

AURONE UND IHRE GLYKOSIDE, V*

SYNTHESE NATÜRLICHER AURON-GLYKOSIDE**

Von

L. PALLOS und L. FARKAS

Lehrstuhl für Organische Chemie, Technische Universität, Budapest
und Vereinigte Arznei- und Nahrungsmittelwerke, Budapest

(Eingegangen am 6. Februar, 1964)

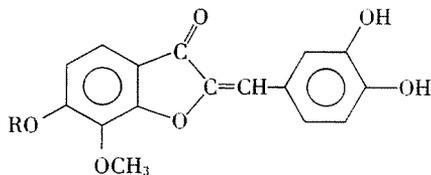
Schon im vergangenen Jahrhundert berichtete PRANTL [1], daß die gelbe Farbe mancher Blütenblätter unter dem Einfluß basischer Stoffe in eine rötliche oder rötlich-orangene Färbung übergeht. Später, in den zwanziger Jahren beschrieb auch KLEIN [2] diese Erscheinung. Man nannte jene Gruppe pflanzlicher Pigmente, die unter der Einwirkung von Ammoniak die erwähnte Farbreaktion zeigten, »Antochlor«-Pigmente. GERTZ [3] konnte die Antochlor-Eigenschaft bei nahezu 200 gelben Blumen der Untergruppen Coreopsidinae aus der Familie der Compositae nachweisen. Positive Reaktion zeigten hauptsächlich die Coreopsis-, Bidens- und Cosmos-Arten. Wenn auch Gertz das Wesen der die Antochlor-Definition bedingenden chemischen Struktur nicht erschließen konnte, so war es doch seine umfassende Arbeit, die die Grundlagen zur Lösung des Problems schuf.

Das erste typische Antochlor-Pigment war das von PRICE [4] aus der *Dahlia variabilis* isolierte Butein, welches dieser Autor mit dem früher von HUMMEL und CAVALLO [5] aus *Butea frondosa* gewonnenen Chalkon identifizierte. Noch im Jahre 1904 führten PERKIN und HUMMEL [6] die Strukturklärung der Verbindung durch und stellten die Zusammensetzung 2',4',3,4-Tetrahydroxychalkon fest. In den vierziger Jahren isolierten GEISSMAN [7] und Mitarbeiter das Butein auch aus *Coreopsis Douglasii*. Auf Grund ihrer Untersuchungen und der damaligen Kenntnisse auf diesem Gebiete waren sie der Ansicht, für die Antochlor-Pigmente sei die Chalkon-Struktur kennzeichnend. Diese Annahme erwies sich jedoch als falsch, da die gleichen Autoren im Jahre 1943 aus den orange-gelben Blütenblättern der *Coreopsis Grandiflora* NUTT [8] ein neuartiges Antochlor-Pigment isolieren konnten, das sich auf Grund seiner Zusammensetzung, seiner Derivate, Farbreaktionen und auf Grund biogenetischer Beweise strukturell als ein Polyhydroxy-benzal-cumaranon erwies. Das neue Pigment erhielt den Namen Leptosidin; das

* IV. Mitteilung: Chem. Ber. **94**, 222f (1961).

** Vortrag, gehalten am XIXth International Congress of Pure and Applied Chemistry in London, am 12. Juli 1963.

gemeinsam mit dem Pigment vorkommende Glycosid wurde Leptosin genannt. Die Verbindung hat folgende Struktur:



