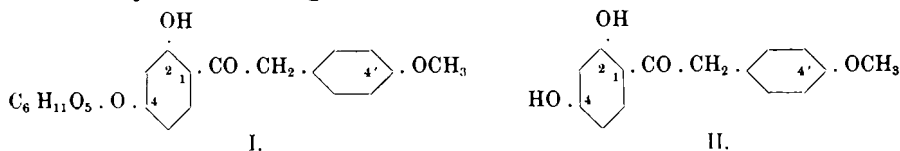


81. Géza Zemplén, Lóránd Farkas und Andor Bien: Synthese des Ononins.

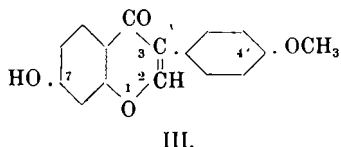
[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Universität Budapest.]

(Eingegangen am 22. Mai 1944.)

Aus der Wurzel der dornigen Hauhechel (*Ononis spinosa* L.) isolierte Hlasiwetz¹⁾ ein Glucosid, das er Ononin nannte. Hemmelmayr²⁾ setzte diese Untersuchungen rund 50 Jahre später fort und wies bei der Spaltung des Glucosids mit Säuren als Aglykon das Formonetin und als Umwandlungsprodukt des Ononins bei der Einwirkung von Barytwasser neben Ameisensäure das Sekundärglucosid Onospin nach. Als Zuckerkomponente konnte *d*-Glucose gefunden werden. Die Konstitution des Aglykons, des Sekundärglucosids sowie des Ononins selbst verdanken wir den schönen Untersuchungen von Wessely und Mitarbeitern³⁾. Sie konnten zeigen, daß Onospin (I) ein Ketonglucosid ist mit dem Aglykon [2,4-Dioxy-phenyl]-[4'-methoxy-benzyl]-keton (II); der Glucoserest sitzt am Hydroxyl 4. Als Beweis wurde dieses Keton II synthetisch hergestellt.



Für Formonetin konnten sie die Struktur eines 7-Oxy-4'-methoxyisoflavons (III) festlegen. Letzteres ergibt bei der Barytspaltung neben Ameisensäure das Keton II. Aus diesen Ergebnissen folgte für Ononin die Konstitution IV,



IV = III mit dem Glucoserest bei 7. V = III, bei 4' OH statt OCH₃.

VI = IV, bei 4' H statt OCH₃.

also eines methylierten Daidzins (V). Dieses Glucosid wurde von Walz⁴⁾ aus Sojabohnen isoliert. Sein methyliertes Derivat erwies sich mit Ononin identisch.

Nach diesen sorgfältigen Vorarbeiten von Wessely konnten wir hoffen, die vollständige Synthese des Ononins ausführen zu können. Als Modellversuch stellten wir das Glucosid des 7-Oxy-isoflavons (VI) dar. Das Aglykon wurde nach Angaben indischer Forscher⁵⁾ durch Kon-

1) Journ. prakt. Chem. [1] 65, 419 [1855].

2) Monatsh. Chem. 23, 133 [1902]; 24, 132 [1903]; 25, 555 [1904]; B. 33, 3538 [1900].

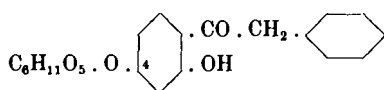
3) Wessely u. Lechner. Monatsh. Chem. 57, 395 [1931]; Wessely, Lechner u. Dinjaski, Monatsh. Chem. 63, 201 [1933].

4) A. 489, 118 [1931].

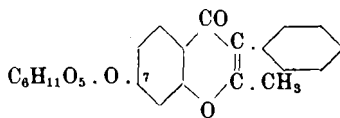
5) Mahal, Rai u. Venkataraman. Journ. chem. Soc. London 1934, 1120.

densation von [2-Oxy-4-benzyl-oxy-phenyl]-benzyl-ke-ton und Ameisensäureester in Gegenwart von Natrium erhalten und seine Umwandlung in das Glucosid konnte durch Kupplung mit Acetobromglucose in Aceton und wäßriger Kalilauge ausgeführt werden. Die zunächst erhaltene Tetraacetylverbindung wurde mit kaltem Barytwasser zum freien Glucosid VI verseift. Dieses spaltet mit heißen Alkalien Ameisensäure ab unter Bildung des Glucosids VII. Längeres Kochen mit Lauge spaltet die Glucose ebenfalls ab unter Bildung des Ketons VIII, [2,4-Dioxy-phenyl]-benzyl-ke-ton. Das Ketonglucosid VII wurde synthetisch aus dem Keton VIII⁶⁾ und Acetobromglucose in Aceton und wäßriger Lauge dargestellt, wobei als Zwischenprodukt wiederum die Tetraacetylverbindung entstand.

