

*Phenyl-benzyl-phosphinsäure-äthylester*: Zu 50 g (0.252 Mol) *Phenylphosphonigsäure-diäthylester*<sup>24)</sup> ließ man unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß bei 100° 38 g (0.3 Mol) *Benzylchlorid* langsam zutropfen. Anschließend wurde 3 Stdn. auf 200° erhitzt, dann destilliert. 65 g (0.25 Mol) 98% d. Th. *Phenyl-benzyl-phosphinsäure-äthylester*, Sdp.<sub>0.2</sub> 180–182°, Schmp. 62.5–63.5° nach Umkristallisation aus niedrig siedendem Petroläther.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>P (260.3) Ber. C 69.24 H 6.58 P 11.90 Gef. C 69.19 H 6.76 P 11.57

<sup>24)</sup> Hergestellt aus Phenylchlorphosphin, Äthanol und Diäthylanilin, vgl. H. KÖHLER und A. MICHAELIS, Ber. dtsch. chem. Ges. 10, 816 [1877].

## M. O. FAROOQ, W. RAHMAN, M. ILYAS und MISS SARDAR JEHAN Grignard-Reaktionen bei der Synthese von Desoxybenzoinen, II<sup>1)</sup>

### Synthese von 8-Hydroxy-isoflavon

Department of Chemistry, Muslim University, Aligarh, Indien

(Eingegangen am 11. Januar 1961)

2-Methoxy- und das noch nicht beschriebene 2.3-Dimethoxy-desoxybenzoin konnten durch Grignard-Synthese gewonnen werden; zinkorganische Verbindungen ließen sich gleichfalls mit Erfolg verwenden. Die Selenioxyd-Oxydation überführte 2.3-Dimethoxy-desoxybenzoin in das noch nicht bekannte 2.3-Dimethoxy-benzil. 8-Hydroxy-isoflavon (VI) war aus 2.3-Dihydroxy-desoxybenzoin (III) durch Kondensation mit Ameisensäure-äthylester bzw. Umsetzung mit Oxalsäure-halbesterchlorid und Decarboxylierung zugänglich.

Im Zuge systematischer Oxydationsversuche an Isoflavonen sollte auch 8-Hydroxy-isoflavon als Modell untersucht werden. 2.3-Dihydroxy-desoxybenzoin bietet sich für eine einfache Synthese des Flavonderivats an; weder der Desoxybenzoin-Abkömmling noch sein Dimethyläther fanden sich in der Literatur beschrieben.

Substituierte Desoxybenzoinen sind, wie früher<sup>1)</sup> am 3.4-Dihydroxy-Derivat gezeigt, durch Umsetzung von Benzyl-Grignard-Verbindungen mit substituierten Benzamiden zugänglich. Diese Synthesemethode nach C. BEIS<sup>2)</sup> in der Modifikation von S. S. JENKINS<sup>3)</sup> führte auch bei der Darstellung des 2.3-Dimethoxy-desoxybenzoin zum Ziel. Fügt man 1 Mol 2.3-Dimethoxy-benzamid (I) zum 4-molaren Überschuß an Benzylmagnesiumchlorid in Äther, so ließen sich nach Aufarbeitung 76% 2.3-Dimethoxy-desoxybenzoin (II) isolieren; als Nebenprodukt wurden 16% Dibenzyl erhalten.

Auch von W. B. WHALLEY<sup>4)</sup> wurde das Auftreten von Dibenzyl bzw. seinen Derivaten bei Umsetzungen von Benzyl-Grignard-Verbindungen berichtet. Wir vermuten, daß die Bildung des Dibenzyls nicht schon bei der Darstellung des Grignard-Reagenzes, sondern bei der Umsetzung mit den Benzamiden erfolgt.