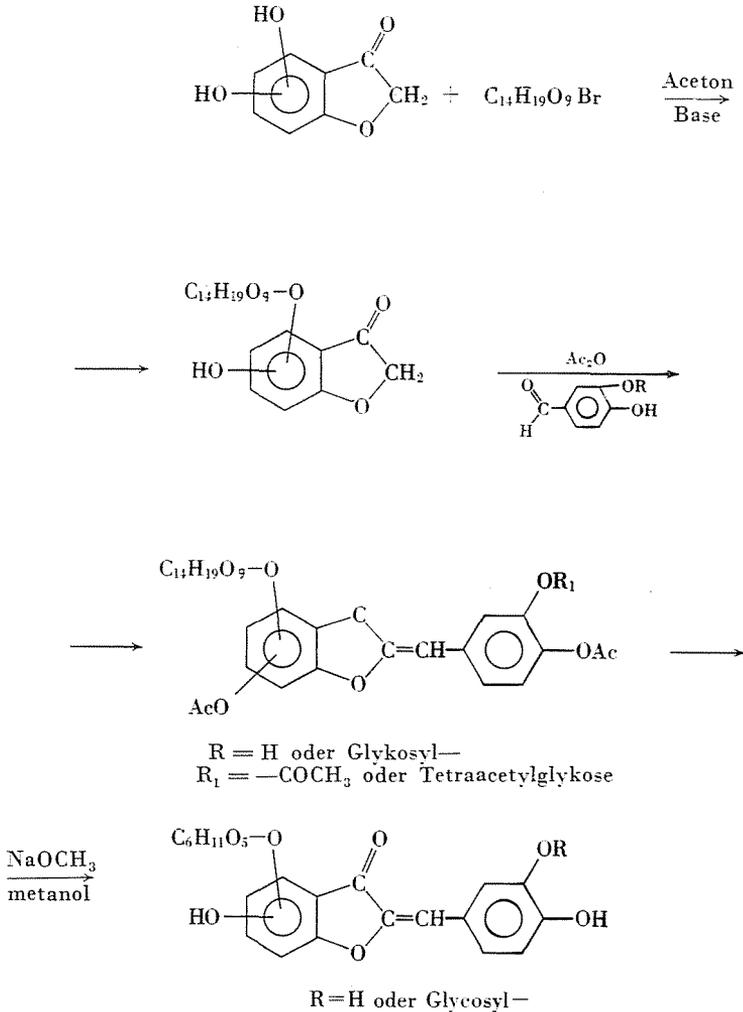
Leptosidin: R = H, Leptosin: R = Glykosyl

Im Laufe zweier Jahrzehnte isolierten amerikanische, indische, japanische und italienische Forscher weitere sechs Glycoside mit dem Polyhydroxybenzal-cumaranon-Grundgerüst. Da die Bezeichnung »Benzalcumaranon« umständlich ist, nennen wir die über diese Struktur verfügenden natürlichen Stoffe auf Grund eines Vorschlages von BATE-SMITH und GEISSMAN [9] »Aurone«. Diese Benennung ist übrigens auch deshalb glücklich gewählt, weil sie auf die prächtige goldgelbe (= aureus) Farbe jener Blüten hindeutet, in denen die Aurone vorkommen, gleichzeitig aber auch die Analogie mit den Flavonen, diesen weniger leuchtend gelben, einen Pyronring enthaltenden Pigmenten zum Ausdruck bringt.

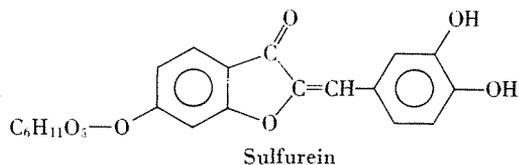
Zur Synthese des Leptosins wurde von GEISSMAN und MOJÉ [10] ein Verfahren nach folgendem Prinzip ausgearbeitet: 6-Hydroxy-7-methoxy-cumaranon in Eisessig wurde in Gegenwart von konz. Salzsäure mit 3,4-Dibenzoyloxybenzaldehyd kondensiert und das erhaltene 3',4'-Dibenzoyloxy-6-hydroxy-7-methoxy-benzalcumaranon in alkalisch-acetonischem Medium mit Acetobromglykose kondensiert. Die Debenzoylierung des Glykosids wurde mit methanolischem Ammoniak durchgeführt. Leider ist diese Synthese umständlich, die Ausbeuten sind niedrig, das Verfahren läßt sich nicht allgemein anwenden.

In unserem Institut gelang es uns, ein neues Verfahren zur Synthese von Auronglykosiden auszuarbeiten [11], das bei allen Gliedern der neuen Pigment-Gruppe anwendbar ist, sinngemäß aber auch auf die Aglykone ausgedehnt werden kann. Den Traditionen der Zemplénschen Schule entsprechend und analog der Synthese von Glykosiden der Flavon-Reihe wurde der Zucker zuerst mit einem Baustein des Aglykons umgesetzt und der Aufbau des Aglykons und damit auch die vollständige Synthese des Glykosids erst dann durchgeführt. Nach diesem Verfahren konnten erstmalig Cumaranon-Glycoside durch Verbindung der entsprechenden Cumaranone mit Acetobromglykose in alkalischem Aceton hergestellt werden. Bei den Cumaranonen mit mehreren freien Hydroxylen wurden die Monoglykoside durch partielle Alkylierung, Acylierung und in einigen Fällen unter Zuhilfenahme der unterschiedlichen Kristallisierfähigkeit der parallel gebildeten Glycoside hergestellt. Die so gewonnenen Verbindungen wurden in siedendem Essigsäureanhydrid mit den

entsprechend substituierten Aldehyden oder Aldehydglykosiden kondensiert. Die Aldehydkomponente ist meist Protocatechualdehyd. Diese Methode liefert mit guter Ausbeute (60%) völlig acetylierte Auronglykoside, aus denen die freien Auronglykoside mit Hilfe der Zemplén-Kunzschens katalytischen Verseifung dargestellt werden.

