

Oxidative Umlagerung von Chalkonen mit Thallium(III)-nitrat, IV<sup>1)</sup>

## Synthese des Dalpatins, Fujikinins, Glyciteins und anderer natürlicher Isoflavone

Sándor Antus, Loránd Farkas<sup>2)</sup>\*, Zsuzsanna Kardos-Balogh und Mihály Négrádi<sup>2)</sup>

Zentralforschungsinstitut der Ungarischen Akademie der Wissenschaften,  
H-1525-Budapest, Pf. 17

Eingegangen am 28. April 1975

7-Hydroxy-2',6-dimethoxy-4',5'-methylenedioxyisoflavon-7-O- $\beta$ -D-glucopyranosid (Dalpatin, 1), 7-Hydroxy-6-methoxy-3',4'-methylenedioxyisoflavon (Fujikinetin, 4), sein 7-O- $\beta$ -D-Glucopyranosid (Fujikinin, 6), 4',7-Dihydroxy-6-methoxyisoflavon (Glycitein, 35) und zwei Inhaltsstoffe von *Cordyla africana* (6-Hydroxy-2',7-dimethoxy-4',5'-methylenedioxy- (7) und 5,6,7-Trimethoxy-3',4'-methylenedioxyisoflavon (9)), weiterhin 5,6,7,8-Tetramethoxy-3',4'-methylenedioxyisoflavon (10) wurden hergestellt. 10 war mit einem Isoflavon aus *C. africana*, für das die gleiche Struktur vorgeschlagen worden war, nicht identisch.

### Oxidative Rearrangement of Chalcones by Tballium(III) Nitrate, IV<sup>1)</sup> The Synthesis of Dalpatin, Fujikinin, Glycitein and of Other Natural Isoflavones

The synthesis of 7-hydroxy-2',6-dimethoxy-4',5'-methylenedioxyisoflavone-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (dalpatin, 1), 7-hydroxy-6-methoxy-3',4'-methylenedioxyisoflavone (fujikinetin, 4), its 7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (fujikinin, 6), 4',7-dihydroxy-6-methoxyisoflavone (glycitein, 35), 6-hydroxy-2',7-dimethoxy-4',5'-methylenedioxy- (7) and 5,6,7-trimethoxy-3',4'-methylenedioxyisoflavone (9), two constituents of *Cordyla africana*, further of 5,6,7,8-tetramethoxy-3',4'-methylenedioxyisoflavone (10) is described. 10 was not identical with an isoflavone from *C. africana* for which the same structure has been proposed.

In früheren Mitteilungen<sup>1, 3)</sup> haben wir über die Anwendung der oxidativen Umlagerung von Chalkonen zu ( $\alpha$ -Formylbenzyl)-phenyl-ke-ton-dimethylacetalen (1,2-Diaryl-3,3-dimethoxy-1-propanone) mit Thallium(III)-nitrat<sup>4)</sup> zwecks einer einfachen Synthese von Isoflavonen berichtet.

Die Vorteile dieser Methode wurden jetzt bei der Synthese einer Reihe von natürlichen Isoflavonen verwertet, die alle, bis auf Glycitein (35), im Phenylrest mit einer Methylen-

<sup>1)</sup> III. Mittel.: L. Farkas und A. Wolfner, Chem. Ber. 107, 3966 (1974).

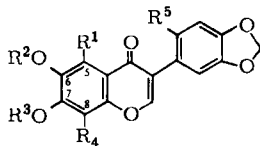
<sup>2)</sup> Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, H-1521 Budapest, Pf. 91.

<sup>3)</sup> L. Farkas, A. Gottsegen, M. Négrádi und S. Antus, J. Chem. Soc. Perkin, Trans. 1 1974, 305; J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 825.

<sup>4)</sup> A. McKillop, B. P. Swann, M. E. Ford und E. C. Taylor, J. Amer. Chem. Soc. 95, 3641 (1973).

dioxygruppe substituiert sind. Die für die Synthese dieses Typs notwendigen Benzylphenyl-ketone sind nach herkömmlichen Verfahren manchmal schwer zugänglich<sup>5)</sup>.

Das allgemeine Prinzip der Synthesen schildern wir am Beispiel des Dalpatins (1) und des Fujikinetins (4); bei den anderen Verbindungen möchten wir nur auf spezielle Umstände hinweisen.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	
1	H	Me	Glu	H	OMe	(Dalpatin)
2	H	Me	H	H	OMe	
3	H	Me	CH <sub>2</sub> Ph	H	OMe	
4	H	Me	H	H	H	(Fujikinetin)
5	H	Me	CH <sub>2</sub> Ph	H	H	
6	H	Me	Glu	H	H	(Fujikinin)
7	H	H	Me	H	OMe	
8	H	Ac	Me	H	OMe	
9	OMe	Me	Me	H	H	
10	OMe	Me	Me	OMe	H	
11	OMe	H	Me	OMe	H	

