

SYNTHESE UND  $^{13}\text{C}$ -NMR-UNTERSUCHUNG VON FLAVONOL-3-O-(DIRHAMNOSYL)-GALACTOSIDEN  
DER XANTHORHAMNIN-, CATHARTICIN- UND ALATERIN-REIHE

Ingrid Riess-Maurer und Hildebert Wagner

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München,  
Karlstraße 29, D-8000 München 2, Germany

András Lipták

Institut für Biochemie der Universität Debrecen, H-4010 Debrecen, Ungarn

Summary: Rhamnocitrin-, rhamnazin- and rhamnetin-3-O-[ $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl]- (1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopyranosides have been synthesized and the structures of catharticin, xanthorhamnin B and C elucidated by  $^{13}\text{C}$ -spectroscopy.

Die uns kürzlich gelungene Darstellung verschiedener Trisaccharide der Dirhamnosyl-galactose-Reihe<sup>1)2)3)</sup>, eröffnete die Möglichkeit zur Synthese der schon lange bekannten, bisher aber strukturell nicht endgültig geklärten Flavonol-rhamno-rhamno-galactoside aus *Rhamnus infectorius* L.<sup>4)</sup>, *Rh. tinctorius* Waldst. et Kit., *Rh. catharticus* L.<sup>5)6)7)</sup>, *Rh. alaternus*<sup>8)</sup>, *Rh. petiolaris* Bois.<sup>9)</sup> u.a. . Diese sind in der Literatur unter der Bezeichnung Xanthorhamnin A, B und C, Catharticin (= Catharticosid) und Alaternin beschrieben. Für die Trisaccharid-Einheit dieser Glykoside ist, mit Ausnahme von Alaternin, nach letzten MS-Untersuchungen eine O- $\alpha$ -L-Rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopyranose-Struktur postuliert worden<sup>10)11)</sup>.

In allen Glykosiden ist das Trisaccharid an das C-3-Hydroxyl des Aglykons gebunden. Die für das Catharticin aus MS-Untersuchungen abgeleitete 4'-OH-Verknüpfung<sup>10)</sup> konnte von uns durch Permethylierung des Glykosides und Hydrolyse zum 3-Hydroxy-4', 5, 7-trimethoxy-flavon widerlegt werden (siehe auch Paris et al.<sup>12)</sup>).

Die für die Glykosidierung benötigten 4'-O-Benzyl-Derivate des Rhamnocitrins und Rhamnazins wurden über eine modif. ALLAN-ROBINSON-Synthese, das 4'-O-Benzyl-rhamnetin durch selektive Benzylierung von Rhamnetin-tetraacetat dargestellt.

Die Synthese der  $\alpha$ -Acetobrom-Isorhamninose<sup>†</sup> (1) erfolgte aus Isorhamninose-nonaacetat<sup>1)</sup> durch Bromierung mit HBr/Eisessig (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 90 min.). Die Kupplung der C-4'-O-benzilylierten Flavonole mit der  $\alpha$ -Acetobrom-Isorhamninose gelang in einer modif. KÖNIGS-KNORR-Reaktion (Chinolin,  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , Sikkon,  $23^\circ$ , 24 h). Die Reaktionsprodukte wurden an Kieselgel gereinigt, entbenzilyliert ( $\text{H}_2$ , Pd/C in Äthylacetat bzw. Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$ ) und mit Na-Methylat/MeOH entacetyliert.

Die synthetischen Verbindungen sind:

1. Rhamnocitrin-3-O- $\beta$ -[ $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl]-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopyranosid (=  $\beta$ -isorhamminosid) (2)
2. Rhamnazin-3-O- $\beta$ -isorhamminosid (3)
3. Rhamnetin-3-O- $\beta$ -isorhamminosid (4)

Ihre Strukturen wurden durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie bestätigt.

