

Mihály Nógrádi, Loránd Farkas und Valeria Olechnowicz-Stępien

Die Synthese des Quercetin-3- β -rutinosid-7- β -D-glucosids

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

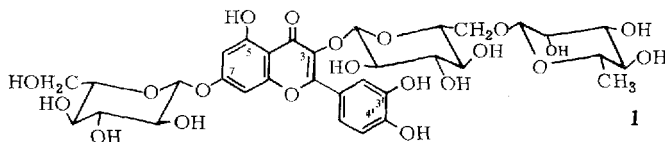
(Eingegangen am 22. Juni 1970)

Partielle Benzylierung von Rutin-decaacetat (**2**) ergab 7-O-Benzyl-rutin-nonaacetat (**3**). Katalytisches Entbenzylieren und nachfolgende Kupplung mit Acetobromglucose führte nach Verseifung zu kristallinem Quercetin-3- β -rutinosid-7- β -D-glucosid (**1**), das mit dem aus *Evonymus lanceifolia* isolierten **1** identisch war.

The Synthesis of Quercetine-3- β -rutinoside-7- β -D-glucoside

Partial benzylation of rutin-decaacetate (**2**) gave 7-O-benzylrutin nonaacetate (**3**). Catalytic debenylation followed by coupling with acetobromoglucose afforded after saponification crystalline quercetine-3- β -rutinoside-7- β -D-glucoside (**1**), identical with a sample of **1** isolated from *Evonymus lanceifolia*.

Unter den natürlichen Flavonoid-Aglykonen zeichnen sich Kämpferol und Quercetin durch die Mannigfaltigkeit ihrer Glykoside aus. In einer Zusammenstellung von Harborne¹⁾ wurden vor einigen Jahren 67 verschiedene natürliche Kämpferol- und Quercetin-glykoside aufgeführt, die überwiegend zur Klasse der Bis-glykoside gehören, bei denen zwei Hydroxyle des Aglykons mit Zuckerresten (Mono-, Bis- und Tris-sacchariden) verknüpft sind. In einer Reihe von Mitteilungen berichteten wir über die Synthese zahlreicher Mono- und Disaccharid-glykoside des Quercetins und des Kämpferols²⁾. In Fortsetzung dieser Untersuchungen wurde nun die eindeutige Synthese von Bis-glykosiden derselben Aglykone in Angriff genommen. An



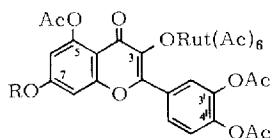
1) J. B. Harborne, *The Comparative Biochemistry of the Flavonoids*, S. 68–72, Academic Press, London 1967.

2) 2a) L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt, H. Krämer und L. Farkas, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 567; 2b) L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt, R. Dirscherl und L. Farkas, *Chem. Ber.* **101**, 450 (1968); 2c) L. Hörhammer, H. Wagner, H. G. Arndt, G. Hitzler und L. Farkas, *Chem. Ber.* **101**, 1183 (1968); 2d) H. Wagner, L. Hörhammer, R. Dirscherl, L. Farkas und M. Nógrádi, *Chem. Ber.* **101**, 1186 (1968).

dieser Stelle wird über die Synthese des 3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flavon-3- β -[6-O- α -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid]-7- β -D-glucopyranosids (Quercetin-3- β -rutosid-7- β -D-glucosid) (**1**) berichtet.

1 wurde erstmals von *Watanabe* und *Wender*³⁾ in den Blüten von *Nicotiana tabacum* L. entdeckt und später auch von *Mabry* und Mitarbb.⁴⁾ in den Blättern und Blüten von *Baptisia alba* sowie von *Sonanini* und *Steinegger*⁵⁾ in den Blättern von *Atropa belladonna* aufgefunden. Die Struktur von **1** wurde in den erwähnten Arbeiten³⁻⁵⁾ durch partielle Hydrolyse mit Säure oder Emulsion und Identifizierung der Abbauprodukte durch Papierchromatographie ermittelt.

Kristallines **1** wurde erstmals von einer von uns⁶⁾ aus den Blättern von *Evonymus lanceifolia* isoliert.