2.3-Dimethoxy-desoxybenzoin ließ sich mit Selenioxyd in Acetanhydrid zum 2.3-Dimethoxy-benzil oxydieren. Die Ätherspaltung mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig

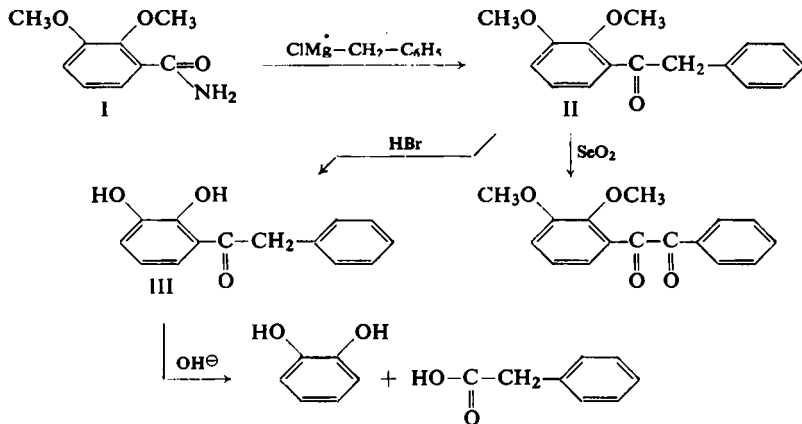
<sup>1)</sup> I. Mittel.: M. O. FAROOQ, W. RAHMAN und M. ILYAS, Chem. Ber. 92, 2555 [1959].

<sup>2)</sup> C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 137, 575 [1903].

<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. 55, 703 [1933].

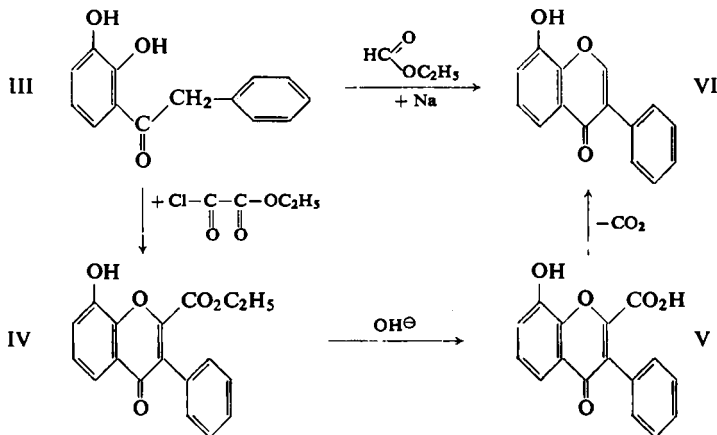
<sup>4)</sup> J. chem. Soc. [London] 1957, 1833.

lieferte das gewünschte 2,3-Dihydroxy-desoxybenzoin (III); seine Konstitution ging aus der Spaltung mit Alkali, die zu Phenyllessigsäure und Brenzcatechin führte, hervor.



*o*-Methoxy-benzamid war der gleichen Reaktionsfolge zugänglich. Die Umsetzung mit Benzylmagnesiumchlorid in Äther lieferte 62% d. Th. *o*-Methoxy-desoxybenzoin<sup>5,6)</sup> neben 5% Dibenzyl. Ätherspaltung mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig ergab das bereits bekannte *o*-Hydroxy-desoxybenzoin. Dieses ließ sich auch nach K. VENKATARAMAN und Mitarbb.<sup>7)</sup> durch Fries-Umlagerung von Phenyllessigsäure-phenylester bereiten. Die Trennung des anfallenden *o,p*-Isomerengemisches führten wir vorteilhaft durch fraktionierte Destillation durch; das *o*-Isomere zeichnet sich durch größere Flüchtigkeit und Löslichkeit in Petroläther aus und ließ sich in 24-proz. Reinausbeute isolieren. Die Grignard-Methode erwies sich damit der Fries-Umlagerung bei Darstellung von *o*-Hydroxy-desoxybenzoin überlegen.