Glu =  $\beta$ -D-Glucopyranosyl

7-Hydroxy-2',6-dimethoxy-4',5'-methylenedioxyisoflavon-7-O- $\beta$ -D-glucopyranosid (Dalpatin, 1) wurde aus den Samen von *Dalbergia paniculata* isoliert<sup>6)</sup>. Zur Synthese des Aglycons 2 von 1 kondensierten wir in alkalischem Medium 4-Benzyloxy-2-hydroxy-5-methoxyacetophenon (12)<sup>7)</sup> mit 2-Methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyd<sup>8)</sup> zum 2'-Hydroxychalkon 18. Da nach unseren früheren Erfahrungen<sup>3)</sup> *p*-Alkoxyphenol-Derivate durch 1 Moläquiv. Thallium(III)-nitrat im allgemeinen zu chinoiden Produkten oxidiert werden, blockierten wir erst das 2'-Hydroxyl von 18 durch Acetylierung (zu 19) und oxidierten letzteres mit Thalliumnitrat in Methanol zum 1,2-Diaryl-3,3-dimethoxy-1-propanon-Derivat 28. Dieses wurde nicht isoliert, sondern erst mit Natriummethylat desacetyliert und dann durch Säurebehandlung zum Isoflavon 3 cyclisiert. Entbenzylierung von 3 ergab 2, d. h. das Aglycon von Dalpatin (1). Durch Kupplung von 2 nach *Koenigs* und *Knorr* mit Acetobromglucose und nachfolgende Verseifung erhielten wir Dalpatin (1).

Bei der Synthese des Fujikinetins (4), eines Inhaltsstoffes aus *Cladrastis platycarpa* Makino<sup>9)</sup> war es zweckmäßiger, anstatt des 2'-Acetoxychalkons 21 das entsprechende Benzyloxychalkon 22 zu oxidieren. Wegen der relativ niedrigen Wanderungsbereitschaft der 3,4-Methylenedioxyphenyl-Gruppe trat nämlich während der verlängerten Reaktions-

<sup>5)</sup> M. Nógrádi, L. Farkas und W. D. Ollis, Chem. Ber. 103, 999 (1970).

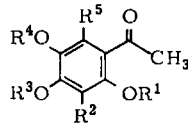
<sup>6)</sup> R. Adinarayana und J. R. Rao, Tetrahedron 28, 5377 (1972).

<sup>7)</sup> R. Aneja, R. N. Khanna und T. R. Seshadri, J. Chem. Soc. 1963, 163.

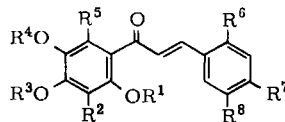
<sup>8)</sup> H. Sugimoto, Bull. Chem. Soc. Japan 39, 1525 (1966).

<sup>9)</sup> H. Imamura, Y. Hibino und H. Ohashi, Mokuzai Gakkaishi 19, 293 (1973) [C. A. 79, 78532 (1973)].

zeit eine weitgehende Hydrolyse des Chalkonacetats **21** ein, die die Reaktion in Richtung von chinoiden Produkten<sup>3)</sup> lenkte, weshalb der Fujikinetin-7-benzyläther (**5**) nur in sehr geringer Ausbeute entstand. Weiterhin war das für die Herstellung des 2'-Benzyloxychalkons **22** erforderliche 2,4-Dibenzyloxy-5-methoxyacetophenon (**13**) durch Benzylieren von 2,4-Dihydroxy-5-methoxyacetophenon<sup>10)</sup> auch einfacher zugänglich als die 2'-Hydroxyverbindung **12**. Oxidation von **22** führte zum Acetal **29**. Entbenzylierung von **29** ergab das Dihydroxyacetal **30**, das durch Behandlung mit Säure Fujikinetin (**4**)<sup>11)</sup> lieferte. Kupplung von **4** mit Acetobromglucose und Verseifung des Produktes führte zu Fujikinin (**6**), dem 7-O- $\beta$ -D-Glucopyranosid des Fujikinetins (**4**).



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
<b>12</b>	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Me	H
<b>13</b>	CH <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph	Me	H
<b>14</b>	CH <sub>2</sub> Ph	H	Me	CH <sub>2</sub> Ph	H
<b>15</b>	CH <sub>2</sub> Ph	H	Me	Me	OMe
<b>16</b>	CH <sub>2</sub> Ph	OMe	Me	CH <sub>2</sub> Ph	OMe
<b>17</b>	CH <sub>2</sub> Ph	OMe	Me	Me	OMe



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>18</b>	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Me	H	OMe	OCH <sub>2</sub> O	
<b>19</b>	Ac	H	CH <sub>2</sub> Ph	Me	H	OMe	OCH <sub>2</sub> O	
<b>20</b>	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Me	H	H	OCH <sub>2</sub> O	
<b>21</b>	Ac	H	CH <sub>2</sub> Ph	Me	H	H	OCH <sub>2</sub> O	
<b>22</b>	CH <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph	Me	H	H	OCH <sub>2</sub> O	
<b>23</b>	CH <sub>2</sub> Ph	H	Me	CH <sub>2</sub> Ph	H	OMe	OCH <sub>2</sub> O	
<b>24</b>	CH <sub>2</sub> Ph	H	Me	Me	OMe	H	OCH <sub>2</sub> O	
<b>25</b>	CH <sub>2</sub> Ph	OMe	Me	CH <sub>2</sub> Ph	OMe	H	OCH <sub>2</sub> O	
<b>26</b>	CH <sub>2</sub> Ph	OMe	Me	Me	OMe	H	OCH <sub>2</sub> O	
<b>27</b>	CH <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph	Me	H	H	OH	H

Aus dem Kernholz von *Cordyla africana* haben rhodesische Forscher sieben Isoflavone isoliert<sup>13, 14)</sup>. Die Herstellung eines Vertreters davon (2',3',4',6,7-Pentamethoxyisoflavon)

<sup>10)</sup> J. W. Daly, J. Benigni, R. Minnis, Y. Kanaoka und B. Witkop, *Biochemistry* **4**, 2513 (1965).