2: R = CH₃CO

3: R = PhCH₂

4: R = H

Rut(Ac)₆ = Hexaacetyl- β -rutosyl

Bei der Synthese von **1** gingen wir von dem leicht zugänglichen und bereits synthetisch hergestellten^{2c,7)} Quercetin-3- β -rutosid (Rutin) aus. Dieses wurde erst in das Decaacetat **2** übergeführt und anschließend nach *Jurds* Verfahren⁸⁾ zur Herstellung von 7-Benzyl-quercetin-tetraacetat aus Quercetin-pentaacetat benzyliert. 7-O-Benzyl-quercetin-3- β -rutosid-nonaacetat (**3**) entstand in guter Ausbeute. Verseifung und saure Hydrolyse von **3** führte zu 7-O-Benzyl-quercetin⁸⁾ als einzigem Produkt. Ein Vergleich der Acetylsignale im NMR-Spektrum von **2** und der Benzylverbindung **3** (s. Abbild.) beweist, daß während der Benzylierung alle Acetylgruppen, bis auf die durch eine Benzylgruppe ersetzte, intakt blieben.

Katalytische Hydrierung von **3** mit Raney-Nickel führte zur Monohydroxyverbindung **4**, Kupplung von **4** mit Acetobromglucose im System Pyridin/Silbercarbonat, anschließende Verseifung und chromatographische Reinigung ergab synthetisches Quercetin-3- β -rutosid-7- β -D-glucosid (Schmp. 238–240°, $[\alpha]_D^{20}$: –44.5°), das mit dem aus *Evonymus lanceifolia* isolierten Glykosid identifiziert wurde.

Eine direkte Kupplung von Rutin mit Acetobromglucose ergab ein Gemisch isomerer Glykoside, aus dem durch Chromatographie **1** isoliert werden konnte⁹⁾.

3) *R. Watanabe* und *S. H. Wender*, Arch. Biochem. Biophysics **112**, 111 (1965).

4) *R. E. Alston*, *H. Rösler*, *K. Naifen* und *T. J. Mabry*, Proc. nat. Acad. Sci. USA **54**, 1458 (1965).

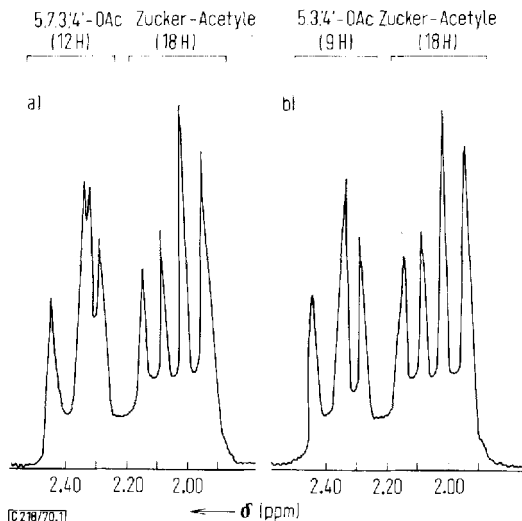
5) *D. Sonanini* und *E. Steinegger*, Pharmac. Acta Helvetiae **41**, 670 (1966).

6) *V. Olechnowicz-Stepien*, Dissertat. pharmac. pharmacol. [Krakow], im Druck.

7) *G. J. Samokhvalov*, *M. K. Shakhova* und *N. A. Preobrazhenskii*, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **123**, 305 (1958), C. A. **53**, 7160a (1959).

8) *L. Jurd*, J. org. Chemistry **27**, 1294 (1962).

9) *V. Olechnowicz-Stepien* und *E. Malcher*, unveröffentlicht.



Acetylsignale im NMR-Spektrum (100 MHz in CDCl_3) von a) Rutin-decaacetat (**2**) und b) 7-O-Benzyl-quercetin-3-β-rutinosid-nonaacetat (**3**)

Für die Aufnahme der NMR-Spektren sind wir Herrn Prof. W. D. Ollis (Sheffield), für die Ermittlung der Drehwerte Herrn Professor H. Wagner (München) zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche¹⁰⁾

3-Hydroxy-5,7,3',4'-tetraacetoxy-flavon-3-β-[6-O-α-L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid-hexaacetat], *Rutin-decaacetat* (**2**)¹¹⁾: Zu einer Lösung von 10 g *Rutin* in 66 ccm trockenem *Pyridin* wurden allmählich 66 ccm *Acetanhydrid* zugetropft. Nach zwei Tagen wurde die Lösung unter kräftigem Rühren tropfenweise zu 1 l Eiswasser zugegeben. Man filtrierte den farblosen Niederschlag ab, wusch gründlich mit Wasser nach und trocknete an der Luft, Ausb. 15 g. *Rutin-decaacetat* ist ein amorphes Pulver, das um 130° unscharf schmilzt. FeCl_3 -Reaktion negativ. $[\alpha]_D^{20}$: -63.4° ($c = 2.1$, CHCl_3).