Die Acetylierung des Ketonglucosids VII mit Essigsäureanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur oder mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf dem Wasserbad ergab nur ölige Produkte. Längeres Kochen mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat ergab ein amorphes Pulver, das bei der Verseifung mit verdünntem Alkali das 7-Oxy-2-methyl-isoflavon-glucosid (IX) ergab. Die saure Hydrolyse des letzteren führte neben Glucose zu 7-Oxy-2-methyl-isoflavon (X), das von Baker und Robinson⁷⁾ vor 20 Jahren dargestellt worden ist. Nach den Angaben dieser Autoren bereiteten wir das Aglykon aus [2,4-Dioxy-phenyl]-benzyl-ke-ton, Essigsäureanhydrid und Natriumacetat. Die Verbindung ergab mit X keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Aus diesen Umwandlungen des Ketonglucosids VII folgt, daß als Zwischenprodukt seine Pentaacetylverbindung XI auftreten muß.

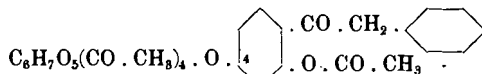


VII.



IX.

VIII = VII ohne Glucoserest. X = IX, bei 7 freies Hydroxyl.



XI.

Das Zwischenprodukt XI konnten wir durch Acetylierung der Tetraacetylverbindung des Glucosids VII durch vollständige Acetylierung beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid ohne Zusatz von Natriumacetat erhalten. Zur weiteren Identifizierung stellten wir das Isoflavonglucosid IX synthetisch durch Kupplung von X und Acetobromglucose in Aceton in Gegenwart von Alkali und nachfolgende Verseifung dar.

Jetzt erst begannen wir die Versuche zur Synthese des Ononins. Die Darstellung des Aglykons erfolgte nach den Angaben von Venkataraman⁸⁾. Der Benzyläther des [2,4-Dioxy-phenyl]-[4'-methoxy-benzyl]-ketons⁹⁾ wurde mit Ameisensäureester in Gegen-

⁶⁾ Chapman u. Stephen, Journ. chem. Soc. London 1923, 404.

⁷⁾ Journ. chem. Soc. London 1925, 1981.

⁸⁾ Mahal, Rai u. Venkataraman, Journ. chem. Soc. London 1934, 1769.

⁹⁾ Baker u. Eastwood, Journ. chem. Soc. London 1929, 2902.

wart von Natrium kondensiert und das erhaltene 4'-Methoxy-7-benzyloxy-isoflavon mit konz. Salzsäure zu Formonetin (III) debenzylisiert.

Das Aglykon konnte in Acetonlösung mit Acetobromglucose in Gegenwart von Alkali mit 40-proz. Ausbeute (ber. für Aglykon) in Tetraacetyl-ononin übergeführt werden, das bei der Verseifung mit verdünnter Natronlauge das Ononin mit sämtlichen in der Literatur beschriebenen Eigenschaften ergab.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

7-Oxy-isoflavon-glucosid-tetraacetat, $C_{29}H_{28}O_{12}$ (568.21): 1 g (1 Mol.) 7-Oxy-isoflavon wird in 10 ccm Aceton unter Eiskühlung mit 3.2 ccm einer 9-proz. Kalilauge versetzt, die in 100 ccm Wasser 9 g KOH enthält. Unter Schütteln werden 2.13 (1.2 Mol.) Acetobromglucose in 10 ccm Aceton langsam zugegeben. Nach 14-stdg. Schütteln wird das Reaktionsgemisch in 300 ccm Wasser gerührt und mit 2 ccm Essigsäure angesäuert. Nach 8 Stdn. wird der etwas klebrige Niederschlag abgesaugt, gewaschen und im Vak. über Schwefelsäure getrocknet. Das Rohprodukt (1.5 g) wird 4-mal mit je 15 ccm Äther ausgekocht. Die Ätherlösung scheidet nach einigen Stunden Kryställchen ab. Diese werden mit dem in Äther schwerlöslichen Rückstand vereinigt und aus 8 ccm Methanol umkrystallisiert. Erhalten 0.3 g Tetraacetylverbindung. Nach mehrmaligem Umlösen aus heißem Methanol erweicht sie ab 154° und schmilzt vollständig bei 156.5° . $[\alpha]_D^{25}$: $-0.17^{\circ} \times 5/0.0572 = -14.8^{\circ}$ in Chloroform.