#### Catharticin

Das Decaacetat des synth. Catharticins (2a) zeigte im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum gegenüber dem des natürlichen Glykosid-peracetats (5a) deutliche Unterschiede im Signalebereich der mittelständigen Rhamnose. Ein Signal bei  $\delta = \text{ca. } 79 \text{ ppm}$  für das O-glykosidierte C-4", das in 2a bei  $\delta = 78.9$  und im synth.  $\beta$ -Isorhamninose-nonaacetat bei  $\delta = 79.1 \text{ ppm}$  gefunden wird, fehlt in der natürlichen Verbindung (siehe Tab.). Das für das O-glykosidierte C-3" charakteristische Signal liegt bei der Vergleichssubstanz Methyl-2, 4-di-O-acetyl-3-O-(2, 3, 4-tri-O-acetyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl)- $\alpha$ -L-rhamnopyranosid bei  $\delta = 75.1 \text{ ppm}$ <sup>13)</sup>, gegenüber  $\delta = 74.9$  im isolierten Glykosid 5a. Das synth. Catharticin lieferte einen Triisopropylidenpermethyläther, das natürliche Catharticin ein Di-IP-PM-Derivat.

Demnach kommt dem Catharticin aus *Rhamnus catharticus* L. nicht die Struktur eines Rhamnocitrin-3-O- $\beta$ -[ $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)] sondern (1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl]-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopyranosides (5) zu. Diese Struktur sollte damit mit der des Alaternins aus *Rhamnus alaternus* L.<sup>8)10)</sup> identisch sein.

#### Xanthorhamnin C<sup>9)</sup>

In dem Decaacetat des synth. Glykosides 3a findet sich wieder das für das O-glykosidierte C-4" charakteristische Signal bei  $\delta = 79.1 \text{ ppm}$ . Auch hier fehlt im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Vollacetats der isolierten Verbindungen 6a das entsprechende Signal. Dafür erscheint wieder das Signal bei  $\delta = 74.6 \text{ ppm}$ . Demnach muß dem Xanthorhamnin C aus *Rhamnus petiolaris* Bois. die Struktur eines Rhamnazin-3-O- $\beta$ -[ $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl]-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopyranosides (6) zukommen.

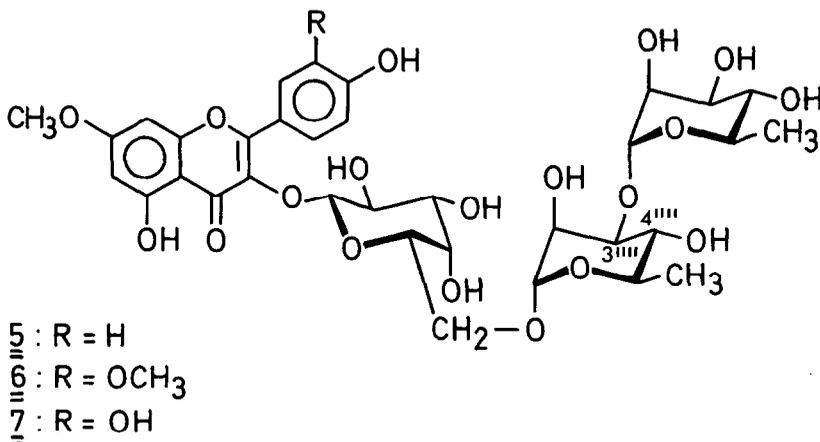
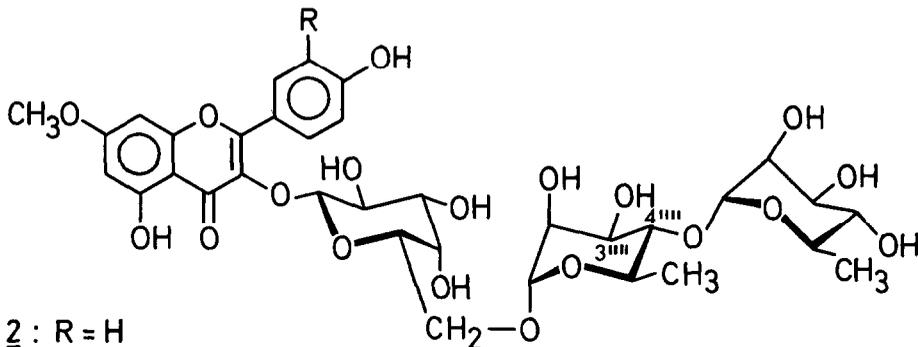
<sup>†</sup>Der von Ch. Tanret und G. Tanret, Compt. Rend. Ac.Sc. 129, 725 (1899) erstmals für die Zuckerkomponente in Xanthorhamnin verwendete Name "Rhamninose" sollte in Zukunft für die O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-D-galactopyranose verwendet werden. Für die hiermit isomere und von Lipták et al.<sup>1)</sup> synthetisierte O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-D-galactopyranose schlagen wir die Bezeichnung "Isorhamninose" vor.

