

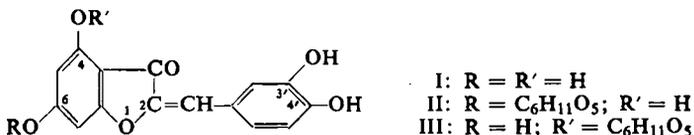
## LORAND FARKAS, LÁSZLÓ PALLOS und GYÖRGY HIDASI

## Synthese des Cernuosids und Aureusidins\*)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest  
(Eingegangen am 9. Februar 1961)

Das Cumaranon-Derivat IV liefert mit Acetobromglucose das entsprechende 4- $\beta$ -D-Glucosid VI. Dieses wird mit Protocatechualdehyd in Acetanhydrid umgesetzt. Nach der Wiederabspaltung der in das Kondensationsprodukt eingetretenen Acetylgruppen erhält man den gelben Pflanzenfarbstoff Cernuosid (III), der in den Blüten von *Oxalis cernua* Thumb vorkommt.

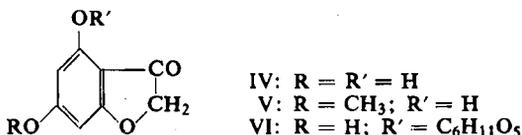
Der orangegelbe Pflanzenfarbstoff Aureusidin wurde als Glucosid (Aureusin) erstmalig durch M. K. SEIKEL und T. A. GEISSMAN<sup>1)</sup> aus einer gelben Variation des Löwenmauls (*Antirrhinum majus* L.) isoliert und als 4.6.3'.4'-Tetrahydroxy-auron (I)



erkannt. Spätere Untersuchungen<sup>2)</sup> zeigten, daß das Aureusin (II) das 6- $\beta$ -D-Glucosid des Aureusidins ist.

R. LAMONICA und G. B. MARINI-BETTÓLO<sup>3)</sup> isolierten aus den Blütenblättern von *Oxalis cernua* Thumb ein isomeres Aureusidinglucosid, das Cernuosid, das sich als das entsprechende 4- $\beta$ -D-Glucosid (III) erwies<sup>4)</sup>.

Zur Darstellung von I kondensierten wir 4.6-Dihydroxy-cumaranon-(3)<sup>5)</sup> (IV) mit



Protocatechualdehyd in Acetanhydrid zum 4.6.3'.4'-Tetraacetyl-aureusidin, aus dem durch Verseifen Aureusidin (I) erhalten wurde. Sowohl I als auch alle seine Derivate zeigten gute Übereinstimmung mit den nativen Stoffen.

Zur Darstellung der Glucoside des Aureusidins wählten wir den bereits bei der Synthese des Sulphureins<sup>6)</sup> und Palasitrins<sup>7)</sup> beschriebenen Weg.

\*) Teil der Diplomarb. GY. HIDASI, Techn. Univ. Budapest 1960.

1) J. Amer. chem. Soc. **72**, 5725 [1950].

2) T. A. GEISSMAN und J. B. HARBORNE, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4622 [1955].

3) Ann. Chimie **42**, 496 [1952].

4) A. BALLIE und G. B. MARINI-BETTÓLO, Gazz. chim. ital. **85**, 1319 [1955].

5) R. L. SHRINER und F. GROSSER, J. Amer. chem. Soc. **64**, 382 [1942].

6) L. FARKAS, L. PALLOS und Z. PAAL, Chem. Ber. **92**, 2847 [1959].

7) L. FARKAS und L. PALLOS, Chem. Ber. **93**, 1272 [1960].

Das 4.6-Dihydroxy-cumaranon-(3) (IV) wurde in Aceton-Suspension in Gegenwart von wenig Lauge mit Acetobromglucose kondensiert. Aus dem Reaktionsgemisch konnte jedoch bisher nur ein Cumaranonglucosid isoliert werden, dessen Methylierung und saure Hydrolyse zum 4-Hydroxy-6-methoxy-cumaranon-(3)<sup>8)</sup> (V) führte. Das Glucosid muß also 4.6-Dihydroxy-cumaranon-(3)- $\beta$ -D-glucosid-(4) (VI) gewesen sein. Mit Protocatechualdehyd kondensiert, lieferte VI Heptaacetyl-cernuosid, aus dem durch Verseifen nach ZEMPLÉN das Cernuosid selbst (III) erhalten wurde. III enthielt ein Mol. Kristallwasser und war mit dem natürlichen Produkt\*) in jeder Hinsicht identisch.

