ber. im Druck
- (5) R.M.Horowitz und B.Gentili, Tetrahedron 19, 773 (1963)
- (6) S.Kamiya, S.Esaki und M.Hama, Agr.Biol.Chem.(Japan) 31, 402 (1967)
- (7) H.Pacheco und A.Grouiller, Bull.Soc.Chim.France 2937 (1965)
- (8) B.Helferich und J.Zirner, Chem.Ber. 95, 2604 (1962)
- (9) R.M.Horowitz, B.Gentili und E.S.Hand, JUPAC-Kyoto Abstracts of Papers, S. 158 (1964)
- (10) S.Kamiya, S.Esaki und M.Hama, Agr.Biol.Chem.(Japan) 31, 261 (1967)
- (11) T.Matsuno, J.pharm.Soc.Japan 18, 1391 (1958)
- (12) S.Hattori und H.Matsuda, Arch.Biochem.Biophysics. 37, 85 (1952)