

Oxidative Umlagerung von Chalconen mit Thallium(III)-nitrat, VI¹⁾

Synthese der Isoflavonoide Jamaicin und Leiocarpin

Sándor Antus²⁾, Loránd Farkas, Ágnes Gottsegen, Zsuzsanna Kardos-Balogh²⁾ und Mihály Nógrádi*

Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Pf. 91, H-1521 Budapest

Eingegangen am 29. März 1976

Die Unempfindlichkeit des 2,2-Dimethyl-2H-chromen-Systems gegen Oxidation mit $Tl(NO_3)_3$ ermöglichte die von 6-Acetyl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen (9) ausgehende Synthese des Isoflavons Jamaicin (1) und des Pterocarpan Leiocarpin (4) durch oxidative Umlagerung der entsprechenden Chalone (6, 8).

Oxidative Rearrangement of Chalcones by Thallium(III) Nitrate, VI¹⁾

Synthesis of the Isoflavonoids Jamaicin and Leiocarpin

Inertness of the 2,2-dimethyl-2H-chromene system towards oxidation by $Tl(NO_3)_3$ makes possible the synthesis of the isoflavone jamaicin (1) and of the pterocarpin leiocarpin (4) from 6-acetyl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromene (9) by oxidative rearrangement of the corresponding chalcones (6, 8).

Die Vielzahl der 2,2-Dimethyl-2H-chromen-Ringe enthaltenden natürlichen Isoflavonoide³⁾ veranlaßte uns, Methoden zur Synthese dieser Substanzgruppe auszuarbeiten. Eine von uns mehrfach mit Erfolg eingesetzte Methode der Isoflavonsynthese ist die oxidative Umlagerung von Chalconen mit Thallium(III)-nitrat (TTN) in Methanol zu 1,2-Diaryl-3,3-dimethoxy-1-propanonen, die dann durch Ringschluß Isoflavone ergeben^{1, 4, 5)}.

Obwohl Cycloolefine, z. B. Cyclohexen⁶⁾, durch TTN umgelagert werden, war es vorzuzusehen, daß 2,2-Dimethyl-2H-pyranochalcone unter milden Bedingungen selektiv an der α,β -ungesättigten Ketonfunktion reagieren werden. Diese Annahme konnten wir durch die Synthese des Jamaicins (1) und des Leiocarpins (4) bestätigen. Jamaicin wurde erstmals aus *Piscidia erythrina*⁷⁾, Leiocarpin aus *Apuleia leiocarpa*⁸⁾ isoliert.

¹⁾ V. Mittel.: L. Farkas und A. Wolfner, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **88** (2), 173–176 (1976).

²⁾ Zentralforschungsinstitut für Chemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Pf. 17, H-1525 Budapest.

³⁾ E. Wong, in The Flavonoids, S. 743, Herausg. J. B. Harborne, T. J. Mabry und H. Mabry, Chapman and Hall, London 1975.

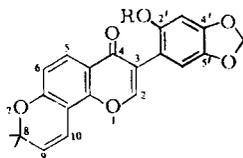
⁴⁾ U. a. s. S. Antus, L. Farkas, Zs. Kardos-Balogh und M. Nógrádi, Chem. Ber. **108**, 3883 (1975).

⁵⁾ L. Farkas, Á. Gottsegen, M. Nógrádi und S. Antus, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 305.

⁶⁾ A. McKillop, J. D. Hunt, E. C. Taylor und F. Kienzle, Tetrahedron Lett. **1970**, 5275.

⁷⁾ J. A. Moor und S. Eng, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 395 (1956).

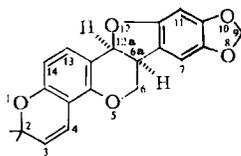
⁸⁾ R. Braz Filho und O. R. Gottlieb, Phytochemistry **10**, 2433 (1971).



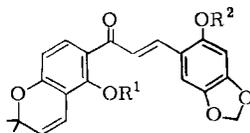
1: R = Me (Jamaicin)

2: R = CH₂OMe

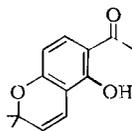
3: R = H



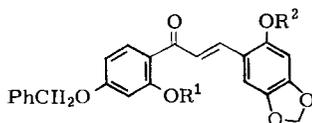
4 (Leiocarpin)



	R ¹	R ²
5	H	Me
6	Ac	Me
7	H	CH ₂ OMe
8	Ac	CH ₂ OMe



9

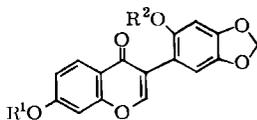


	R ¹	R ²
10	CH ₂ Ph	Me
11	H	CH ₂ OMe

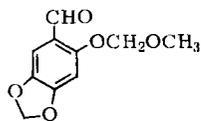


12: R = CH₂Ph

13: R = H



	R ¹	R ²
14	H	Me
15	-C(Me) ₂ C≡CH	Me
16	CH ₂ Ph	CH ₂ OMe
17	H	CH ₂ OMe
18	-C(Me) ₂ C≡CH	CH ₂ OMe



19

Zur Synthese des Jamaicaicins (1) kondensierten wir das Acetophenon 9⁹⁾ mit 2-Methoxy-4,5-(methylenedioxy)benzaldehyd¹⁰⁾ zum Chalcon 5 und oxidierten letzteres in Form des Acetats 6 mit TTN in Methanol. Das Zwischenprodukt (analog z. B. mit 12) wurde ohne Isolierung dem Ringschluß mit Natriummethylat¹¹⁾ unterworfen und lieferte Jamaicaicin (1). Schmelzpunkt und spektroskopische Daten des Syntheseproduktes stimmten mit denen der Literatur¹²⁾ überein.

