

Carlos A. Weber-Schilling und Hans-Werner Wanzlick

Synthese von 2'.4'.5'-trihydroxylierten Isoflavonen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

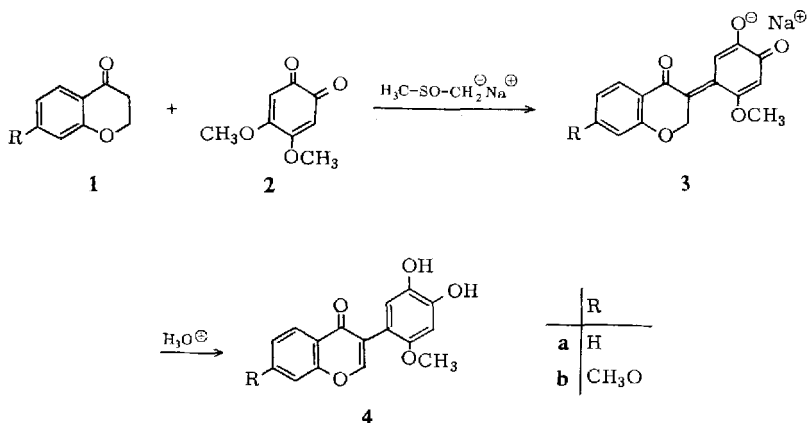
(Eingegangen am 15. Januar 1971)

Durch Kondensation von Chromanonen (**1a**, **b** und **5**) mit 4,5-Dimethoxy-*o*-benzochinon (**2**) werden 2'.4'.5'-trihydroxylierte Isoflavone dargestellt. Die Totalsynthese des Dehydronootenons (**6**) wird beschrieben.

Synthesis of 2'.4'.5'-Trihydroxylated Isoflavones

2'.4'.5'-Trihydroxylated isoflavones are synthesized by condensation of chromanones (**1a**, **b** and **5**) with 4,5-dimethoxy-*o*-benzoquinone (**2**). The total synthesis of dehydronootenone (**6**) is described.

Die klassische Isoflavon-Synthese¹⁾ beruht auf einer Hoesch-Kondensation geeigneter Phenole mit Phenylacetonitril und Umsetzung der entstehenden Desoxybenzoine mit Ameisensäureester. Für Isoflavone mit dem Hydroxylierungsmuster 2'.4'.5' fanden wir eine neue Synthese: 4,5-Dimethoxy-*o*-benzochinon (**2**)²⁾, das als „vinyloger Ester“ reagiert, wird durch das Natriumsalz des Methylsulfinyl-Carbanions³⁾ in DMSO mit dem Chromanon (z. B. **1**) zum Natriumsalz des Chinonmethids **3** kondensiert:

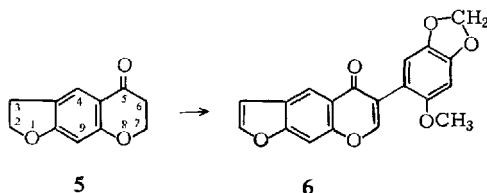


1) Vgl. K. Venkataraman, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe XVII, 1, Wien, Springer-Verlag 1959.

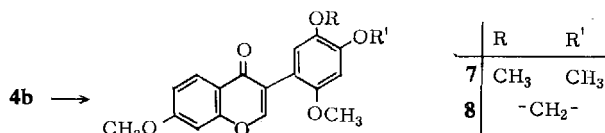
2) H.-W. Wanzlick und U. Jahnke, Chem. Ber. **101**, 3744 (1968).

3) E. J. Corey und M. Chaykovsky, J. Amer. chem. Soc. **87**, 1345 (1965).