Xanthorhamnin B<sup>9)</sup>

Das zweite aus *Rhamnus petiolaris* Bois. isolierte Glykosid besitzt nach den <sup>13</sup>C-NMR-Messungen nicht, wie früher angenommen, die Struktur eines Rhamnetin-3-O- $[\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2) sondern (1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl]-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopyranosides (7).

Ob das von uns als Xanthorhamnin A<sup>9)</sup> bezeichnete Glykosid aus *Rhamnus infectorius* L. mit dem synth. Glykosid 4 oder mit Xanthorhamnin B (7) identisch ist, bedarf noch der Klärung.

Damit ist durch die Synthese und vergleichende <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie endgültig geklärt, daß alle bisher isolierten Flavonol-3-O-triglykoside aus *Rhamnus*-Arten mit der auch in freier Form vorkommenden "Rhamninose"<sup>14)</sup> verknüpft sind.



Tabelle

<sup>13</sup>C-NMR-Signale der mittelständigen, acetylierten Rhamnose (ppm)

synth. Trisaccharide	C-1""	C-2""	C-3""	C-4""	C-5""	C-6""
β-Isorhamnose-nonaacetat	98.4	69.9	71.4	79.1	67.8	18.2
<u>2a</u> Rhamnocitrin-3-0-β-isorhamminosid-decaacetat	97.9	69.9	71.5	78.9	67.4	18.0
<u>3a</u> Rhamnazin-3-0-β-isorhamminosid-decaacetat	97.8	70.4	71.5	79.1	67.2	18.0
<u>isol. Trisaccharide</u>						
<u>5a</u> Catharticin-decaacetat	98.0	71.2	74.9	72.4	67.4	17.3
<u>6a</u> Xanthorhammin C-decaacetat	97.8	71.1	74.6	72.3	67.3	17.3
<u>7a</u> Xanthorhammin B-undecaacetat	97.8	71.2	74.7	72.4	67.3	17.3

Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden mit einem Varian XL-100 FT-15, bzw. Bruker WP 200 Spektrometer gemessen (CDCl<sub>3</sub>/TMS).

Literatur

- 1) H. Wagner, A. Lipták und P. Nánási, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 89, 405 (1976)
- 2) A. Lipták und P. Nánási, Carbohydr. Res. 44, 313 (1975)
- 3) A. Lipták, P. Nánási, A. Neszmélyi, I. Riess-Maurer und H. Wagner, in Vorbereitung
- 4) cit. in "The Chemistry of Flavonoid Compounds", ed. by T.A. Geissman, 340, (1962)
- 5) A. Tschirch und R. Polacco, Arch. Pharm. 238, 459 (1900)
- 6) cit. in "The Flavonoids", ed. by J. Harborne, T.J. Mabry und H. Mabry 417 und 422 (1975)
- 7) V. Plouvier und M.L. Plantefol, Compt. Rend. Acad. Sc., 265, D, 2120 (1967)
- 8) G. Faugeras und R. Paris, Ann. Pharm. Fr. 20, 217 (1962)
- 9) H. Wagner, M. Ertan und O. Seligmann, Phytochem. 13, 957 (1974)
- 10) R.D. Schmid, P. Varenne und R. Paris, Tetrahedron 28, 5037 (1972)
- 11) O. Seligmann und H. Wagner, Tetrahedron 34, 3299 (1978)
- 12) R. Paris und M. Quirin, Compt. Rend., Acad. Sc. 250, 2448 (1960)
- 13) A. Lipták, A. Neszmélyi und H. Wagner, Tetrahedron Lett., 8, 741 (1979)
- 14) F. Pratviel-Sosa, R. Wylde, R. Bourbouze und R. Percheron, Carbohydrate Research, 28, 109 (1973)

Danksagung:

Für die Aufnahme der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren danken wir den Herren Prof. Nöth (München) und Dr. A. Neszmélyi (Budapest).

(Received in Germany 29 June 1979)