<sup>11)</sup> **4** wurde von Jain et al.<sup>12)</sup> und auch durch Imamura et al.<sup>9)</sup> bereits vor seiner Erkennung als Naturstoff auf anderen Wegen hergestellt.

<sup>12)</sup> A. C. Jain, V. K. Rohtagi und T. R. Seshadri, *Indian J. Chem.* **11**, 98 (1973).

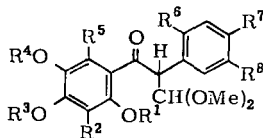
<sup>13)</sup> R. V. M. Campbell, S. H. Harper und A. D. Kemp, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1787.

<sup>14)</sup> R. V. M. Campbell und J. Tannock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1** **1973**, 2222.

haben wir bereits beschrieben<sup>11)</sup>; diesmal berichten wir über die Synthese der 6-Hydroxy-2',7-dimethoxy-4',5'-methylenedioxy- (7), 5,6,7-Trimethoxy-3',4'-methylenedioxy- (9) und 5,6,7,8-Tetramethoxy-3',4'-methylenedioxyisoflavone (10)<sup>14)</sup>.

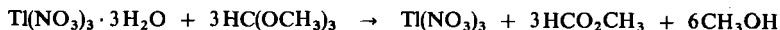
Umsetzung des aus 2,5-Dibenzoyloxy-4-methoxyacetophenon (14)<sup>15)</sup> und 2-Methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyd gewonnenen Chalkons 23 mit Thalliumnitrat ergab nach Säulenchromatographie das kristallisierte Acetal 31. Katalytisches Entbenzylieren von 31 und Cyclisierung mit Säure führte zum 6-Hydroxy-2',7-dimethoxy-4',5'-methylenedioxyisoflavon (7).

Mit einer entsprechenden, von 6-Benzoyloxy-2,3,4-trimethoxyacetophenon (15) und 3,4-Methylenedioxybenzaldehyd ausgehenden Reaktionsfolge stellten wir über das Chalkon 24 5,6,7-Trimethoxy-3',4'-methylenedioxyisoflavon (9) her.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
28	Ac	H	CH <sub>2</sub> Ph	Me	H	OMe	OCH <sub>2</sub> O	
29	CH <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph	Me	H	H	OCH <sub>2</sub> O	
30	H	H	H	Me	H	H	OCH <sub>2</sub> O	
31	CH <sub>2</sub> Ph	H	Me	CH <sub>2</sub> Ph	H	OMe	OCH <sub>2</sub> O	
32	CH <sub>2</sub> Ph	OMe	Me	CH <sub>2</sub> Ph	OMe	H	OCH <sub>2</sub> O	
33	CH <sub>2</sub> Ph	OMe	Me	Me	OMe	H	OCH <sub>2</sub> O	
34	CH <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph	Me	H	H	OH	H

Zur Synthese von 10 kondensierten wir 2,5-Dibenzoyloxy-3,4,6-trimethoxyacetophenon (16) mit 3,4-Methylenedioxybenzaldehyd zum Chalkon 25. Die Reaktion von 25 mit  $Tl(NO_3)_3 \cdot 3H_2O$  in Methanol war äußerst langsam und ergab das Acetal 32 nur in verschwindend kleiner Ausbeute. Oxidation mit wasserfreiem  $Tl(NO_3)_3$  dagegen verlief glatt. Dieses wurde nach dem Verfahren von McKillop und Mitarb.<sup>16)</sup> durch Lösen von  $Tl(NO_3)_3 \cdot 3H_2O$  in Trimethylorthoformiat hergestellt, wobei sogleich auch das zur Reaktion notwendige Methanol entstand:



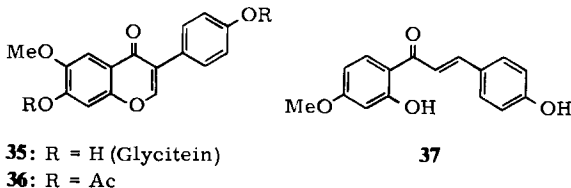
Entbenzylierung des Acetals 32 und Ringschluß durch Erhitzen auf 200°C für 10 min<sup>17)</sup> ergab das 6-Hydroxyisoflavon 11, das durch Methylieren in 5,6,7,8-Tetramethoxy-3',4'-methylenedioxyisoflavon (10) überführt wurde. Da 10 mit dem Naturstoff nicht identisch war, bereiteten wir es auch aus 2-Benzoyloxy-3,4,5,6-tetramethoxyacetophenon (17). Oxidation des entsprechenden Chalkons 26 mit Thalliumnitrat in Trimethylorthoformiat ergab das Benzoyloxyacetal 33; Entbenzylierung zum Hydroxyacetal und thermischer Ringschluß führten zu 10.