Beim Ansäuern erfolgt spontane Isomerisierung der Chinonmethide zu den Isoflavonen **4**⁴⁾. Ausgehend vom Chromanon **5** wurde so die Totalsynthese des natürlich vorkommenden Dehydronotenons (**6**) verwirklicht⁵⁾:

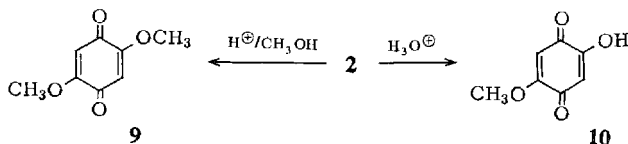


Das jetzt leicht zugängliche Isoflavon **4b** ließ sich zu **7** methylieren und zu **8** methylieren:



7 ist ein wichtiges Zwischenprodukt moderner Rotenoid-Synthesen⁶⁾. **8** erwies sich als identisch mit dem aus natürlich vorkommendem Sophorol durch Methylierung und Dehydrierung erhaltenen Produkt („Dehydro-dimethoxy-sophorol“⁷⁾).

4,5-Dimethoxy-*o*-benzochinon (**2**) läßt sich glatt zum *p*-Chinonderivat **9** umlagern²⁾. Die Vorstellungen zum Mechanismus dieser Reaktion ließen erwarten, daß eine partielle, unter Umlagerung verlaufende *Hydrolyse* auch möglich sein müßte. Das ist der Fall: **2** kann unter geeigneten Bedingungen glatt in **10** umgewandelt werden.



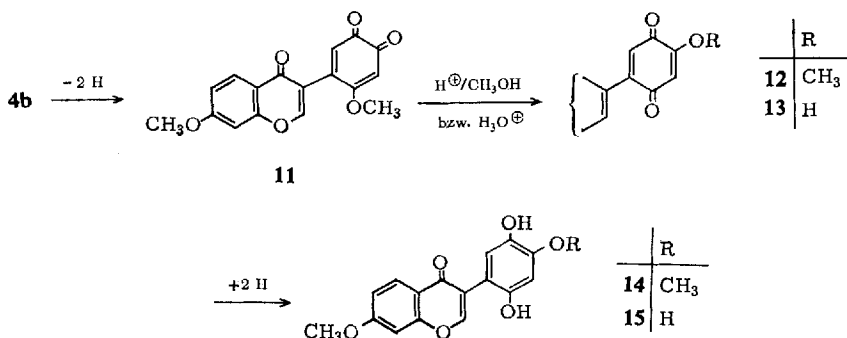
Um die Anwendungsbreite der neuen Isoflavon-Synthese zu vergrößern, haben wir die zu **9** und **10** führenden Reaktionen entsprechend übertragen. Dehydrierung von **4b** ergab das Chinon **11**, aus dem die Chinone **12** und **13** (Teilformel) und durch deren Reduktion die Isoflavone **14** (in geringer Menge auch durch Kondensation von **1b** mit **9** zu erhalten) und **15** gewonnen werden konnten:

4) Bei der Behandlung von **4** mit Basen wird eine (wenigstens partielle) Rückverwandlung in **3** (λ_{\max} ca. 600 nm) beobachtet. Das wegen der Zersetzlichkeit des Systems noch nicht näher untersuchte Tautomerie-Phänomen führte zu einer modifizierten Vorstellung über die Biogenese der *Rotenoide* (vgl. Dissertation C. A. Weber-Schilling, Technische Univ. Berlin, 1970).

5) C. A. Weber-Schilling und H.-W. Wanzlick, *Tetrahedron Letters* [London] **1969**, 2345.

6) K. Fukui, M. Nakayama und T. Harano, *Bull. chem. Soc. Japan* **42**, 199, 233 (1969).

7) H. Suginome, *J. org. Chemistry* **24**, 1655 (1959).



Die jetzt gut zugänglichen 2',4',5'-trihydroxylierten Isoflavone dürften bei künftigen Versuchen zur weiteren Klärung der Rotenoid-Biogenese eine wichtige Rolle spielen⁸⁾.

Herrn Prof. Dr. L. Crombie danken wir für freundliches Interesse und für die Überlassung von Vergleichsmaterial, dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *D. S. Irving AG* für erfahrene Hilfe.