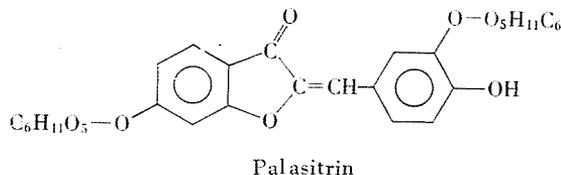


Nach diesem Verfahren erhielten wir eine Reihe von Auron-Glykosiden. Wir arbeiteten zuerst an der Synthese des in *Cosmos sulphureus* [12], *Dahlia variabilis* [13] sowie in einigen *Coreopsis*-Varietäten, zum Beispiel *C. maritima* und *C. gigantea* [14] vorkommenden Sulfureins mit der Struktur 3',4',6-Trihydroxyauron-6-glykosid.



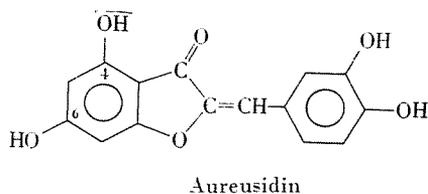
Die Reindarstellung und Strukturaufklärung des Sulfureins ist mit den Namen von SHIMOKORIYAMA und HATTORI [12] verknüpft; NORDSTRÖM und SWAIN isolierten ebenfalls Sulfurein, auf Grund der abweichenden physikalischen Konstanten bezweifelten sie jedoch die Richtigkeit der von den japanischen Autoren angegebenen Struktur [15]. GEISSMAN und JURD [16] hingegen hielten auf Grund des Vergleiches der UV-Spektren die ursprüngliche Struktur für richtig. Mit unserer Synthese [11] konnten wir die von SHIMOKORIYAMA und HATTORI angegebene Struktur endgültig bestätigen. Wir stellten 6-Hydroxycoumaran-3-on-glykosid her und kondensierten dieses mit Protocatechualdehyd. Das nach Verseifung des entstandenen Acetylderivates gewonnene Glykosid erwies sich in jeder Hinsicht als identisch mit dem natürlichen Sulfurein.

Es ist noch ein weiteres natürliches Glykosid des Sulfuretins (3',4',6-Trihydroxy-auron) bekannt. Diese Verbindung ist das von PURI und SESHADRI [17] aus *Butea frondosa* isolierte *Palasitrin*, 3',6-Diglykosid des Sulfuretins.



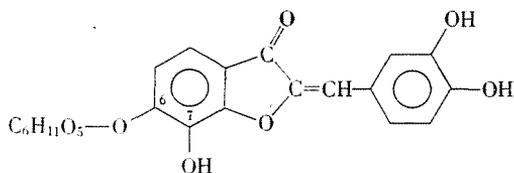
Wir stellten die Verbindung aus dem 6-Hydroxycoumaran-3-on Glykosid und dem Protocatechualdehyd-3-glykosid, die uns schon zur Verfügung standen [18], durch Kondensation her.

Anschließend wandten wir uns der Darstellung von Derivaten des 4,6-Dihydroxycoumaran-3-ons zu. Eine über diese Struktur verfügende Coumaranon-Komponente liegt in dem Aureusidin genannten Auron vor (3',4',4,6-Tetrahydroxyauron).