Durch saure Hydrolyse von III wurde neben Aureusidin (I) ein Mol. Glucose erhalten. Die Versuche zur Darstellung des Aureusins sind im Gange.

Für die Unterstützung dieser Arbeiten sind wir der UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN und der FABRIK CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHER PRODUKTE CHINOIN, für die Durchführung der Mikroanalysen FrI. Dipl.-Chem. I. BATA zu Dank verpflichtet.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE\*\*)

*Synthet. Aureusidin-tetraacetat (4.6-Diacetoxy-2-[3.4-diacetoxy-benzal]-cumaranon-(3))*: 1 g 4.6-Dihydroxy-cumaranon-(3)<sup>5)</sup> und 0.83 g Protocatechualdehyd wurden in 20 ccm Acetanhydrid 4 Stdn. am Rückflußkühler gekocht und sodann in 200 ccm Wasser gegossen. Das Produkt erstarrte nach 48 Stdn. Nach Filtrieren und Trocknen erhielten wir 1.2 g eines gelben Rohprodukts. Gelbliche feine Nadelchen (aus Methanol), Schmp. 186—187°. Der Schmelzpunkt des acetylierten Produktes des natürlichen Aureusidins beträgt 184—185°<sup>11)</sup>. Mit konz. Natriumhydroxyd und konz. Schwefelsäure gibt das Produkt eine orangerote Farb-reaktion.

C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>O<sub>10</sub> (454.4) Ber. C 60.79 H 3.99 4 CH<sub>3</sub>CO 37.80 Gef. C 60.77 H 4.03 CH<sub>3</sub>CO 38.13

*Synthet. Aureusidin (4.6-Dihydroxy-2-[3.4-dihydroxy-benzal]-cumaranon-(3)) (I)*: Die heiße Lösung von 0.36 g Tetraacetyl-aureusidin in 30 ccm Methanol wurde tropfenweise mit 4.5 ccm 3-proz. Natriumhydroxydlösung versetzt, wobei darauf geachtet wurde, daß der pH nicht über 8 stieg. Das Gemisch wurde auf dem Wasserbade weitere 5 Min. gekocht und sein pH nach Abkühlung zuerst mit 10-proz. Schwefelsäure auf 7 und dann mit Eisessig auf 6 eingestellt. Nach Verdampfen zur Trockne wurde der Rückstand in heißem Methanol aufgenommen, mit Aktivkohle entfärbt und heiß bis zur beginnenden Trübung mit warmem Wasser versetzt. Nach Abkühlen und Aufbewahren über Nacht hatten sich 0.2 g einer orangefarbenen kristallinen Substanz ausgeschieden, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser bei 265—270° schmolz. Schmp. des natürlichen Aureusidins: 265—275°<sup>11)</sup>.

Mit Eisen(III)-chlorid gibt das Produkt eine braune, mit konz. Schwefelsäure eine orange, mit konz. Natriumhydroxyd eine orangerote Färbung.

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O (304.2) Ber. C 59.21 H 3.98 H<sub>2</sub>O 5.92 Gef. C 59.84 H 3.52 H<sub>2</sub>O 5.43

*Synthet. Aureusidin-tetramethyläther (4.6-Dimethoxy-2-[3.4-dimethoxy-benzal]-cumaranon-(3))*: 0.15 g I wurden in 30 ccm Aceton mit 3 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 0.6 ccm

<sup>8)</sup> K. J. BALAKRISHNA, N. PRABHAKARA RAO und T. R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A 29, 394 [1949].