Beschreibung der Versuche

Die Analysen wurden in der Mikroanalytischen Abteilung unseres Instituts unter Leitung von Frau Dr. U. Faass angefertigt. Die IR-Spektren wurden in KBr mit dem Beckman IR 8 bzw. IR 4, die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK-IA gemessen. Die NMR-Spektren (TMS als innerer Standard) wurden mit den Geräten Varian HA 100 bzw. A 60 aufgenommen (hinter den τ -Werten stehen in Klammern die Protonenzahlen). Die Massenspektren wurden mit dem AEI MS 9 aufgenommen.

4',5'-Dihydroxy-2'-methoxy-isoflavin (4a): Zu einer Lösung von 1.50 g 4,5-Dimethoxy-*o*-benzochinon (2) und 1.00 g Chromanon in 40 ccm DMSO wurde innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 350 mg Natriumhydrid in 5 ccm DMSO zugetropft. Man ließ noch 90 Min. bei Raumtemperatur rühren, gab dann 5 ccm konz. Salzsäure zu und versetzte mit 50 ccm gesättigter wäbr. Kaliumchloridlösung. Es wurde dreimal mit Essigester ausgeschüttelt, die organische Phase mit wenig Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und Versetzen des Rückstandes mit wenig Chloroform erhielt man 1.25 g (65%) 4a. Farblose Kristalle (aus Eisessig), Schmp. 238–240° (Zers.).

IR: OH 3460, 3242; CO 1640; C—O—C 1200/cm.

NMR (DMSO-*d*₆): τ 1.32 (1), d 1.45 (1), m 1.91 (3), s 2.83 (1), s 3.00 (1), s 4.83 (3).

C₁₆H₁₂O₅ (284.3) Ber. C 67.60 H 4.26 Gef. C 67.75 H 4.28

Diacetat: Schmp. 138°.

C₂₀H₁₆O₇ (368.4) Ber. C 65.20 H 4.38 Gef. C 64.74 H 4.55

4',5'-Dihydroxy-7,2'-dimethoxy-isoflavin (4b): Eine Lösung von 1.50 g 2 und 1.20 g 7-Methoxy-chromanon-(4) in 40 ccm DMSO wurde wie oben mit dem Natriumsalz des Methylsulfinyl-Carbanions umgesetzt und der Ansatz entsprechend aufgearbeitet. Ausb. 1.29 g (61%) 4b. Farblose Kristalle (aus Eisessig), Schmp. 210–212°.

IR: OH 3460, 3240; CO 1620; 1433, 1300, 1241, 1199, 1160, 1042, 828/cm.

⁸⁾ Vgl. L. Crombie, P. W. Freeman und D. A. Whiting, Chem. Commun. 1970, 563.

NMR (CF₃CO₂H): δ 1.21 (1), δ 1.53 (1) ($J = 9$ Hz), δ 2.50 (1) ($J = 9$ Hz), δ 2.59 (1), δ 2.90 (1), δ 3.07 (1), δ 5.83 (3), δ 6.08 (3).

MS (m/e): 314, 283, 151.

C₁₇H₁₄O₆ (314.3) Ber. C 64.95 H 4.49 Gef. C 64.82 H 4.42

Diacetat: Schmp. 237–239°.

NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.67 (1), δ 2.00 (1) ($J = 9$ Hz), δ 2.83 (2), δ 2.91 (1) ($J = 9$ Hz), δ 2.97 (1), δ 6.10 (3), δ 6.30 (3), δ 7.71 (3), δ 7.76 (3).

MS (m/e): 398, 356, 314.

C₂₁H₁₈O₈ (398.4) Ber. C 63.25 H 4.55 Gef. C 63.24 H 4.52

7.2'.4'.5'-Tetramethoxy-isoflavon (7): 150 mg **4b** wurden mit 350 mg *Dimethylsulfat* und 5 g Kaliumcarbonat in 40 ccm Aceton 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die übliche Aufarbeitung ergab 130 mg (80%) **7**. Schmp. 193° (Lit.⁶): 192°.

IR: OCH₃ 2840; CO 1618; 1440, 1200, 1023, 822/cm.