Es sind zwei natürliche Glykoside dieser Verbindung bekannt, u. zw. das in *Antirrhinum maius* vorkommende *Aureusin* [19], das 6-Glykosid des Aureusidins und das von LAMONICA und MARINI-BETTOLO [20] aus den gelben Blüten von *Oxalis cernua* isolierte *Cernuosid*, das 4-Glykosid. Wir synthetisierten zunächst dieses letztere Glykosid [21], da das 4,6-Dihydroxycumaran-3-on mit Acetobromglykose im alkalisch-acetonischen Medium hauptsächlich das 4-Glykosid lieferte, aus welchem wir durch Kondensation mit Protocatechualdehyd und Desacetylierung das Cernuosid erhielten. Mit der sehr geringen Menge des 6-Glykosids, die aus der Mutterlauge des 4,6-Dihydroxycumaran-3-on-4-glykosids isoliert werden konnte, war das Problem des Grundstoffes der Aureusin-Synthese noch nicht gelöst. Wir begannen daher Versuche zur Darstellung der gewünschten Verbindung in größeren Mengen und gingen dabei aus dem ω -Bromderivat des Phloracetophenon-4-glykosid-hexaacetats aus, um aus diesem nach Ringschluß das Aureusin nach dem gleichen Verfahren zu erhalten wie das Cernuosid. Diese scheinbar etwas komplizierte Lösung war notwendig, weil das 4,6-Dihydroxycumaran-3-on eine völlig enolisierte Verbindung ist und so die dirigierende Wirkung der Carbonylgruppe (zur Darstellung teilweise acetylierter oder alkylierter Derivate) nicht ausgenutzt werden konnte.

GEISSMAN und Mitarbeiter isolierten das 6-Glykosid des 3',4',6,7-Tetrahydroxy-aurons, das *Maritimein*, aus *Coreopsis maritima* [22].

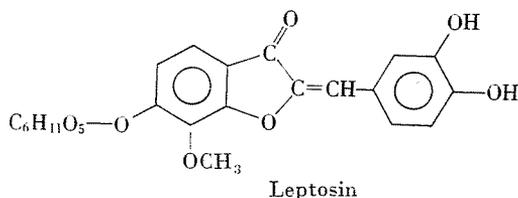


Maritimein

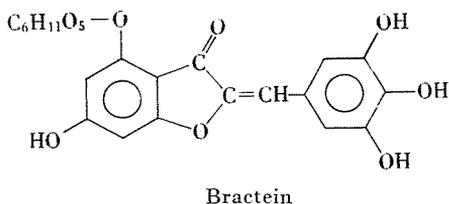
Später gelang es den genannten Autoren, dieses Glykosid auch aus den Pflanzen *Coreopsis gigantea* [14] und *C. tinctoria* [23] zu isolieren. Was die Synthese dieses Glykosids anbelangt, konnten wir das 6-Glykosid des 6,7-Dihydroxycumaran-3-ons durch vorübergehende Benzylierung der Stellung 7, Einführung der Glykosidgruppe und durch nachfolgendes Debenzylieren eindeutig darstellen. Die Kondensation mit Protocatechualdehyd in Gegenwart von Essigsäureanhydrid lieferte sehr reines Maritimein-acetat, aus dem nach Desacetylierung eine Verbindung gewonnen werden konnte, die mit dem natürlichen Produkt keine Schmelzpunktdepression zeigte.

Das dem Maritimein strukturell am meisten ähnliche Leptosin war das erste Auronglykosid, das von GEISSMAN und Mitarbeitern im Jahre 1943 aus der *Coreopsis grandiflora* [8] isoliert wurde. Später fanden japanische Forscher

die Verbindung auch in *C. saxicola* und *C. lanceolata* [12]. Das Glykosid hat folgende Struktur:



Wir stellten dieses 3',4'-Dihydroxy-6-glykosidoxy-7-methoxyauron auf zwei verschiedenen Wegen her. Zuerst setzten wir das 6-Hydroxy-7-methoxyauron mit Acetobromglykose um und kondensierten die gewonnene Verbindung auf die übliche Weise mit Protocatechualdehyd. Unsere zweite Synthese war eine verbesserte Abänderung des Geissmanschen Verfahrens. Das 6-Hydroxy-7-methoxy-cumaran-3-on wurde in Gegenwart von Essigsäureanhydrid mit Dibenzylprotocatechualdehyd kondensiert, der Zucker nach Desacetylierung mit der einzigen freien Hydroxylgruppe verknüpft und das Leptosin nach Debenzylierung und Desacetylierung gewonnen. Im Jahre 1962 berichteten R. HÄNSEL, L. LANGHAMMER und A. G. ALBRECHT [24] über die Entdeckung eines neuen Auronglykosids. Die neue Verbindung ist das aus *Helichrysum bracteatum* isolierte Bractein, 3',4,4',5',6-Pentahydroxy-auron-4-glykosid.



Dieses Glykosid nimmt in zweierlei Beziehung eine Sonderstellung ein: a) Mit seiner Entdeckung fand man in der Familie der Compositae erstmalig ein Auron, dessen A-Ring in 4,6-Stellung Hydroxyle trägt, und andererseits ist dies b) das erste Auron, dessen B-Ring drei Hydroxylgruppen enthält.