<sup>9)</sup> Für die Überlassung einer Probe des natürlichen Produktes möchten wir Herrn G. B. MARINI-BETTÓLO an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

<sup>11)</sup> Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

*Dimethylsulfat* 14 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur Auflösung des Kaliumcarbonats mit Wasser versetzt und das ausgeschiedene methylierte Produkt abfiltriert. Ausb. 0.16 g intensiv gelb gefärbter Substanz. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 172° (Lit.<sup>8)</sup>: 173°).

$C_{19}H_{18}O_6$  (342.5) Ber. C 66.66 H 5.89  $CH_3O$  36.26 Gef. C 66.39 H 5.94  $CH_3O$  36.25

*4-Hydroxy-6-acetoxy-cumaranon-(3)- $\beta$ -D-glucosid-(4)-tetraacetat*: 2 g sorgfältig gereinigtes *4,6-Dihydroxy-cumaranon-(3)*<sup>5)</sup> und 6 g *Acetobromglucose* wurden fein pulverisiert und in 40 ccm Aceton suspendiert. Unter Eiskühlung und dauerndem Schütteln wurde die Suspension mit 7.6 ccm 9-proz. Natriumhydroxyd versetzt und dann bis zur vollkommenen Auflösung geschüttelt; hierzu waren 6 Stdn. notwendig. Nach Stehenlassen über Nacht wurde die homogene orangegelbe Lösung i. Vak. eingedampft, die erhaltene zähe Masse 2–3mal mit Wasser gewaschen, die breiige Substanz dann in absol. Äthanol aufgenommen, entfärbt, filtriert und zur Trockne eingedampft. Nach zweimaligem Eindampfen mit absol. Äthanol wurde die trockene Substanz in einem 1:5-Gemisch aus Natriumacetat + Acetanhydrid acetyliert. In Wasser gegossen schieden sich 1.2 g des rohen Acetats aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhielten wir 0.25 g farbloser mikroskopischer Nadeln, Schmp. 153–154°.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-39.7^\circ$  ( $c = 2.89$ , in absol. Chloroform).

$C_{26}H_{28}O_5$  (580.5) Ber. C 55.79 H 4.86 5  $CH_3CO$  44.49 Gef. C 53.68 H 4.81  $CH_3CO$  44.31

*4,6-Dihydroxy-cumaranon-(3)- $\beta$ -D-glucosid-(4)* (VI): 1 g *Glucosid-pentaacetat* wurden nach ZEMPLÉN in absol. Methanol mit ca. 0.1 n Natriummethylat verseift. Der pH betrug anfangs 8 und änderte sich nach 15 Min. langem Sieden nicht. Der pH wurde nun mit Eisessig auf 6.5 eingestellt, die Lösung i. Vak. bei 30° zur Trockne verdampft, der Rückstand zuerst aus Wasser und dann aus wäbr. Methanol mit Aktivkohle umkristallisiert: Strahlenförmig angeordnete mikroskopische Nadeln, Schmp. 196–197°. Die  $FeCl_3$ -Reaktion ist negativ.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-47.1^\circ$  ( $c = 0.87$ , in absol. Äthanol).

$C_{14}H_{16}O_9$  (328.3) Ber. C 51.22 H 4.91 Gef. C 51.55 H 4.81

*Hydrolyse des 4,6-Dihydroxy-cumaranon-4-glucosids*: 0.0635 g VI wurden in einem Gemisch aus 9 ccm Wasser und 1 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. gekocht. Nach Abkühlung schied sich das rötlich gefärbte Aglucon aus, dieses wurde filtriert, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.032 g (88% d. Th.), Schmp. 250° (Lit.<sup>5)</sup>: 255–260°. Der Misch-Schmp. mit dem natürlichen *Aureusidin* war ohne Depression. Das Filtrat enthielt 0.031 g Glucose (nach dem Drehvermögen theoret.: 0.033 g).

*6-Methoxy-4-hydroxy-cumaranon-(3)* (V): 0.1 g VI wurden in Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat mit *Dimethylsulfat* in Aceton 6 Stdn. methyliert. Das ausgeschiedene Produkt wurde mit verd. Salzsäure hydrolysiert und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 146–147° (Lit.<sup>8)</sup>: 147–148°. Der Misch-Schmp. mit synthet. V<sup>8)</sup> war ohne Depression.