<sup>15)</sup> E. Hardegger, K. Steiner, E. Widmer, H. Corrodi, Th. Schmidt, H. P. Knoepfel, W. Rieder, H. J. Meyer, F. Kugler und H. Gempeler, *Helv. Chim. Acta* 47, 1966 (1964).

<sup>16)</sup> Privatmitteil. von Dr. A. McKillop, Norwich, England.

<sup>17)</sup> Der säurekatalysierte Ringschluß ergab niedrige Ausbeuten.

Die Synthese des aus Sojabohnen isolierten<sup>18)</sup> Glyciteins (**35**) bot uns eine Gelegenheit, das Verhalten eines 4-Hydroxychalkons bei der Thalliumnitrat-Oxidation zu erkennen. Bedingt durch die relative Geschwindigkeit der betreffenden Reaktionen kann mit 1 Mol-äquiv.  $Tl(NO_3)_3$  entweder die gewünschte Umlagerung zu einem Acetal oder eine Oxidation zu einem Chinol<sup>3)</sup> eintreten.



In einem Modellversuch lieferte die Oxidation von 2',4-Dihydroxy-4'-methoxychalkon (**37**) mit einem Moläquiv.  $Tl(NO_3)_3$  als einziges Produkt 1-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-3,3-dimethoxy-1-propanon bzw. nach dessen Behandlung mit Säure 4'-Hydroxy-7-methoxyisoflavon<sup>19)</sup>. Entsprechend ergab die Oxidation des 4-Hydroxychalkons **27** mit einem Moläquiv.  $Tl(NO_3)_3$  in Methanol das Acetal **34**. Entbenzylierung von **34** und Ringschluß lieferte 4',7-Dihydroxy-6-methoxyisoflavon (Glycitein, **35**).

Die Schmelzpunkte der Syntheseprodukte stimmten mit Ausnahme von **10** mit denen der Naturstoffe überein. Dalpatin (**1**) und Fujikinin (**6**) wurden mit authentischen Proben<sup>20)</sup> direkt verglichen (Misch.-Schmp.). Von den Inhaltsstoffen der *Cordyla africa* (**7**, **9** und **10**)<sup>14)</sup> war leider keine Probe mehr zugänglich; es standen uns jedoch die IR-Spektren der Naturstoffe zur Verfügung, die mit den Spektren von synthetischem **7** bzw. **9** in vollkommene Deckung gebracht werden konnten. Synthetisches 5,6,7,8-Tetramethoxy-3',4'-methylenedioxyisoflavon (**10**, Schmp. 91–93°C) war dagegen von dem mit derselben Struktur charakterisierten Naturstoff (Schmp. 210–212°C) nicht nur im Schmelzpunkt sondern auch in allen spektroskopischen Eigenschaften verschieden. Da die Substitutionsmuster und das Grundgerüst von **10** durch die Ausgangsverbindungen und den Syntheseweg eindeutig festgelegt werden, weiterhin auch die spektroskopischen Eigenschaften des Syntheseproduktes (s. exp. Teil) mit der Konstitution **10** vollkommen im Einklang sind, sollte der Naturstoff ein Isomeres von **10** sein.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Mikroheiztisch, unkorrigiert. NMR-Spektren: Varian XL 100 Kernresonanzgerät, bei 100 MHz, Tetramethylsilan als innerer Standard. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren aller neuen Verbindungen wurden registriert und standen mit den angegebenen Strukturen in Einklang, doch wurden wegen ihrer Ähnlichkeit lediglich die Spektren der Endprodukte, bzw. eines für jeden Verbindungstyp angegeben.

<sup>18)</sup> M. Naim, B. Gestettner, I. Kirson, Y. Kirk und A. Bondi, *Phytochemistry* **12**, 169 (1973).

<sup>19)</sup> M. L. Dhar, N. Narasimhachari und T. R. Seshadri, *J. Sci. Ind. Res., Sect. B* **14**, 73 (1955).

<sup>20)</sup> Für Proben bzw. IR-Spektren von Naturstoffen sind wir den Herren Dr. D. Adinarayana (Tirupati, Indien), Dr. H. Iwamura (Gifu, Japan) und Dr. J. Tannock (Salisbury, Rhodesien) zu Dank verpflichtet.