2,3-Dihydroxy-desoxybenzoin (III) konnte auf zwei Wegen in das gewünschte 8-Hydroxy-isoflavon (VI) übergeführt werden. Die Kondensation mit Ameisensäure-



5) J. LEVY und F. PERNOT, Bull. Soc. chim. France 49, 1730 [1931].

6) M. TIFFENEAU, A. ORYEKHOV und M. ROGER, Bull. Soc. chim. France 49, 1757 [1931].

7) T. C. CHANDHA, H. S. MAHAL und K. VENKATARAMAN, J. chem. Soc. [London] 1933, 1461.

äthylester in Gegenwart von fein verteiltem Natrium ergab in bekannter Reaktion direkt VI. Mit Oxalsäure-halbestерchlorid setzte sich III zu IV um, das nach Esterverseifung und Decarboxylierung in das gleiche 8-Hydroxy-isoflavon VI überging. VI gibt einen positiven Natriumamalgam-Test, zeigt indes keine Eisenchlorid-Reaktion. Beim milden alkalischen Abbau von VI ließ sich bei der chromatographischen Aufarbeitung III nachweisen und identifizieren.

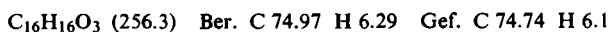
### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2.3-Dimethoxy-desoxybenzoin (II) durch Grignard-Synthese:* Einer auf die übliche Weise aus 11.18 g Benzylchlorid und 2.3 g Magnesiumspänen hergestellten ätherischen Grignard-Lösung fügte man in kleinen Anteilen 4.0 g feingepulv. trockenes 2.3-Dimethoxy-benzamid zu; die Zugabe des Amids wurde so bemessen, daß die Reaktion nicht zu heftig wurde. Die Lösung ließ man in einer Wasserstoffatmosphäre unter gelegentlichem Rühren 48 Stdn. unter Rückfluß kochen. Sie wurde dann bei 0° mit 10 g Schwefelsäure zersetzt und lieferte bei der Aufarbeitung ein braunes viskoses Öl, das sich durch Fraktionierung in a) 0.91 g eines angenehm riechenden farbl. Öls vom Sdp.<sub>3</sub> 126–128° (12% d. Th.) und b) 4.3 g dickflüssiges gelbes Öl vom Sdp.<sub>3</sub> 170–173° (76% d. Th.) auftrennen ließ.

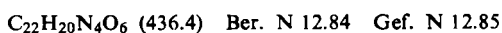
Die erste Fraktion erstarrte zu farbl. glänzenden Plättchen vom Schmp. 54°. Sie konnte durch Misch-Schmp. mit einem nach E. CLEMMENSEN<sup>8)</sup> hergestellten Präparat als *Dibenzyl* identifiziert werden.



Die zweite Fraktion ergab bei Redestillation ein zähes blaßgelbes Öl vom Sdp.<sub>3</sub> 170–173°.



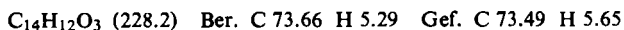
*2.4-Dinitrophenylhydrazon:* Schmp. 180–182° (aus Essigester).



*Semicarbazon:* Schmp. 185–186° (aus verd. Äthanol).



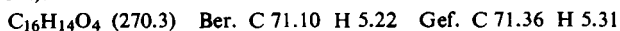
*Entmethylierung zu 2.3-Dihydroxy-desoxybenzoin (III):* 1.3 g II wurden 5 Stdn. mit 30 ccm Bromwasserstoffsäure (*d* 1.5) und 30 ccm Essigsäure unter Rückfluß gekocht. Beim Eingießen in Wasser schied sich ein fester Körper ab. Er wurde mit Äther extrahiert, mit wäßr. Natriumhydrogencarbonat gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels und wiederholtem Umkristallisieren aus Petroläther ließen sich 0.85 g (74% d. Th.) hellgelber glänzender Nadelbüschel vom Schmp. 79–81° isolieren.



*2.4-Dinitrophenylhydrazon:* Schmp. 281–282° (aus Essigester).