NMR: $\delta = 1.07$ (d, $J = 6$ Hz, Rhamnose- CH_3), 1.94, 2.01, 2.14 (18 H, Zucker-OAc), 2.28, 2.31, 2.33 und 2.44 (12 H, 5,7,3',4'-OAc), 3.20–3.90 und 4.50–5.50 (m, 4 H bzw. 8 H, Zucker-Protonen), 6.83 (d, $J = 2$ Hz, 6-H), 7.22–7.42 (m, 2 H, 5',8-H) und 7.82–8.06 ppm (m, 2 H, 2',6'-H).

3-Hydroxy-7-benzyloxy-5,3',4'-triacetoxy-flavon-3-β-[6-O-α-L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid-hexaacetat], *7-O-Benzyl-quercetin-3-β-rutinosid-nonaacetat* (**3**): 10.2 g *Rutin-decaacetat* (**2**) wurden am Magnetrührer 24 Std. mit 0.5 g Natriumjodid, 8.4 g Kaliumcarbonat und 3.4 ccm *Benzylchlorid* in 100 ccm Aceton unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren der an-

¹⁰⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian HA-100 Spektrometer bei 100 MHz in CDCl_3 , Tetramethylsilan als innerer Standard, aufgenommen. Die UV-Spektren wurden mit einem Unicam-SP-700 Instrument in Methanol ermittelt.

¹¹⁾ *Rutin-decaacetat* wurde in der Literatur schon mehrmals erwähnt¹²⁾, seine Herstellung wurde bisher jedoch noch nicht beschrieben.

¹²⁾ ^{12a)} L. Bauer, A. J. Birch und W. E. Hillis, Chem. and Ind. **1954**, 433; ^{12b)} M. Furuya und A. W. Galston, Phytochemistry **4**, 285 (1965); ^{12c)} R. Bognar, I. Farkas Szabó, I. Farkas und H. Gross, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **5**, 241 (1967).

organischen Salze engte man die Lösung i. Vak. ein, löste den Rückstand in 20 ccm Chloroform und tropfte die Chloroformlösung unter kräftigem Rühren in 200 ccm Hexan ein, worauf das Produkt als farbloses amorphes Pulver ausfiel. Chromatographie an einer Kieselgelsäule (150 g) mit Benzol/Methanol (1 : 1) ergab 6.0 g reines 7-O-Benzyl-rutin-nonaacetat. $[\alpha]_D^{20}$: -55.8° ($c = 2.3$, CHCl_3).

NMR: $\delta = 1.03$ (d, $J = 6$ Hz, Rhamnose- CH_3), 1.92, 2.00, 2.06 und 2.12 (18 H, Zucker-OAc), 2.26, 2.32, 2.41 (9 H, 5,3',4'-OAc), 3.12–3.80 (m, 4 H), 4.50 (s, 1 H) und 4.80–5.50 (m, 7 H, Zucker-Protonen), 5.12 (s, Benzyl- CH_2), 6.65 (d, $J = 2$ Hz, 6-H), 5.89 (d, $J = 2$ Hz, 8-H), 7.20–7.40 (m, 5'-H), 7.28 (s, C_6H_5) 7.84–7.98 ppm (m, 2H 2',6'-H).

$\text{C}_{52}\text{H}_{54}\text{O}_{25}$ (1079.0) Ber. C 57.88 H 5.04 Gef. C 58.18 H 5.15

Eine Probe von **3** wurde mit Natriummethylat verseift, die Lösung mit 10proz. Salzsäure angesäuert und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Abdampfen des Methanols hinterließ 7-O-Benzyl-quercetin vom Schmp. 250° (Lit. ⁷⁾: 253°).

3,7-Dihydroxy-5,3',4'-triacetoxy-flavon-3- β -[6-O- α -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid-hexaacetat] (**4**): Eine Lösung von 10.8 g **3** wurde in 100 ccm Methanol mit 15 g Raney-Nickel bis zur Aufnahme von 240 ccm Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators dampfte man die Lösung ein und erhielt 9.8 g **4** als ein hellgelbes amorphes Pulver, $[\alpha]_D^{20}$: -66.3° ($c = 2.1$, CHCl_3).

