

Gerold Aurnhammer, Hildebert Wagner, Ludwig Hörhammer und  
Lorand Farkas

## Erste Synthese eines Flavanontriglykosides, des 4'- $\beta$ -D-Glucosyl-7- $\beta$ -rutinosyl-naringenins

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München und der Alkaloid-Forschungsgruppe der Ungarischen Akademie der Wissenschaften Budapest

(Eingegangen am 27. Dezember 1969)



Die Struktur des von Mizelle und Mitarbb. aus *Citrus paradisi* Macf. isolierten 4'- $\beta$ -D-Glucosyl-7- $\beta$ -rutinosyl-naringenins (**1a**) wurde durch Synthese bestätigt. Ausgehend von synthetischem 7- $\beta$ -Hexaacylrutinosyl-naringenin (**2c**) wurde durch Kupplung mit  $\alpha$ -Acetobromglucose nach *Koenigs-Knorr* das Flavanontriglykosid dargestellt.

### First synthesis of a Flavanone-triglycoside, the 4'- $\beta$ -D-Glucosyl-7- $\beta$ -rutinosyl-naringenin

The structure of the 4'- $\beta$ -D-glucosyl-7- $\beta$ -rutinosyl-naringenin (**1a**), isolated by Mizelle et al. from the segments of *Citrus paradisi* Macf., was confirmed by synthesis. Synthetic 7- $\beta$ -hexaacylrutinosyl-naringenin (**2c**) was subjected to a *Koenigs-Knorr*-reaction to yield the flavanonedecaacetate. Deacetylation gave the flavanone-triglycoside.



Aus der Grapefruit, *Citrus paradisi* Macf., Sorte „Texas Ruby Red“ wurden kürzlich von Mizelle und Mitarbb.<sup>1)</sup> neben Naringin und dem damit isomeren Naringenin-7- $\beta$ -rutinosid (Narirutin) (**2a**) zwei neue Glykoside isoliert, bei denen es sich um die ersten bisher in der Literatur beschriebenen Flavanontriglykoside handelt. Die beiden Glykoside sind isomere Rhamnoglucoside des 5.7.4'-Trihydroxy-flavanons (Naringenin) (**2b**) und besitzen die Strukturen 5.7.4'-Trihydroxy-flavanon-7- $\beta$ -[2-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid]-4'- $\beta$ -D-glucopyranosid (Naringin-4'-glucosid) und 5.7.4'-Trihydroxy-flavanon-7- $\beta$ -[6-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-D-glucopyranosid]-4'- $\beta$ -D-glucopyranosid (Narirutin-4'-glucosid) (**1a**). Das zweite Glykosid wurde auch in *Citrus sinensis* (L.) Osbeck, *Citrus karna* Raf., *Citrus excelsa* Wester sowie in einigen Citrushybriden, z. B. *Citrus paradisi* und *Citrus trifoliata*<sup>2)</sup> nachgewiesen.

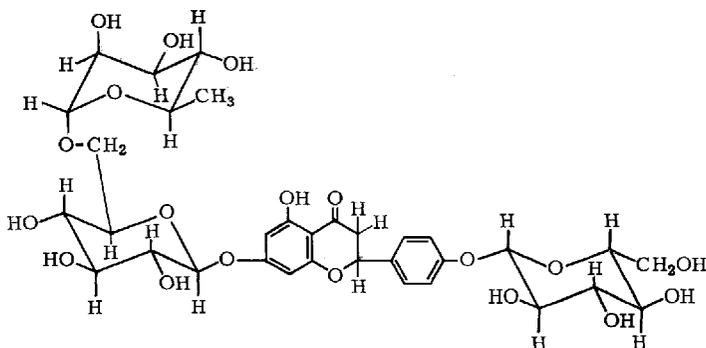
Im Rahmen unserer Synthesearbeiten über Flavan-4'-glykoside<sup>3)</sup> gelang uns nun der Strukturbeweis für **1a** durch Synthese. Wir gingen aus von 7- $\beta$ -Hexaacylrutinosyl-naringenin (**2c**), über dessen Synthese wir kürzlich berichtet hatten<sup>4)</sup>, und setzten mit  $\alpha$ -Acetobromglucose in Chinolin und mit Silbercarbonat als Katalysator

1) J. Mizelle, W. Dunlap und S. Wender, *Phytochemistry* **6**, 1305 (1967).

2) R. Albach und G. Redman, *Phytochemistry* **8**, 127 (1969).