*Selendioxyd-Oxydation zu 2.3-Dimethoxy-benzil:* 1 g II, 0.43 g Selendioxyd und 11 ccm Acetanhydrid wurden 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Eingießen in Wasser schied sich ein zähes gelbes Öl ab, das nach Aufnehmen in Äther, Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Vertreiben des Lösungsmittels bei 215–218°/1.5 Torr destillierte und zu gelben rhombischen Tafeln vom Schmp. 74° (aus Essigester/Ligroin) erstarrte. Ausb. 0.9 g (90% d. Th.).



<sup>8)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 681 [1914].

2.4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 162—164° (aus Essigester).

$C_{22}H_{18}N_4O_7$  (450.4) Ber. N 12.43 Gef. N 12.55

2.3-Dimethoxy-desoxybenzoin (II) aus der zinkorganischen Verbindung: Zu einer unter trockenem, gereinigtem Stickstoff aus 13.7 ccm (0.13 Mol) frisch destilliertem Benzylchlorid, 4.8 g (0.2 Grammatome) Magnesium und 60 ccm Äther hergestellten Grignard-Lösung wurde eine Lösung von 13.6 g (0.1 Mol) wasserfreiem Zinkchlorid in 50 ccm Äther so zugegeben, daß das Gemisch gerade unter Rückfluß kochte. Bei weiterem 1½ stdg. Rückflußkochen destillierte soviel Äther ab, daß das Gemisch auf etwa 60 ccm eingeengt wurde. Im Verlauf von 15 Min. ließ man 14 g (0.7 Mol) 2.3-Dimethoxy-benzylchlorid in 50 ccm trockenem, thiophenfreiem Benzol unter Rühren eintropfen und rührte unter Rückflußkochen noch 3 Stdn.

Die eisgekühlte Reaktionsmischung wurde durch vorsichtige Zugabe von 60 g Eis und Wasser zersetzt und anschließend mit soviel 29-proz. Schwefelsäure behandelt, daß zwei Phasen entstanden. Nach zweimaligem Extrahieren der wäßrigen Phase mit je 100 ccm Benzol und Waschen der vereinigten Benzolextrakte mit Wasser sowie gesätt. Natriumchloridlösung trocknete man über Natriumsulfat und erhielt nach Entfernung des Lösungsmittels und Destillation 34% eines zähen, blaßgelben Öls vom Sdp.<sub>3,5</sub> 190—194°.

2.4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 180—182°.

$C_{22}H_{20}N_4O_6$  (436.4) Ber. N 12.84 Gef. N 13.17

*o*-Hydroxy-desoxybenzoin durch Fries'sche Verschiebung: Es ließ sich nach VENKATARAMAN et al.<sup>7)</sup> durch Fries-Umlagerung von Phenylelessigsäure-phenylester herstellen. Die Isomeren-trennung erfolgte durch Destillation unter vermindertem Druck sowie durch Extraktion von Destillat und Rückstand mit Ligroin. Die ligroinlösliche Fraktion lieferte beim Einengen das *o*-Hydroxy-desoxybenzoin in farbl. hexagonalen Platten vom Schmp. 60° (24% d. Th.). Aus dem Rückstand wurde durch Umkristallisieren aus verd. Äthanol *p*-Hydroxy-desoxybenzoin in farbl. Kristallen vom Schmp. 151° isoliert.

*o*-Methoxy-desoxybenzoin durch Grignard-Synthese: Die Grignardierung von *o*-Methoxybenzamid, ähnlich wie im Falle des 2.3-Dimethoxybenzamid, führte zur Bildung eines dicken braunen Öls, das bei der Fraktionierung eine farbl. Flüssigkeit von angenehmem Geruch lieferte und später in farbl. glänzenden Tafeln vom Schmp. 54° erstarrte (5% d. Th.). Die zweite Fraktion fiel als blaßgelbes zähes Öl vom Sdp.<sub>9</sub> 198—200° an (62% d. Th.) (Lit.: Sdp.<sub>14</sub> 202—204°<sup>5)</sup>, 198—202°<sup>6)</sup>).