NMR: Keine Signale für PhCH_2 , $\delta = 6.47$ (d, $J = 2$ Hz, 6-H), 6.69 (d, $J = 2$ Hz, 8-H). Die anderen Signale sind identisch mit denen von **3**.

$\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{O}_{25}$ (988.9) Ber. C 54.66 H 4.88 Gef. C 54.22 H 5.17

3,5,7,3',4'-Pentahydroxy-flavon-3- β -[6-O- α -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid]-7- β -D-glucopyranosid, Quercetin-3- β -rutosid-7- β -D-glucosid (**1**): Eine Lösung von 8.6 g **4** in 20 ccm absol. Pyridin wurde mit 1.9 g Silbercarbonat und 3.5 g Acetobromglucose versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Verdünnen mit 50 ccm Chloroform zentrifugierte man die Silbersalze ab und schüttelte die Lösung mehrmals mit eiskalter 5proz. Salzsäure aus.

Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand an einer Säule von Kieselgel (100 g, Korngröße 0.2–0.5 mm, Benzol/Aceton 5 : 1) vorgereinigt. Die Glykosidfraktionen (5.2 g) wurden mit Pyridin/Acetanhydrid nachacetyliert und das Produkt (4.5 g) nochmals auf Kieselgel (100 g, Korngröße 0.05–0.20, Benzol/Aceton 12 : 1) chromatographiert. Als Vorlauf erhielt man Zuckeracetate und Rutin-acetat, die Mittelfraktion (2.45 g) war ein Gemisch von Quercetin-3- β -rutosid-7- β -D-glucosid-tridecaacetat und partiell acetylierten Derivaten von **1**. Das Glykosidgemisch wurde in 10 ccm Methanol solange mit *n* Natriummethylat versetzt, bis das Natriumsalz von **1** als gelber Niederschlag (1.1 g) ausfiel. Dieser wurde abgesaugt, in wenig Methanol suspendiert und mit Essigsäure versetzt, worauf eine homogene hellgelbe Lösung entstand, aus der sich **1** bald in Spießeln ausschied. Das rohe Glykosid (590 mg, Schmp. $198-200^\circ$) kristallisierte man mehrmals aus wäßr. Methanol um. Hellgelbe Nadeln, Schmp. $238-240^\circ$ (Zers.) (Schmp. des aus *Evonymus lanceifolia* isolierten Glykosids $229-233^\circ$ (Zers.)). Synthetisches und natürliches Glykosid zeigten auf Celluloseplatten in mehreren Lösungsmittelsystemen (BuOH/AcOH/ H_2O 4 : 1 : 5, AcOH/Wasser 15 : 85, Äthylacetat/Ameisensäure/Wasser 10 : 2 : 3) die gleichen R_F -Werte. $[\alpha]_D^{25}$: -44.5° (H_2O , $c = 0.51$). Wasserbestimmung nach Karl Fischer ergab einen Kristallwassergehalt von 3 Mol.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (log ϵ): 255 (4.41) und 367 nm (4.24); $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}/\text{NaOAc}}$ (log ϵ): 262 (4.43) und 417 nm (4.27); $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}/\text{HBO}_3}$ (log ϵ): 259 (4.52) und 382 nm (4.33).

Naturprodukt: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 257 und 363 nm; $\lambda_{\max}^{\text{EtOH/NaOAc}}$: 263 und 418 nm; $\lambda_{\max}^{\text{EtOH/HBO}_3}$: 257 und 386 nm.

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_{21} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ (826.7) Ber. C 47.94 H 5.61 $3 \text{H}_2\text{O}$ 6.54 Gef. C 47.45 H 5.33 H_2O 6.7

3,7-Dihydroxy-5,3',4'-triacetoxy-flavon-3- β -[6-O- α -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid-heptaacetat]-7- β -D-glucopyranosid-tetraacetat, *Quercetin-3- β -rutinosid-7- β -D-glucosid-tridecaacetat*: 146 mg **1** wurden mit 1 ccm *Acetanhydrid* und 0.2 ccm *Pyridin* 2 Tage stehengelassen. Nach Verdünnen mit Wasser fiel das Produkt (202 mg) als farbloses amorphes Pulver aus, das von 120–156° unscharf schmolz, $[\alpha]_D^{20}$: -62.3° ($c = 1.9$, CHCl_3).

$\text{C}_{59}\text{H}_{66}\text{O}_{34}$ (1319.2) Ber. C 53.72 H 5.04 Gef. C 53.35 H 4.95

[218/70]