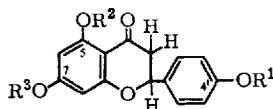
3) L. Farkas, A. Wolfner, M. Nógrádi, H. Wagner und L. Hörhammer, *Chem. Ber.* **101**, 1630 (1958).

4) H. Wagner, G. Aurnhammer, L. Hörhammer und L. Farkas, *Chem. Ber.* **102**, 2089 (1969).



**1a.** 4'- $\beta$ -D-Glucosyl-7- $\beta$ -rutinosyl-naringenin (Narirutin-4'-glucosid)

nach *Koenigs-Knorr* um. Um die reaktionsträge OH-Gruppe in 4'-Stellung des Flavanons zu glykosidieren, wurde der Halogenzucker in 2–3 molarem Überschuß zugegeben.



|           | R <sup>1</sup>                 | R <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup>                 |
|-----------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| <b>2a</b> | H                              | H                  | $\beta$ -Rutinosyl             |
| <b>2b</b> | H                              | H                  | H                              |
| <b>2c</b> | H                              | H                  | Hexaacetyl- $\beta$ -rutinosyl |
| <b>1b</b> | Tetraacetyl- $\beta$ -glucosyl | CH <sub>3</sub> CO | Hexaacetyl- $\beta$ -rutinosyl |

Verseifung des Reaktionsproduktes mit Natriummethylat führte zu einem Gemisch verschiedener Glykoside. Im Dünnschichtchromatogramm waren neben **2a** und dem erwarteten Triglykosid **1a** noch zwei unter UV-Licht blau fluoreszierende Substanzen erkennbar sowie einige Produkte mit typischer, im Tageslicht gelber, unter UV-Licht dunkelgrauer Farbe, die für das Vorliegen von Chalkonglykosiden sprachen. Die blau fluoreszierenden Flecken deuteten auf das Vorliegen von in 5-Stellung glucosidierten Naringeninderivaten. Eine säulenchromatographische Auftrennung des Gemisches war nicht erfolgversprechend.

Wie Modellversuche mit reinem **2c** anzeigten, war die Bildung des **1a** entsprechenden Chalkons eine sekundäre, während des Entacetylierens mit Natriummethylat erfolgte Reaktion. Um zu den gewünschten Flavanonglykosiden zu isomerisieren, versuchten wir daher eine Cyclisierung der im Reaktionsgemisch vorliegenden Chalkonglykoside mit wäßrigem Pyridin. Die **2a** und **1a** entsprechenden Chalkone wurden in kurzer Zeit quantitativ cyclisiert, während ein hydrophileres Chalkonglykosid unverändert erhalten blieb.

Um die vermuteten Naringenin-5-glykoside auszuschalten, wurde das Glykosidgemisch nach erfolgter Cyclisierung mit 0.1proz. Salzsäure 50 Min. erwärmt, um

eine selektive Hydrolyse der 5-Glykoside zu erreichen. Von einigen Flavon-5-glykosiden, Cephalotaxosid<sup>5)</sup>, Luteolin-5-glycosid<sup>6)</sup> und Naringenin-5-glykosid-Derivaten<sup>7)</sup> ist bekannt, daß sie sehr säurelabil sind. In unserem Hydrolysat war nach Neutralisation chromatographisch keine im UV-Licht blau fluoreszierende Verbindung, jedoch **2a**, **1a** und das oben erwähnte Chalkonglykosid nachweisbar. Die Isolierung von **1a** gelang in 25proz. Ausbeute durch Chromatographie der neutralisierten Lösung über eine Polyamidsäule mit Wasser als Elutionsmittel.

**1a** ist eine geschmacklose, sehr gut wasserlösliche, amorphe, blaßgelbe Substanz vom Schmelzbereich 189–200°. Die Identität von Natur- und Syntheseprodukt wurde durch gleiche physikalische Eigenschaften, chromatographisches Verhalten und IR-Spektren festgestellt.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemie* danken wir für Sachbeihilfen. Herrn Prof. S. Wender danken wir für die Übersendung eines IR-Spektrums des authentischen Triglykosides.