$C_{15}H_{14}O_2$  (226.3) Ber. C 79.61 H 6.23 Gef. C 79.38 H 5.96

2.4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 162—164°.

$C_{21}H_{18}N_4O_5$  (406.3) Ber. N 13.79 Gef. N 13.50

Semicarbazon: Schmp. 214—216° (Lit.<sup>5)</sup>; Schmp. 212—214°.

$C_{16}H_{17}N_3O_2$  (283.3) Ber. N 14.84 Gef. N 14.65

*o*-Hydroxy-desoxybenzoin: 2.2 g *o*-Methoxy-desoxybenzoin wurden mit 40 ccm Bromwasserstoffsäure (*d* 1.5) und 40 ccm Essigsäure wie oben entmethyliert. Das Produkt schmolz nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 60°. Es zeigte keine Schmelzpunktsdepression mit einer Probe von früher hergestelltem *o*-Hydroxy-desoxybenzoin. Ausb. 1.8 g (87% d. Th.).

$C_{14}H_{12}O_2$  (212.2) Ber. C 79.21 H 5.70 Gef. C 79.53 H 5.42

2.4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 217—219° (Lit.<sup>9)</sup>: 219°.

$C_{20}H_{16}N_4O_5$  (392.3) Ber. N 14.28 Gef. N 13.97

9) F. MAUTHNER, J. prakt. Chem. **112**, 57 [1926].

*Semicarbazon*: Schmp. 200°.

$C_{15}H_{15}N_3O_2$  (269.3) Ber. N 15.69 Gef. N 15.29

*Oxim*: Schmp. 124°.

$C_{14}H_{13}NO_2$  (227.1) Ber. N 6.12 Gef. N 6.45

*Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf o-Nitro-benzamid*: Die Umsetzung von *o-Nitro-benzamid*<sup>10)</sup> mit *Benzylmagnesiumchlorid* erfolgte wie oben. Bei der üblichen Aufarbeitung resultierte ein tiefgelbes Öl, das bei der Destillation unter vermindertem Druck ein hellgelbes Produkt ergab. Daraus ließ sich durch wiederholte Kristallisation aus Methanol *Dibenzyl* vom Schmp. 54° isolieren.

*Alkali-Abbau von 2,3-Dihydroxy-desoxybenzoin*: Ein Gemisch von 0.4 g *III*, 2.0 g Kaliumhydroxyd, 2 ccm Wasser und 3 ccm Methanol erhitzte man 40 Min. auf 240°. Bei der üblichen Aufarbeitung wurden die Phenol- und die Säurekomponente getrennt. Die Säure fiel beim Umkristallisieren aus siedendem Wasser unter Kohlezusatz in farbl. Kristallen vom Schmp. 78° an. Der Misch-Schmp. mit authent. *Phenyllessigsäure* zeigte keine Depression. Die Phenolkomponente ließ sich durch Chromatographie zusammen mit einer authent. Probe auf Whatman-Filterpapier Nr. 1 mit Butanol/Eisessig/Wasser (60:10:20) als *Brenzcatechin* charakterisieren. Die Substanzflecken wurden durch Besprühen mit alkoholischer Eisenchlorid- und diazotierter *p-Nitranilin*-Lösung sichtbar gemacht.

*8-Hydroxy-isoflavon (VI)*

a) *Synthese mit Ameisensäure-äthylester und Natrium*: Eine auf 0° gekühlte Suspension von 0.5 g *III* in 15 ccm frisch destilliertem *Ameisensäure-äthylester* rührte man langsam in die Suspension von 0.5 g Natriumpulver ein, rührte eine weitere Stde. und bewahrte 48 Stdn. im Kühlschrank auf. Nach Zugabe von Eis und 15 ccm Salzsäure blieb das Gemisch über Nacht stehen. Nicht umgesetzter Ester wurde i. Vak. abgezogen und die dunkelbraune Masse nach Kühlung abfiltriert. Wiederholte Kristallisation aus verd. Äthanol lieferte 0.48 g farbl. glänzender Nadeln (98% d. Th.) vom Schmp. 222–224°. Sie gaben eine positive Reaktion mit Natriumamalgam, jedoch keine Farbreaktion mit alkohol. Eisenchlorid, und waren in wäßriger Natriumcarbonatlösung sowie in Natronlauge löslich.