7-Oxy-isoflavon-glucosid (VI), $C_{21}H_{20}O_8$ (400.15): 0.4 g der Tetraacetylverbindung werden mit 50 ccm kalt gesättigtem Barytwasser 3 Tage auf der Maschine geschüttelt, wobei langsam eine gelbe Lösung entsteht. Sie wird mit Kohlensäure gesättigt und das Filtrat im Vak. verdampft. Der Rückstand wird aus 10 ccm heißem Wasser unter Verwendung von Kohle umkrystallisiert (0.2 g). Nach nochmaligem Umlösen erhält man etwas rosafarbene, lanzenförmige Kryställchen vom Schmp. $178-179^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25}$: $-0.57^{\circ} \times 5/0.0507 = -36.4^{\circ}$ in Pyridin.

Diese Hydrolyse mit 2.5-proz. kochender Salzsäure ergibt nahezu die theoretische Menge 7-Oxy-isoflavon, während die Mutterlauge die erwartete Glucosemenge enthält.

[2.4-Dioxy-phenyl]-benzyl-ke-ton-glucosid-(4) (VII), $C_{20}H_{22}O_8$ (390.17): 0.1 g des obigen Glucosids wird mit 5 ccm 10-proz. Natronlauge einige Minuten gekocht, die gelbe Lösung mit Wasser verdünnt und unter Kühlung mit 5-proz. Schwefelsäure schwach angesäuert. Das ausgeschiedene Ketonglucosid wird aus heißem Methanol umgelöst. Erhalten 0.05 g Kryställchen vom Schmp. $181-182^{\circ}$.

[2.4-Dioxy-phenyl]-benzyl-ke-ton (VIII), $C_{14}H_{12}O_3$ (228.09): 0.15 g 7-Oxy-isoflavon-glucosid werden mit 10 ccm 10-proz. Natronlauge $\frac{3}{4}$ Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt, dann noch 10 Min. stark gekocht, mit 5 ccm Wasser verdünnt und filtriert. Beim Ansäuern mit 5-proz. Schwefelsäure scheidet sich 0.1 g des Ketons aus. Das etwas bräunliche Rohprodukt wird aus verd. Alkohol wiederholt umkrystalli-

siert. Schmp. 113—115°. Mischschmp. mit einem durch Hoesch-Synthese erhaltenen⁶⁾ Präparat (vom Schmp. 115°) 114°.

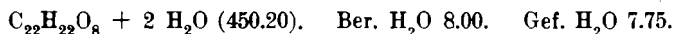
[2,4-Dioxy-phenyl]-benzyl-keton-glucosid-(4)-tetraacetat, $C_{28}H_{30}O_{12}$ (558.23): 1 g (1 Mol.) der Verbindung VIII wird in 2.4 ccm 9-proz. Natronlauge gelöst und unter Eiskühlung eine Lösung von 2.13 g (1.2 Mol.) Acetobromglucose in 26 ccm Aceton in kleinen Anteilen zugesetzt. Die Lösung wird honiggelb mit einer blaßgrünlichen Fluoreszenz. Nach 14 Stdn. wird das Aceton im Vak. verdampft und der ölige Rückstand 3-mal mit je 15 ccm Wasser ausgelaugt. Das Öl wird langsam fest. Es wird aus 20 ccm heißem Methanol krystallisiert erhalten (0.6 g). Nach 2-maligem Umlösen ist der Schmp. 159°. $[\alpha]_D^{25}$: $-0.25^\circ \times 10/0.1028 = -24.3^\circ$ in Chloroform.

Die Verseifung in Methanol mit 3-proz. Natronlauge auf dem Wasserbad ergibt nach dem Ansäuern die Verbindung VII vom Schmp. 182° und $[\alpha]_D^{25}$: -67.1° in Chloroform.

[4-Oxy-2-acetoxy-phenyl]-benzyl-keton-glucosid-(4)-tetraacetat (XI), $C_{30}H_{32}O_{13}$ (600.25): Die vorangehende Verbindung (1 g) wird mit 5 ccm Essigsäureanhydrid 3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht, nach dem Abkühlen in 100 ccm Wasser gegossen und die bräunliche Ausscheidung nach 12 Stdn. abgesaugt. 3-maliges Umlösen aus heißem Methanol ergibt 0.06 g farblose Kryställchen vom Schmp. 134° bis 135° und $[\alpha]_D^{25}$: $-0.52^\circ \times 5/0.0601 = -26.6^\circ$ in Chloroform.

Die Verbindung wird in alkohol. Lösung mit 3-proz. Natronlauge auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Verdünnen mit Wasser und Ansäuern entsteht die Verbindung VII.