NMR (CDCl₃): δ 1.82 (1) ($J = 9$ Hz), δ 2.06 (1), δ 3.03 (1) ($J = 9$), δ 3.05 (1), δ 3.15 (1), δ 3.37 (1), δ 6.08 (3), δ 6.09 (3), δ 6.15 (3), δ 6.23 (3).

7.2'-Dimethoxy-4'.5'-methylenedioxy-isoflavon (8): 210 mg **4b** wurden mit 180 mg *Methylenjodid* und 200 mg Kaliumcarbonat in 10 ccm Aceton 72 Stdn. unter Rückfluß (N₂) gekocht. Die übliche Aufarbeitung ergab 53 mg (24%) **8**. Schmp. 202° (Lit.⁷): 203°.

IR: 1638, 1500, 1263, 1241, 1190, 1031, 825/cm.

Dehydroneotenon (6)

5-Oxo-2.3.6.7-tetrahydro-5H-furo[3.2-g][1]benzopyran (5): Zu einer Lösung von 6.0 g *3-Chlor-propionsäure* und 4.5 g Natriumhydrogencarbonat in 22 ccm Wasser wurde eine Lösung von 7.5 g *6-Hydroxy-2.3-dihydro-benzofuran* in 10 ccm 30proz. Kalilauge gegeben. Die Mischung wurde 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wurde mit Äther extrahiert, die Ätherphase mit Na₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt und die wäbr. Phase wiederum mit Salzsäure angesäuert. 4.0 g des ausgefallenen *6-[2-Carboxy-äthoxy]-2.3-dihydro-benzofurans* (Schmp. 145–147°) wurden innerhalb von 30 Min. in 100° heiße *Polyphosphorsäure* (aus 96 g P₂O₅ und 40 ccm H₃PO₄ (d 1.7)) eingetragen. Man hielt noch 2 Stdn. bei 100°, goß dann in Eiswasser, extrahierte mit Äther und nahm nach Abdampfen des Äthers in Chloroform auf. Nach dem Ausschütteln mit Na₂CO₃-Lösung und Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.6 g (44%) **5**. Schmp. 115°.

C₁₁H₁₀O₃ (190.2) Ber. C 69.40 H 5.30 Gef. C 69.43 H 5.20

5-Oxo-6-[4.5-dihydroxy-2-methoxy-phenyl]-2.3-dihydro-5H-furo[3.2-g][1]benzopyran: 1.2 g **5** wurden in der o. a. Weise mit 1.6 g **2** umgesetzt. Die aus Chloroform erhaltenen Kristalle wurden aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 1.3 g (63%), Schmp. 240–242°.

IR: OH 3460, 3242; CO 1620/cm (breit).

C₁₈H₁₄O₆ (326.3) Ber. C 66.20 H 4.32 Gef. C 66.25 H 4.30

5-Oxo-6-[2-methoxy-4.5-methylenedioxy-phenyl]-2.3-dihydro-5H-furo[3.2-g][1]benzopyran: 435 mg des vorstehenden Produktes wurden mit 360 mg *Methylenjodid* und 400 mg (frisch geglühtem) Kaliumcarbonat in 20 ccm trockenem Aceton 72 Stdn. unter Rückfluß (N₂) gekocht. Das Rohprodukt wurde an 100 g Al₂O₃ (Akt.-St. V) chromatographiert. Elutionsmittel Benzol und Benzol/Chloroform (10:1). Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform/Methanol wurden 100 mg (22%) des methylenierten Produktes erhalten. Schmp. 252–253°.

IR: 1620, 1455, 1307, 1258, 1183, 1022, 929, 828/cm.

NMR (CF₃CO₂H): δ 1.27 (1), δ 1.64 (1) ($J = 2$ Hz), δ 3.20 (1), δ 3.63 (1), δ 3.64 (1), δ 3.92 (2), δ 4.97 (2) ($J = 8$ Hz), δ 6.06 (3), δ 6.43 (2) ($J = 8 + 2$ Hz).