Zum endgültigen Beweis der synthetischen Struktur kondensierten wir das bei der Synthese des Cernuosids verwendete 4,6-Dioxycumaran-3-on-4-glykosid mit Gallaldehyd. Auf analoge Weise möchten wir auch die Struktur des bisher unbekanntes Aglykons durch direkte Synthese beweisen.

Unsere Untersuchungen haben also klar gezeigt, daß unsere zur Synthese der Auron-glykoside ausgearbeitete Methode ein allgemein anwendbares Verfahren zur Darstellung der in diese Verbindungsgruppe gehörenden Stoffe ist. Wir konnten sie mit Erfolg zur Synthese aller aus Pflanzen isolierten Auron-

glykoside anwenden. Sinngemäß eignet sie sich auch gut zur Darstellung der entsprechenden Aglykone.

Abschließend möchten wir der Ungarischen Akademie der Wissenschaften und den Vereinigten Arznei- und Nahrungsmittelwerken für die Unterstützung dieser Arbeit danken und ebenso auch allen unseren Mitarbeitern, die uns bei den Synthesen behilflich waren, sowie Fräulein Ilona Batta für die Durchführung der Mikroanalysen.

Zusammenfassung

Es wird ein allgemein anwendbares Verfahren zur Synthese der Auron-glykoside und der entsprechenden Aglykone beschrieben. Nach dieser Methode wurden alle aus Pflanzen isolierten Auronglykoside dargestellt.

Literatur

1. PRANTL, K.: Botan. Ztg. **29**, 425 (1871).
2. KLEIN, G.: Sitzber. Akad. Wiss. Wien **129**, 341 (1920) und ebenda **130**, 247 (1921).
3. GERTZ, O.: Kgl. Physiograf. Sällskap. Lund. Förh. **8**, 62, 71, 215 (1938).
4. PRICE, J. R.: J. Chem. Soc. **1939**, 1017.
5. HUMMEL, J. J., CAVALLO: Proc. Chem. Soc. **10**, 11 (1894).
6. PERKIN, A. G., HUMMEL: J. Chem. Soc. **85**, 1459 (1904).
7. GEISSMAN, T. A.: J. Am. Chem. Soc. **63**, 656 (1941).
8. GEISSMAN, T. A., HEATON, G. D.: J. Am. Chem. Soc. **65**, 677 (1943).
9. BATE-SMITH, E. C., GEISSMAN, T. A.: Nature **167**, 688 (1954).
10. GEISSMAN, T. A., MOJÉ, W.: J. Am. Chem. Soc. **73**, 5765 (1951).
11. FARKAS, L., PALLOS, L., PAÁL, Z.: Chem. Ber. **92**, 2847 (1959).
12. SHIMOKORIYAMA, M., HATTORI, S.: J. Am. Chem. Soc. **75**, 1900 (1953).
13. NORDSTRÖM, C. G., SWAIN, T.: Arch. Biochem. Biophys. **60**, 329 (1956).
14. GEISSMAN, T. A., HARBORNE, J. B., SEIKEL, M. K.: J. Am. Chem. Soc. **78**, 325 (1956).
15. NORDSTRÖM, C. G., SWAIN, T.: Chem. and Ind. **1953**, 823.
16. GEISSMAN, T. A., JURD, L.: J. Am. Chem. Soc. **76**, 4475 (1951).
17. PURI, B., SESHADRI, T. R.: J. Chem. Soc. **1955**, 1589.
18. FARKAS, L., PALLOS, L.: Chem. Ber. **93**, 1272 (1960).
19. SEIKEL, M. K., GEISSMAN, T. A.: J. Am. Chem. Soc. **75**, 2277 (1953).
20. LAMONICA, R., MARINI-BETTOLO, G. B.: Annali Chim. **42**, 496 (1952).
21. FARKAS, L., PALLOS, L., HIDASI, GY.: Chem. Ber. **94**, 2221 (1961).
22. HARBORNE, J. B., GEISSMAN, T. A.: J. Am. Chem. Soc. **78**, 829 (1956).
23. SHIMOKORIYAMA, M.: J. Am. Chem. Soc. **79**, 214 (1957).
24. HÄNSEL, R., LANGHAMMER, L., ALBRECHT, A. G.: Tetrahedron Letters **14**, 599 (1962).

Dr. Loránd FARKÁS }
László PALLOS } Budapest XI. Gellért tér 4, Ungarn