7-Oxy-2-methoxy-isoflavon-glucosid (IX): 0.5 g des Keton-glucosids VII werden mit 15 ccm Essigsäureanhydrid und 1.5 g wasserfreiem Natriumacetat 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann in 200 ccm Wasser gegossen. Nach 24 Stdn. wird das ausgeschiedene Rohprodukt abgesaugt, gewaschen, in 10 ccm Methanol gelöst, mit Kohle geklärt, auf dem Wasserbad mit 5 ccm 3-proz. Natronlauge verseift, 20 ccm Wasser zugegeben und unter Eiskühlung angesäuert. Nach 12 Stdn. erscheinen lange, verfilzte, krumme Nadelchen (0.2 g). Nach 2-maligem Umlösen aus heißem Wasser ist der Schmp. 104—114°. Die Verbindung enthält zwei Mol. Krystallwasser, das in der Vakuumpistole bei 100° in 8 Stdn. entweicht. Die trockne Substanz sintert ab 117°, erweicht ab 140° und schmilzt vollständig bei 160°.



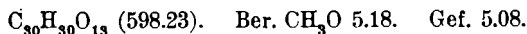
$[\alpha]_D^{27}$: $-0.48^\circ \times 5/0.0598 = -40.1^\circ$ in Pyridin für die wasserhaltige Verbindung.

Dieselbe Verbindung stellten wir synthetisch wie folgt dar: 1 g (1 Mol.) 7-Oxy-2-methyl-isoflavon⁹⁾ wird mit 2.2 ccm 9-proz. Natronlauge versetzt, wobei sich das Natriumsalz ausscheidet. Jetzt werden 1.93 g (1.2 Mol.) Acetobromglucose in 24 ccm Aceton langsam zugegeben und 20 Stdn. geschüttelt, wobei Lösung eintritt. Das Aceton wird jetzt im Vak. verdampft, der Rückstand mit Wasser gewaschen, getrocknet und 3-mal mit Äther ausgekocht. Den Rückstand (0.5 g) konnten wir nicht krystallisiert gewinnen. Deshalb wurde er in Methanollösung mit

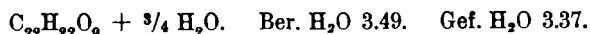
3-proz. Natronlauge auf dem Wasserbad verseift. Nach dem Ansäuern erhält man 0.2 g Rohglucosid, das aus 20 ccm heißem Wasser umgelöst wird. Die Verbindung zeigt sämtliche Eigenschaften der vorher beschriebenen. $[\alpha]_D^{25}$: $-0.40^\circ \times 5/0.0510 = -39.2^\circ$ in Pyridin für die krystallwasserhaltige Verbindung.

7-Oxy-2-methyl-isoflavon (X), $C_{16}H_{12}O_3$ (252.09): Entsteht in nahezu theoretischer Ausbeute bei 3-stdg. Kochen des vorangehenden Glucosids mit 2.5-proz. Salzsäure. Nach 12 Stdn. wird das Aglykon abgesaugt, gewaschen und aus Methanol krystallisiert. Schmp. 240° , der Mischschmelzpunkt mit einem nach Robinson synthetisch dargestellten Präparat zeigt keine Erniedrigung.

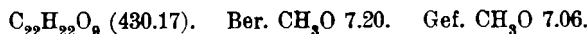
7-Oxy-4'-methoxy-isoflavon-glucosid-tetraacetat, Tetraacetyl-ononin: 0.6 g (1 Mol.) Formonetin (III) werden in 10 ccm Aceton suspendiert, unter Schütteln tropfenweise 2 ccm einer 9-proz. Kalilauge zugegeben, wobei das Formonetin in Lösung geht. Diese wird in kleinen Anteilen mit 1.32 g (1.4 Mol.) Acetobromglucose in 10 ccm Aceton versetzt, dann 14 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Dabei entsteht eine geringe Ausscheidung, die durch Zusatz von 5 ccm Aceton, 2 ccm 9-proz. Kalilauge und 1.32 g (1.4 Mol.) Acetobromglucose in 10 ccm Aceton wiederum verschwindet. Nach 8-stdg. Schütteln wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit 2 ccm Essigsäure angesäuert. Die milchige Suspension setzt nach 12 Stdn. einen flockigen Niederschlag ab. Er wird abgesaugt und im Vak. über Schwefelsäure getrocknet (1.1 g), gut pulverisiert und mit 15 ccm Chloroform durchgearbeitet, dann filtriert, wobei das Aglykon auf dem Filter verbleibt. Die Chloroformlösung hinterläßt beim Verdampfen im Vak. einen Rückstand, der aus 28 ccm warmem Methanol umkrystallisiert wird (0.55 g). Nach 2-maligem Umlösen aus Methanol erhält man Kryställchen, die ab 183° erweichen und bei 184.5° schmelzen. $[\alpha]_D^{25}$: $-0.30^\circ \times 5/0.0545 = -27.5^\circ$ in Chloroform.