C₁₉H₁₄O₆ (338.3) Ber. C 67.45 H 4.17 Gef. C 67.33 H 4.07

Dehydroneotenon (6): Zur Dehydrierung wurden 110 mg des vorstehenden Produktes mit 58 mg *N*-Brom-succinimid und 5 mg Benzoylperoxid in 50 ccm absol. CCl₄ unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Nach 45 Min. war alles in Lösung. Man kühlte, saugte vom ausgefallenen Succinimid ab, verdampfte das Lösungsmittel und kochte den Rückstand mit 7 ccm Dimethylanilin 3 Stdn. unter Rückfluß. Es wurde mit 30 ccm Chloroform aufgenommen, mit 3 *n* H₂SO₄, danach mit 2 *n* NaOH und schließlich mit Wasser wiederholt ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde die Lösung konzentriert und durch vorsichtigen Zusatz von Methanol die Kristallisation eingeleitet. Ausb. 70 mg (64%) 6, Schmp. 242° (Lit.: 241°⁹⁾, 242°¹⁰⁾).

IR: 1630, 1205, 1045, 940/cm.

NMR (CDCl₃): δ 1.46 (1), δ 2.03 (1), δ 2.28 (1) ($J = 2$ Hz), δ 2.44 (1) ($J = 1$ Hz), δ 3.11 (1) ($J = 2 + 1$ Hz), δ 3.38 (1), δ 3.15 (1), δ 4.05 (2), δ 6.23 (3).

MS (*m/e*): 336, 305, 161.

C₁₉H₁₂O₆ (336.3) Ber. C 67.86 H 3.60 Gef. C 67.84 H 3.59

2-Hydroxy-5-methoxy-p-benzochinon (10): 700 mg *4,5-Dimethoxy-o-benzochinon* (2) wurden in 30 ccm Dioxan/Aceton (1:1) teilweise gelöst und mit 1 ccm Wasser und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Bei Rühren und gelindem Erwärmen erfolgte völlige Lösung. Man setzte die fünffache Menge Petroläther (40–60°) hinzu und saugte den ausgefallenen Niederschlag ab. Umkristallisation aus wenig Eisessig ergab 450 mg (70%) 10, Schmp. 180–182° (Zers.).

IR: OH 3355; 3063, CO 1645, 1590; 1215, 973, 640/cm.

NMR (DMSO-d₆): δ 3.99 (1), 4.17 (1), δ 6.20 (3).

C₇H₆O₄ (154.1) Ber. C 54.55 H 3.92 Gef. C 54.85 H 3.86

10 zeigt rote Eisenchlorid-Reaktion (in Methanol) und gibt mit Diazomethan in Dioxan/Äther das bekannte *2,5-Dimethoxy-p-benzochinon* (9) (81%).

7-Methoxy-3-[6-methoxy-3,4-dioxo-cyclohexadien-(1,5)-yl]-chromon (11): 4.3 g des *Isoflavons* 4b wurden in 300 ccm absol. Dioxan unter Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen wurde portionsweise eine Lösung von 7.2 g *Tetrachlor-o-benzochinon* in 95 ccm absol. Äther zugegeben. Nach 30 Min. wurden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, zweimal mit Benzol und anschließend mit Äther gewaschen. Umkristallisation aus DMSO ergab 4.0 g (95%) 11 als rötlichbraunes Kristallinat. Schmp. 238–240° (Zers.).

IR: 3064, 1625 (breit), 1435, 1240, 1021/cm.

C₁₇H₁₂O₆ (312.3) Ber. C 65.40 H 3.88 Gef. C 65.20 H 3.90

7-Methoxy-3-[4-methoxy-3,6-dioxo-cyclohexadien-(1,4)-yl]-chromon (12)

a) 3.5 g des *o*-Chinon-Derivats 11 wurden in 300 ccm Dioxan/Methanol (1:1) suspendiert und mit 0.5 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Es wurde 15 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei sich Lösung und Niederschlag von Rotbraun nach Gelb aufhellten. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, der Niederschlag mit Methanol, dann mit Äther gewaschen und aus DMSO umkristallisiert. Ausb. 2.0 g (57%), gelbe Kristalle, Schmp. ca. 270° (Zers.).