Tab. Schmp., Ausbeuten und Analysendaten der Syntheseprodukte

	Verbindung	Schmp. (°C) (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H	% Ausb. (Methode) <sup>a)</sup>
<i>Isosflavone</i>					
2	7-Hydroxy-2',6'-dimethoxy-4',5'-methylendioxyisoflavin	254–256 <sup>b)</sup> (MeOH/CHCl <sub>3</sub> )	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub> (342.3)	—	68 <sup>c)</sup> (K)
3	7-Benzoyloxy-2',6'-dimethoxy-4',5'-methylendioxyisoflavin	165.5–166.5 (MeOH)	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub> (432.4)	Ber. 69.44 4.66 Gef. 69.03 4.72	62 <sup>d)</sup> (H)
4	7-Hydroxy-6-methoxy-3',4'-methylendioxyisoflavin	277.5–279 <sup>a)</sup> (MeOH)	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> (312.3)	—	77 <sup>f)</sup> (H)
5	7-Benzoyloxy-6-methoxy-3',4'-methylendioxyisoflavin	176–178 (MeOH)	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> (402.4)	Ber. 71.63 4.51 Gef. 71.85 4.43	3 (H)
7	6-Hydroxy-2',7'-dimethoxy-4',5'-methylendioxyisoflavin	253–255 <sup>b)</sup> (MeOH)	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub> (342.3)	—	78 <sup>b)</sup> (H)
8	6-Acetoxy-2',7'-dimethoxy-4',5'-methylendioxyisoflavin	213.5–215 (MeOH)	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub> (384.3)	Ber. 62.50 4.20 Gef. 62.90 4.16	73 (H)
9	5,6,7-Trimethoxy-3',4'-methylendioxyisoflavin	174–175 <sup>b)</sup> (MeOH)	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub> (356.4)	Ber. 64.04 4.53 Gef. 63.98 4.69	44 <sup>b)</sup> (H)
10	5,6,7,8-Tetramethoxy-3',4'-methylendioxyisoflavin	91–93 (MeOH)	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub> (386.3)	Ber. 62.17 4.70 Gef. 61.87 4.87	85 (I) 36 <sup>g)</sup>
11	6-Hydroxy-5,7,8-trimethoxy-3',4'-methylendioxyisoflavin	147–148.5 (MeOH)	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub> (372.3)	Ber. 61.29 4.33 Gef. 61.51 4.42	30 (I)
35	4',7-Dihydroxy-6-methoxyisoflavin	306–308 <sup>b)</sup> (H <sub>2</sub> O/MeOH)	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> (284.3)	—	67 <sup>b)</sup> (H)
36	4',7-Diacetoxy-6-methoxyisoflavin	220–222.5 <sup>b)</sup> (AtOH)	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub> (368.3)	—	65 <sup>m)</sup> (J)

Tab. (Fortsetzung)

	Verbindung	Schmp. (°C) (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H	% Ausb. (Methode) <sup>1)</sup>
<i>Chalkone</i>					
18	4'-Benzyl oxy-2'-hydroxy-2,5'-di-methoxy-4,5-methylendioxychalkon	223—224 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> O <sub>7</sub> (434.4)	Ber. 69.11 5.10 Gef. 68.96 5.04	42 (B)
19	2'-Acetoxy-4'-benzyl oxy-2,5'-di-methoxy-4,5-methylendioxychalkon	197—199 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> O <sub>8</sub> (476.5)	Ber. 68.06 5.08 Gef. 68.39 5.18	69 (J)
20	4'-Benzyl oxy-2'-hydroxy-5'-methoxy-3,4-methylendioxychalkon	194—195 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub> (404.4)	Ber. 71.28 4.90 Gef. 71.25 5.02	45 (B)
21	2'-Acetoxy-4'-benzyl oxy-5'-methoxy-3,4-methylendioxychalkon	170—171.5 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> O <sub>7</sub> (434.4)	Ber. 69.94 4.96 Gef. 70.44 4.82	72 (J)
22	2',4'-Dibenzyl oxy-5'-methoxy-3,4-methylendioxychalkon	139—140 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub> (494.6)	Ber. 75.29 5.30 Gef. 75.60 5.69	85 (A)
23	2',5'-Dibenzyl oxy-2,4'-dimethoxy-4,5-methylendioxychalkon	178—180 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> O <sub>7</sub> (524.5)	Ber. 73.27 5.38 Gef. 73.45 5.51	69 (A)
24	6'-Benzyl oxy-2',3',4'-trimethoxy-3,4-methylendioxychalkon	116—117.5 (MeOH)	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub> (448.5)	Ber. 69.63 5.39 Gef. 69.81 5.30	78 (A)
25	2',5'-Dibenzyl oxy-3',4',6'-trimethoxy-3,4-methylendioxychalkon	99—100.5 (n-Hexan)	C <sub>33</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub> (554.6)	Ber. 71.47 5.45 Gef. 71.20 5.54	70 (C)
26	2'-Benzyl oxy-3',4',5',6'-tetramethoxy-3,4-methylendioxychalkon	94.5—96 (n-Hexan)	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> O <sub>8</sub> (478.5)	Ber. 67.77 5.48 Gef. 67.97 5.61	60 (C)
27	2',4'-Dibenzyl oxy-4-hydroxy-5'-methoxychalkon	172—175.5 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub> (466.5)	Ber. 77.23 5.62 Gef. 77.41 5.76	48 (D)
37	2',4-Dihydroxy-4'-methoxychalkon	155—156 (CHCl <sub>3</sub> )	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> (270.3)	Ber. 71.10 5.22 Gef. 70.90 5.10	22 (D)

Tab. (Fortsetzung)