### Beschreibung der Versuche<sup>8)</sup>

*Synthet.* Narirutin-4'-glucosid, 5,7,4'-Trihydroxy-flavanon-7- $\beta$ -[6-O-(6-desoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosid]-4'- $\beta$ -D-glucopyranosid, 4'- $\beta$ -D-Glucosyl-7- $\beta$ -rutinosyl-naringenin (**1a**): 0.44 g **2c**<sup>4)</sup> wurden mit 0.40 g  $\alpha$ -Acetobromglucose in 4 ccm frisch dest. Chinolin unter Zusatz von 0.30 g Silbercarbonat und 1 g Drierite 22 Stdn. unter Lichtabschluß bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Verdünnen mit 10 ccm Chloroform wurde zentrifugiert, die Lösung i. Vak. eingeeengt und mit 50 ccm 0.7proz. Natriummethylat-Lösung im Eisbad 1 Stde. verseift. Nach Neutralisation mit Eisessig und Verdünnen mit Wasser wurde das Methanol abgedampft, die wäbr. Lösung zur Entfernung des Chinolins mit Äther mehrmals ausgeschüttelt und anschließend mit 25 ccm Pyridin/Wasser (1 : 2) versetzt. Durch Erwärmen der Lösung wurde die Cyclisierung der Chalkone beschleunigt. Anschließend wurde die Lösung mit dem gleichen Vol. 0.2proz. Salzsäure versetzt und 50 Min. bei etwa 65° hydrolysiert. Mit verd. Ammoniak wurde daraufhin neutralisiert. Nach dreimaligem Ausschütteln der wäbr. Lösung mit je 50 ccm Äthylacetat wurde die Unterphase i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Die größere Mengen **2a** enthaltende Oberphase wurde verworfen. Auf einer Polyamidsäule (6  $\times$  40 cm) wurde der in wenig Wasser gelöste Trockenrückstand mit Wasser als Elutionsmittel chromatographiert. Die ersten flavanonpositiven Fraktionen enthielten reines **1a**, das in Wasser und Methanol gut löslich, in heißem absol. Äthanol löslich, in Chloroform und Äther unlöslich ist. Es wurde weiter gereinigt durch Lösen in absol. Äthanol und Ausfällen durch Chloroformzusatz. Das blaßgelbe amorphe Pulver weist einen Schmelzbereich von 189–200° auf. Ausb. 95.6 mg (24.4%).

C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>O<sub>19</sub> · H<sub>2</sub>O (760.7) Ber. C 52.1 H 5.8 Gef. C 51.6 H 5.3

$[\alpha]_D^{25}$ : –62.6° ( $c = 0.92$ , in Pyridin).

UV (Methanol p. a.):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 283 (4.23); Inflex. 330 nm (3.59).

<sup>5)</sup> V. Plouvier, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. D **263**, 1529 (1966).

<sup>6)</sup> J. Harborne, Phytochemistry **6**, 1569 (1967).

<sup>7)</sup> H. Pacheco, A. Grouiller und A. Hourfar, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **259**, 402 (1964); H. Pacheco und A. Grouiller, Bull. Soc. chim. France **1965**, 2937.

<sup>8)</sup> Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Das NMR-Spektrum wurde mit dem Varian A 60 aufgenommen.

7,4'-Dihydroxy-5-acetoxy-flavanon-7-(6-O-(6-desoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosidhexaacetat)-4'- $\beta$ -D-glucopyranosidtetraacetat, Narirutin-4'-glucosid-undecaacetat (**1b**): 50 mg **1a** wurden mit 1 ccm Pyridin und 1 ccm Acetanhydrid acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Wir erhielten aus absol. Äthanol 73.5 mg reines, amorphes Undecaacetat **1b** vom Schmp. 125° (Ausb. 92%).

C<sub>55</sub>H<sub>64</sub>O<sub>30</sub> (1205.1) Ber. C 54.82 H 5.35 11 CH<sub>3</sub>CO 39.25

Gef. C 54.35 H 5.29 CH<sub>3</sub>CO 39.3

$[\alpha]_D^{25}$ : -34.6° (c = 1.3, in Chloroform).

NMR (CDCl<sub>3</sub>, int. TMS): Acetylgruppen:  $\delta$  = 1.9–2.25 (30 H); 2.37 (3 H); Aglykon: 3-H: 2.75–3.0 (2H); 2-H: 5.55; 6-H: 6.4 (d,  $J$  = 2.5 Hz); 8-H: 6.63 (d,  $J$  = 2.5 Hz); 3'-H, 5'-H: 7.0–7.2; 2'-H, 6'-H: 7.4 (d,  $J$  = 9 Hz). Zuckerprotonen: Rhamnose-6-H: 1.22 (d,  $J$  = 6 Hz); Glucose-5.6.6-H, Rhamnose-5-H und Glucose-5'.6'.6'-H: 3.6–4.0 (7 H); Glucose-1.2.3.4-H, Rhamnose-2.3.4-H und Glucose-1'.2'.3'.4'-H: 5.0–5.3 (11 H); Rhamnose-1-H: 4.7 (d,  $J$  = 1 Hz).

[476/69]