⁹⁾ L. B. Norton und R. Hansberry, J. Amer. chem. Soc. 67, 1609 (1945).

¹⁰⁾ L. Crombie und D. A. Whiting, Tetrahedron Letters [London] 1962, 801; J. chem. Soc. [London] 1963, 1569.

b) 0.5 g **13** (s. u.) wurden in wenig absol. Dioxan in der Kälte mit der ber. Menge äther. *Diazomethan*-Lösung tropfenweise versetzt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde wie oben umkristallisiert. Ausb. 0.45 g (86%).

IR: 3083, 1662, 1613, 1432, 1311, 1207/cm.

$C_{17}H_{12}O_6$ (312.3) Ber. C 65.40 H 3.88 Gef. C 65.20 H 3.89

7-Methoxy-3-[4-hydroxy-3,6-dioxo-cyclohexadien-(1,4)-yl]-chromon (13): 350 mg des *o-Chinon-Derivats 11* wurden in 30 ccm *Dioxan-Aceton* (1:1) suspendiert und mit 0.5 ccm *Wasser* sowie 2 Tropfen konz. *Schwefelsäure* versetzt. Man erwärmte unter Rühren bis zur vollständigen Lösung. Nach Zusatz der fünffachen Menge Essigester wurde einmal mit gesättigter wäbr. KCl-Lösung und dann mit wenig *Wasser* gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde eingengt, wobei **13** als orangefarbenes Kristallisat ausfiel. Ausb. 270 mg (81%); Schmelzverhalten: ab 150° Verfärbung, vollständige Zers. bei ca. 290°. Rote Eisenchlorid-Reaktion (in Methanol).

IR: OH 3318; CO 1625; 1312, 1215, 1021/cm.

NMR (DMSO- d_6): s τ 1.63 (1), d 2.04 (1) ($J = 9$ Hz), m 2.88 (2), s 2.94 (1), s 3.97 (1), s 6.09 (3).

$C_{16}H_{10}O_6$ (298.3) Ber. C 64.43 H 3.38 Gef. C 64.65 H 3.63

2',5'-Dihydroxy-7,4'-dimethoxy-isoflavin (14): 1.0 g des *p-Chinon-Derivats 12* wurden in 100 ccm *Eisessig* suspendiert. Nach Zugabe von 5 g *Zinkstaub* wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Lösung nahezu farblos war. Es wurde filtriert und der Rückstand mit Aceton ausgezogen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in wenig *Wasser* aufgenommen und die ausgefallenen Kristalle abfiltriert. Umkristallisation aus *Eisessig* ergab 0.88 g (87%) **14**. Schmp. 255–257° (Zers.).

IR: OH 3400, 3240; CO 1618, 1590; 1432, 1265/cm.

NMR (CF₃CO₂H): s τ 1.18 (1), d 1.54 (1) ($J = 9$ Hz), dd 2.50 (1) ($J = 9 + 2$ Hz), d 2.62 (1) ($J = 2$ Hz), s 2.94 (1), s 3.13 (1), s 5.86 (3), s 5.99 (3).

$C_{17}H_{14}O_6$ (314.3) Ber. C 64.95 H 4.49 Gef. C 64.47 H 4.63

14 ist auch in geringerer Menge (ca. 4%) durch Kondensation von *7-Methoxy-chromanon-(4) (1b)* mit *2,5-Dimethoxy-p-benzochinon (9)* unter den bei **4a** angegebenen Bedingungen erhältlich.

2',4',5'-Trihydroxy-7-methoxy-isoflavin (15): 0.5 g des *p-Chinon-Derivats 13* wurden unter den bei **14** angegebenen Bedingungen reduziert und entsprechend aufgearbeitet. Ausb. 0.43 g (86%), Schmp. ab 265° (Zers.).

IR: OH 3520, 3340; CO 1630; 1438, 1273, 1238, 820/cm.

MS (*m/e*): 300, 283, 201, 151.

$C_{16}H_{12}O_6$ (300.3) Ber. C 64.00 H 4.03 Gef. C 64.07 H 4.08