7-Oxy-4'-methoxy-isoflavon-glucosid, synthetisches Ononin (IV): 0.3 g des vorangehend beschriebenen Tetraacetats werden in 20 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von 4 ccm 3-proz. Natronlauge 5 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Die gelbe Lösung wird mit 5 ccm warmem Wasser versetzt, dann abgekühlt und mit 2.5-proz. Schwefelsäure unter Kühlung schwach angesäuert. Nach einigen Stunden wird das Ononin abgesaugt (0.2 g) und aus 40-proz. heißem Methanol umkrystallisiert. Es sintert ab 205° und schmilzt bei 214° . Das Krystallwasser entweicht in der Vakuumpistole bei 100° .



Weiteres Trocknen bei 140° verändert die Verbindung nicht mehr. Die citronengelbe Verbindung schmilzt wasserfrei bei 245° .



$[\alpha]_D^{25}$: $-0.25^\circ \times 5/0.0516 = -24.2$ in Pyridin. 3-stdg. Kochen mit 2.5-proz. Salzsäure gibt 60.9% Formonetin (ber. 62.4%), und die Mutterlauge enthält 39.9% Glucose (ber. 41.8%).

[2,4-Dioxy-phenyl] - [4'-methoxy-benzyl] - keton - glucosid-(4), Onospin (I) $C_{21}H_{24}O_9$ (420.18): 0.5 Ononin werden mit 5 ccm 10-proz. Natronlauge 1 Min. gekocht, wobei das Glucosid in Lösung geht. Die gelbe Lösung wird mit 3 ccm Wasser verdünnt und mit 5-proz. Schwefelsäure schwach angesäuert. Das Ketonglucosid krystallisiert bald (0.1 g). Nach 2-maligem Umlösen aus verd. Methanol erhält man Nadelchen vom Schmp. 176°. Der Mischschmelzpunkt mit synthetisch vorbereitetem Onospin zeigt keine Erniedrigung.

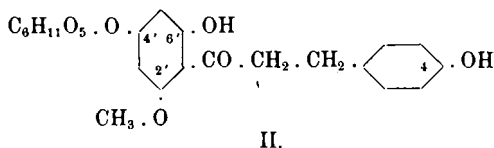
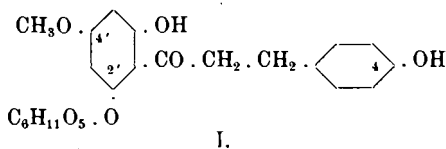
Der Wissenschaftlichen Gesellschaft Széchényi danken wir bestens für die Gewährung von Mitteln.

82. Géza Zemplén, László Mester und Éva Kardos: Synthese des Isoasebotins und des Sakuranetin-glucosids-(4).

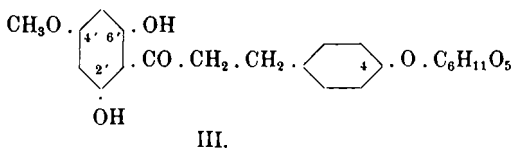
[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Universität Budapest.]

(Eingegangen am 26. Mai 1944.)

Unlängst konnten wir die Synthese des natürlichen Asebotins¹⁾ (I) und des Para-asebotins²⁾ (II) ausführen.



Um einen Repräsentanten der Phlorrhizinreihe, der den Zuckerrest in Stellung 4 trägt, kennen zu lernen, haben wir das Asebogenin-glucosid-(4) (III) dargestellt, dem wir den Namen Isoasebotin geben. Wir stellten nach Reichel³⁾ *p*-Oxy-benzaldehyd-glucosid



dar und versuchten es zunächst mit *p*-Methyl-phloracetophenon in alkalischer Lösung zu dem Chalkon zu kondensieren, jedoch ohne Erfolg, da *p*-Methyl-phloracetophenon sowie Phloracetophenon selbst nach A. Sonns⁴⁾ sowie nach unseren Erfahrungen mit aromatischen

¹⁾ G. Zemplén u. L. Mester, B. 75, 1298 [1942].

²⁾ G. Zemplén, R. Bognár u. K. Thiele, B. 77, 446 [1944].

³⁾ A. 553, 98 [1942].

⁴⁾ B. 52, 255 [1919]; 58, 1691 [1925].