	Verbindung	Schmp. (°C) (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		% Aush. (Methode) <sup>a)</sup>
				C	H	
	<i>1,2-Diaryl-1-propanone</i>					
29	1-(2,4-Dibenzoyloxy-5-methoxyphenyl)-3,3-dimethoxy-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-1-propanon	100–102 (MeOH)	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> O <sub>8</sub> (556.5)	Ber. 71.21 Gef. 71.17	5.80 5.76	71 (E)
30	1-(2,4-Dihydroxy-5-methoxyphenyl)-3,3-dimethoxy-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-1-propanon	148–150 (ÄtOH)	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub> (376.4)	Ber. 60.63 Gef. 60.45	5.36 5.39	40 (G)
31	1-(2,5-Dibenzoyloxy-4-methoxyphenyl)-3,3-dimethoxy-2-(2-methoxy-4,5-methylendioxyphenyl)-1-propanon	110–111 (MeOH)	C <sub>34</sub> H <sub>34</sub> O <sub>9</sub> (586.6)	Ber. 69.91 Gef. 70.11	5.84 6.18	44 (E)
32	1-(2,5-Dibenzoyloxy-3,4,6-trimethoxyphenyl)-3,3-dimethoxy-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-1-propanon	67–69.5 (MeOH)	C <sub>33</sub> H <sub>36</sub> O <sub>10</sub> (616.6)	Ber. 68.17 Gef. 68.32	5.90 5.91	68 (F)
33	1-(2-Benzoyloxy-3,4,5,6-tetramethoxyphenyl)-3,3-dimethoxy-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-1-propanon	96–97 (n-Hexan)	C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> O <sub>10</sub> (540.6)	Ber. 64.43 Gef. 64.30	5.97 6.40	53 (F)
34	1-(2,4-Dibenzoyloxy-5-methoxyphenyl)-3,3-dimethoxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon	134–136.5 (MeOH)	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> O <sub>7</sub> (528.6)	Ber. 72.71 Gef. 72.43	6.10 6.55	11 (E)

a) S. exp. Teil.

b) Lit.-Schmp. 254°C<sup>6)</sup>.

c) Methode K: Katalytische Entbenzylierung.

d) Berechnet auf das entsprechende Chalkon.

e) Lit.-Schmp. 279–281°C<sup>9)</sup>.

f) Auf 30 berechnet.

g) Lit.-Schmp. 252–253°C<sup>14)</sup>.

h) Berechnet auf das entsprechende Benzoyloxyacetal.

i) Lit.-Schmp. 172–173°C<sup>14)</sup>.

j) Durch Methylieren von II (s. exp. Teil).

k) Lit.-Schmp. 311–313°C<sup>18)</sup>.l) Lit.-Schmp. 212–214°C<sup>18)</sup>.

m) Methode J: Acetylierung mit Pyridin/Acetanhydrid.



2,5-Dibenzoyloxy-3,4,6-trimethoxyacetophenon (**16**): 4.55 g 2,5-Dihydroxy-3,4,6-trimethoxyacetophenon<sup>21)</sup> wurden in 25 ml Dimethylformamid mit 6.45 ml Benzylchlorid und 5 g Kaliumcarbonat 30 min unter Rückfluß gekocht. Wasserdampfdestillation und Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol ergaben farblose Prismen, 5.0 g (63%), Schmp. 75–77°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.41 ppm (s, COCH<sub>3</sub>), 3.86, 3.90 und 3.95 (s, 3 × OCH<sub>3</sub>), 5.04 und 5.05 (s, 2 × OCH<sub>2</sub>Ph), 7.22–7.58 (m, 10H, Aromaten-H).

C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> (422.5) Ber. C 71.07 H 6.20 Gef. C 70.9 H 6.37

6-Benzoyloxy-2,3,4-trimethoxyacetophenon (**15**) wurde wie **16** aus 6-Hydroxy-2,3,4-trimethoxyacetophenon<sup>22)</sup> in 71 proz. Ausb. hergestellt. Schmp. 61–64°C (aus Methanol).

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (316.3) Ber. C 68.34 H 6.37 Gef. C 67.72 H 6.39

2-Benzoyloxy-3,4,5,6-tetramethoxyacetophenon (**17**) wurde wie **16** aus 2-Hydroxy-3,4,5,6-tetramethoxyacetophenon<sup>21)</sup> in 71 proz. Ausb. hergestellt. Farblose Nadeln, Schmp. 100.5–101.5°C (aus Äthanol).

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> (346.4) Ber. C 65.88 H 6.40 Gef. C 66.28 H 6.46

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von Chalkonen: Äquimolare Mengen (0.01 mol) des Aldehyds und des Acetophenons wurden (*Methode A*) in Äthanol mit 5 ml 50proz. wäbr. Kalilauge 24 h bei Raumtemp. gerührt, bzw. (*Methode B*) 1 h unter Rückfluß gekocht, oder (*Methode C*) in einem Gemisch von 2.5 ml Äthanol und 3.5 ml 25proz. wäbr. Natronlauge 3 h oder (*Methode D*) in 10 ml Äthanol mit 0.5 ml Piperidin 8 h unter Rückfluß gekocht. Nach Ansäuern extrahierte man das Produkt mit CHCl<sub>3</sub>, schüttelte die Chloroformlösung mehrmals mit konz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aus und kristallisierte nach Abdampfen des Lösungsmittels den Rückstand.

Durch Acetylierung der 2'-Hydroxychalkone **18**, **20** in Pyridin mit Acetanhydrid erhielten wir die 2'-Acetoxychalkone **19** und **21**. — <sup>1</sup>H-NMR von **21** (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.22 ppm (s, CH<sub>3</sub>CO), 3.94 (s, OMe), 5.19 (s, OCH<sub>2</sub>Ph), 6.03 (s, OCH<sub>2</sub>O), 6.70 (s, 3'-H), 6.84 (d, J<sub>o</sub> = 8.0 Hz, 5-H), 7.09 (d, J = 16.0 Hz, COCH =), 7.08 (q, J<sub>o</sub> = 8.0, J<sub>m</sub> = 2.0 Hz, 6-H), 7.30 (s, J<sub>m</sub> = 2.0 Hz, 2-H), 7.39 (s, 6'-H), 7.43 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) und 7.55 (d, J = 16.0 Hz, =CH–Ar).