$C_9H_8O_4$  (180.2) Ber.  $CH_3O$  17.22 Gef.  $CH_3O$  16.85

*Synthet. Cernuosid-heptaacetat (6-Acetoxy-4-hydroxy-2-[3,4-diacetoxy-benzal]-cumaranon-(3)- $\beta$ -D-glucosid-(4)-tetraacetat)*: 0.2 g VI und 0.083 g *Protocatechualdehyd* wurden in 10 ccm *Acetanhydrid* am Rückflußkühler 4 Stdn. gekocht und das Reaktionsgemisch dann in 100 ccm Wasser gegossen. Nach intensivem Schütteln und wiederholtem Austausch des Wassers erstarrte das Produkt nach 1 Tag. Es wurde abfiltriert, einige Male mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.31 g gelbes Rohprodukt. Kurze blaßgelbe Stäbchen (aus Methanol), Schmp. 169–170° (Lit.<sup>9)</sup>: 169–170°.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-28^\circ$  ( $c = 0.5$ , in absol. Äthanol).

$C_{35}H_{34}O_{18}$  (742.6) Ber. C 56.60 H 4.61 Gef. C 56.50 H 4.52

<sup>9)</sup> A. BALLIO, S. DITTRICH und G. B. MARINI-BETTÓLO, Gazz. chim. ital. 83, 224 [1953].

*Synthes. Cernuosid. 4.6-Dihydroxy-2-[3'.4'-dihydroxy-benzal]-cumaranon-(3)- $\beta$ -D-glucosid-(4) (III):* 0.062 g *Heptaacetyl-cernuosid* wurden mit Natriummethylat in absol. Methanol bei pH 8 nach ZEMPLÉN verseift. Nach der Verseifung wurde der pH mit Eisessig auf 6.5 eingestellt und die Lösung zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthanol aufgenommen, entfärbt, filtriert und das Filtrat mit so viel Wasser vermischt, daß die Alkohol-Konzentration 30% betrug. Nach Aufbewahren über Nacht schied sich eine chromgelbe mikrokristalline Substanz aus, Schmp. 262–263° (Lit.<sup>3)</sup>: 250–258°). Die Substanz zeigte mit dem natürlichen Produkt keine Schmelzpunktsdepression.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-14.0^\circ$  ( $c = 0.71$ , in absol. Äthanol).

$C_{21}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$  (450.4) Ber. C 53.85 H 5.15  $H_2O$  3.84 Gef. C 53.92 H 4.85  $H_2O$  3.65

*Hydrolyse des Cernuosids:* 0.05 g III wurden mit 9 ccm Wasser und 1 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. gekocht, wobei sich das Aglucon ausschied. Nach Filtrieren und Trocknen betrug die Ausbeute 0.0274 g (theoret.: 0.0308 g). Schmp. 256° (Lit.<sup>1)</sup>: 255–260°). Das Filtrat wurde auf 15 ccm ergänzt, aus dem Drehvermögen ergab sich für den Glucosegehalt 0.0171 g (theoret.: 0.0192 g).

Zur weiteren Charakterisierung wurden die UV-Spektren mit einem Beckman-Spektrophotometer DU in 0.0001 *m* alkohol. Lösung aufgenommen. Die gefundenen Maxima und Minima zeigten mit den Literaturwerten gute Übereinstimmung.

#### UV-Spektren

		$\lambda_{max}(m\mu)$	$\lambda_{min}(m\mu)$	$\lambda_{max}(m\mu)$	$\lambda_{min}(m\mu)$
Cernuosid	Lit. <sup>8)</sup>	407.7	290	255	250
	Gef.	403	290	255	250
Heptaacetyl-cernuosid	Lit. <sup>8)</sup>	377	345	310	275
	Gef.	373	340	310	275
Aureusidin	Lit. <sup>1)</sup>	403	290	255	267
	Gef.	402	290	250	265
Tetramethyl-aureusidin	Lit. <sup>1)</sup>	397	288	254	243
	Gef.	386	288	251	243
Tetraacetyl-aureusidin	Lit. <sup>1)</sup>	375	347	320	285
	Gef.	370	345	315	280