$C_{15}H_{10}O_3$  (238.1) Ber. C 75.59 H 4.23 Gef. C 75.38 H 4.27

Acetylierung mit Natriumacetat/Acetanhydrid lieferte ein *Acetat* in farbl. Nadeln vom Schmp. 160° (aus Methanol).

$C_{17}H_{12}O_4$  (280.2) Ber. C 72.84 H 4.31 Gef. C 72.98 H 4.30

Der *Methyläther* vom Schmp. 163° wurde in farbl. glänzenden Nadeln (aus Methanol) mit Dimethylsulfat/Kaliumcarbonat/Aceton hergestellt.

$C_{16}H_{12}O_3$  (252.3) Ber. C 76.19 H 4.76 Gef. C 76.31 H 4.85

b) *Umsetzung mit Oxalsäure-halbestерchlorid zu 2-Carbäthoxy-8-hydroxy-isoflavon (IV)*: Einer eiskalten Lösung von 1 g *III* in 10 ccm Pyridin gab man langsam unter Schütteln 1.8 g destilliertes *Oxalsäure-halbestерchlorid* zu. Nach 24 Stdn. goß man in Wasser und extrahierte mit Chloroform. Der Chloroformextrakt wurde mit 10-proz. Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab nach Kristallisation aus Äthanol 1.1 g (84% d. Th.) farbl. Kristalle vom Schmp. 213–215°.

$C_{18}H_{14}O_5$  (310.2) Ber. C 69.64 H 4.54 Gef. C 69.74 H 4.37

<sup>10)</sup> C. P. BAERTHLEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 10, 1713 [1877].

*2-Carboxy-8-hydroxy-isoflavon (V)*: 0.6 g des Esters *IV* wurden in Äthanol 4 Stdn. mit einem Überschuß an 5-proz. wäßr. Natriumcarbonatlösung erhitzt. Nach Verdampfen des organ. Lösungsmittels und Abkühlen fiel beim Ansäuern eine farbl. Masse aus. Glänzende Nadeln (aus Methanol), Schmp. 262–263° (Zers.). Ausb. 0.38 g (70% d. Th.).

$C_{16}H_{10}O_5$  (282.2) Ber. C 68.07 H 3.57 Gef. C 67.90 H 3.69

*8-Hydroxy-isoflavon (VI)*: *V* ergab nach Decarboxylierung *8-Hydroxy-isoflavon* in farbl. glänzenden Nadeln vom Schmp. 222–224° (aus verd. Äthanol). Der Schmp. zeigte keine Depression im Gemisch mit der früher erhaltenen Probe.

$C_{15}H_{10}O_3$  (238.1) Ber. C 75.59 H 4.23 Gef. C 75.40 H 4.25

*Alkali-Abbau von 8-Hydroxy-isoflavon*: 0.3 g *VI* wurden in 15 ccm Methanol mit 1 g Natriumhydroxyd  $1\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß gekocht. Ansäuern der gekühlten Mischung ergab ein Produkt, das sich durch Chromatographie gemeinsam mit einer authent. Probe auf Whatman Filterpapier Nr. 1 unter Verwendung von Butanol/Eisessig/Wasser (60:10:20) als *2.3-Dihydroxy-desoxybenzoin (III)* charakterisieren ließ. Der Flecken wurde durch Besprühen mit alkohol. Eisenchlorid und mit diazotierter *p*-Nitranilin-Lösung sichtbar gemacht.

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Die Mikroanalysen wurden von G. WEILER und F. B. STRAUSS, Oxford, London, und dem Chemistry Department der M. S. University of Baroda, Indien, durchgeführt.