#### Oxidative Umlagerung von Chalkonen mit Thallium(III)-nitrat

*Methode E*: 1.0 mmol des Chalkons wurde in Methanol/Chloroform (2 : 1) gelöst oder in Methanol suspendiert und mit 1.1 mmol in 10 ml Methanol gelöstem Tl(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 3H<sub>2</sub>O bei Raumtemp. versetzt. Nach Abklingen der dünn-schichtchromatographisch verfolgten Reaktion neutralisierte man mit Natriummethylat. Die aus den 2'-Acetoxychalkonen **19** und **21** erhaltenen Acetale wurden nicht isoliert, sondern mit Natriummethylat verseift und direkt zu den Isoflavonen **3** und **5** cyclisiert. Die Acetate aus 2'-Benzoyloxychalkonen wurden durch Eindampfen, Extraktion und eventuell durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Benzol/Äthylacetat 8 : 1) isoliert und kristallisiert.

*Methode F*: Eine Lösung von 1.1 mmol des Chalkons in 2.3 ml Trimethylorthoformiat wurde mit einer Lösung von 1.1 mmol Tl(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 3H<sub>2</sub>O in 2 ml Trimethylorthoformiat versetzt. Nach Abklingen der Reaktion verdünnte man das Reaktionsgemisch mit 50 ml n-Hexan, gab Wasser zu, dampfte die organische Phase ein und kristallisierte den Rückstand.

Katalytisches Entbenzylieren (*Methode G*) von **29** ergab das Dihydroxyacetal **30**.

<sup>1</sup>H-NMR von **31** (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.13 und 3.38 ppm (s, –CH(OMe)<sub>2</sub>), 3.59 und 3.75 (s, Ar – OMe), 5.03 und 5.12 (s, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.05 (d, J = 8 Hz, CHCO), 5.55 (d, J = 8 Hz, CH(OMe)<sub>2</sub>), 5.85 und 5.87 (AB-q, J = 1.5 Hz, OCH<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 6.41 (d, J<sub>p</sub> = 1.5 Hz, 3-H), 6.94 (s, 6'-H), 7.20–7.46 (m, 10H, Aromatenprotonen).

<sup>21)</sup> W. Baker, J. Chem. Soc. 1941, 669.

<sup>22)</sup> J. Chopin, D. Molho, H. Pacheco und C. Mentzer, Bull. Soc. Chim. France 1957, 202.

## Herstellung von Isoflavonen

**Methode H:** Die 2-Aryl-1-(2-hydroxyaryl)-3,3-dimethoxy-1-propanone wurden in Methanol/5proz. Salzsäure (8 : 1) 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen kristallisierten die Isoflavone aus oder wurden durch Eindampfen isoliert.

**Methode I:** Erhitzen derselben Acetale i. Vak. für 10 min bei 200°C.

Katalytische Hydrierung von **3** und **5** führten zu **2** bzw. **4**.

**7-Hydroxy-2'-6-dimethoxy-4',5'-methylendioxyisoflavon-7-O-β-D-glucopyranosid (Dalpatin, 1):** Eine gerührte Suspension von 342 mg **2**, 0,4 g Calciumsulfat (Sikkon®) und 260 mg Silberoxid wurden mit 450 mg Acetobromglucose versetzt. Nach 1 h gab man noch 450 mg Acetobromglucose zu. Nach insgesamt 6 h Rühren verdünnte man das Reaktionsgemisch mit 60 ml Chloroform und schüttelte die filtrierte Lösung mehrmals mit 5proz. Schwefelsäure aus. Nach Auswaschen mit Wasser engte man die Lösung ein und gab 80 ml 0,1 N Natriummethylat dazu. Nach 10 h Rühren kristallisierte **1** aus. Farblose Nadeln (302 mg, 60%), Schmp. (aus Äthanol) 260–262°C (Lit.<sup>6)</sup> 261–263°C).  $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$  ( $c = 0.11$ , DMF).

$C_{24}H_{24}O_{12}$  (504.4) Ber. C 57.14 H 4.80 Gef. C 56.67 H 4.69

**7-Hydroxy-2'-6-dimethoxy-4',5'-methylendioxyisoflavon-7-O-(β-D-glucopyranosid-tetraacetat):** Acetylierung von 100 mg **1** mit Acetanhydrid in Pyridin ergab nach üblicher Aufarbeitung das Tetraacetat, 83 mg (67%), Schmp. 114–116°C (aus Äthanol). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.06 ppm (6H), 2.10 und 2.12 (s, OAc), 3.74 und 3.93 (s, OMe), 4.28 (m, 2H, Zucker-CH<sub>2</sub>), 5.04–5.46 (m, 5H, Zucker-H), 5.97 (s, OCH<sub>2</sub>O), 6.64 (s, 3'-H), 6.83 (s, 8-H), 7.22 (s, 6'-H), 7.67 (s, 5-H) und 7.92 (s, 2-H).

$C_{32}H_{32}O_{16}$  (672.6) Ber. C 57.14 H 4.80 Gef. C 57.36 H 4.76

**7-Hydroxy-6-methoxy-3',4'-methylendioxyisoflavon-7-O-β-D-glucopyranosid (Fujikinin, 6):** **312 mg 4** wurden, wie bei **1** beschrieben, mit Acetobromglucose gekuppelt und wie üblich aufgearbeitet. Kleine Nadeln (aus Äthanol), 266 mg (56%), Schmp. 231–232.5°C (Lit.<sup>10)</sup> 228–230°C).  $[\alpha]_D = -60^\circ$  ( $c = 0.3$ , Methanol).

$C_{23}H_{22}O_{11}$  (474.4) Ber. C 58.23 H 4.68 Gef. C 58.42 H 4.49

**7-Hydroxy-6-methoxy-3',4'-methylendioxyisoflavon-7-O-(β-D-glucopyranosid-tetraacetat):** Acetylierung von 105 mg **6** ergab 105 mg (81%) des Acetats als lange Nadeln vom Schmp. 184–185°C. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.07 ppm (6H), 2.10 und 2.12 (s, OAc), 3.94 (s, OMe), 4.29 (m, 2H, Zucker-CH<sub>2</sub>), 5.10–5.45 (m, 5H, Zucker-CH), 6.01 (s, OCH<sub>2</sub>O), 6.87 (d,  $J_o = 8$  Hz, 5'-H), 6.96 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2'-H), 7.08 (q,  $J_o = 8$  Hz,  $J_m = 1.5$  Hz, 6'-H), 7.21 (s, 8-H), 7.67 (s, 5-H) und 7.95 (s, 2-H).

$C_{31}H_{30}O_{15}$  (642.6) Ber. C 57.94 H 4.71 Gef. C 57.77 H 4.60

**6-Acetoxy-2'-7-dimethoxy-4',5'-methylendioxyisoflavon (8):** Acetylierung von **7** ergab **8** (s. auch Tab.). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.34 ppm (s, Ac), 3.72 und 3.96 (s, 2', 7-OMe), 5.98 (s, OCH<sub>2</sub>O), 6.68 (s, 3'-H), 6.80 (s, 8-H), 7.10 (s, 6'-H), 7.78 (s, 5-H), 8.02 (s, 2-H).

**5,6,7-Trimethoxy-3',4'-methylendioxyisoflavon (9):** Aus **24** (s. auch Tab.). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.92, 3.96 und 3.97 ppm (s, OMe), 5.98 (s, OCH<sub>2</sub>O), 6.70 (s, 8-H), 6.84 (d,  $J_o = 8$  Hz, 5'-H), 6.95 (d,  $J_m = 2$  Hz, 2'-H), 7.05 (q,  $J_o = 8$  Hz,  $J_m = 2$  Hz, 6'-H) und 7.80 (s, 2-H).

**5,6,7,8-Tetramethoxy-3',4'-methylendioxyisoflavon (10):** Eine Lösung von 154 mg **11** in 10 ml Aceton wurde mit 0,2 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 0,05 ml Dimethylsulfat 6 h unter Rückfluß gekocht, die Lösung filtriert, eingedampft und der Rückstand aus Methanol zweimal umkristallisiert. Farblose Nadeln.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.80, 3.81, 3.85 und 4.11 ppm (s, OMe), 6.00 (s, OCH<sub>2</sub>O), 8.05–8.40 (m, 3H, 2', 5', 6'-H) und 7.90 (s, 2-H). — MS (70 eV, Direkteinlaß bei 150°C):  $m/e$  (%) 386 (44), 371

(100), 357 (3.0), 355 (2.2), 353 (2.1), 343 (13), 328 (12), 313 (4.1), 310 (4.2), 285 (2.6), 283 (22), 282 (3.4), 257 (1.9), 197 (3.6), 178 (13), 163 (5.5), 149 (7.6), 146 (7.8) und 145 (5.2). — IR (KBr): 2980, 2940, 2900, 2840, 1640, 1580, 1560, 1500, 1460, 1440, 1420, 1400, 1375, 1320, 1275, 1240, 1130, 1110, 1100, 1070, 1045, 1000, 970, 940, 905, 895, 850, 820, 800, 730, 700 und  $640\text{ cm}^{-1}$ .

*4'-Hydroxy-7-methoxyisoflavon*: 330 mg des Chalkons **37** wurde, wie oben beschrieben, mit Thalliumnitrat oxidiert. Das durch Säulenchromatographie isolierte ölige Acetal (250 mg) ergab nach Kochen für 6 h mit 10 ml Methanol und 1 ml 10proz. Salzsäure farblose Kristalle, 55 mg (25%), Schmp. 216–218°C (Lit.<sup>17)</sup> 216°C).

*4',7-Diacetoxy-6-methoxyisoflavon (36)*: (s. auch Tab.). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ):  $\delta = 2.32$  und  $2.38$  ppm (s, Ac), 3.95 (s, OMe), 7.18 (d,  $J_o = 8$  Hz, 3', 5'-H), 7.46 (s, 8-H), 7.71 (d,  $J = 8$  Hz, 2', 6'-H), 7.74 (s, 5-H) und 8.08 (s, 2-H).

[192/75]