Jamaicin stellten wir auch durch Ausbau des 2,2-Dimethyl-2H-chromen-Ringes in den letzten Schritten der Synthese nach *Iwai* und *Ide*¹³⁾ her: Zu diesem Zweck wurde durch die Reaktionsfolge 10 → 12 → 13 → 14 das Hydroxyisoflavin 14 synthetisiert und dieses mit 3-Chlor-3-methyl-1-butin¹⁴⁾ veräthert. *Claisen*-Umlagerung des bereits mit 1 vermischten und daher nicht isolierten Äthers 15 lieferte als einziges Produkt Jamaicaicin (1).

Synthesen, bei denen man von Verbindungen ausgeht, die den 2,2-Dimethyl-2H-chromen-Ring von vornherein enthalten, bieten – im Vergleich zur nachträglichen Einführung dieser Gruppe – den Vorteil, daß die Orientierung des Chromenringes bereits eindeutig festgelegt ist. Dagegen müssen Schutzgruppen, die nur durch katalytische Hydrierung zu entfernen sind, vermieden werden.

Bei der Synthese des Leiocarpins mit der oben erwähnten Methode schränkte das stark alkalische Medium der Chalconkondensation und das Auftreten von Salpetersäure bei der Oxidation die Wahl der Schutzgruppen weiter ein. Eine vorübergehende Blockierung des freien Hydroxyls in der Aldehydkomponente war jedoch notwendig, da diese Gruppe an der Ringschlußreaktion des Acetal-Zwischenproduktes teilnimmt.

Als Hydroxyl-Schutzgruppe bewährte sich schließlich die Methoxymethylgruppe. Diese konnte vorteilhaft durch Reaktion des Thallium(I)-Salzes von 2-Hydroxy-4,5-(methylenedioxy)benzaldehyd¹⁰⁾ mit (Chlormethyl)methyläther eingeführt werden. Kondensation des Produktes 19 mit dem Acetophenon 9 führte zum Chalcon 7; Oxidation des entsprechenden Acetats 8 und Ringschluß ergab das Isoflavin 2. Nach Abspalten der Schutzgruppe mit Säure führte die Reduktion des Produktes 3 mit Natriumborhydrid und nachfolgender säurekatalysierter Ringschluß zum racemischen Leiocarpin (4), dessen IR- und ¹H-NMR-Spektren mit denen des Naturproduktes identisch waren.

Zum Vergleich führten wir die Synthese von 4 auch durch nachträglichen Ausbau des Chromenringes aus 4-Benzoyloxy-2-hydroxyacetophenon¹⁵⁾ kondensierte man mit 19 zum Chalcon 11, das durch TTN-Oxidation in das Isoflavin 16 übergeführt wurde. Entbenzylierung zu 17 und anschließende Alkylierung mit 3-Chlor-3-methyl-1-butin ergab den Äther 18 und nach Ringschluß 2.

Die vom Acetophenon 9 ausgehenden Synthesen sind vorteilhafter; sie führten in drei Schritten mit Gesamtausbeuten von 23 bzw. 13,6% zu den Isoflavonen 1 bzw. 2, während dazu bei der zweiten Variante je fünf Schritte (Gesamtausbeuten 11,0 bzw. 3%) nötig waren.

⁹⁾ *W. M. Bandaranayake, L. Crombie und D. A. Whiting, J. Chem. Soc. C 1971, 811.*

¹⁰⁾ *H. Sugimoto, Bull. Chem. Soc. Japan 39, 1525 (1966).*

¹¹⁾ Über den alkalikatalysierten Ringschluß von Acetalen des Typs 12 und im allgemeinen über die Alkalilabilität von in α -Stellung anionisch aktivierten Acetalen wird in anderem Zusammenhang berichtet.

¹²⁾ *J. P. Schwarz, A. I. Cohen, W. D. Ollis, E. A. Kaczka und L. M. Jackmann, Tetrahedron 20, 1317 (1964).*

¹³⁾ *I. Iwai und J. Ide, Chem. Pharm. Bull. 10, 926 (1962); 11, 1042 (1963).*

¹⁴⁾ *G. F. Hennion und A. P. Boisselle, J. Org. Chem. 26, 725 (1961).*

¹⁵⁾ *K. C. Gulati, S. R. Seth und K. Venkataraman, J. Chem. Soc. 1934, 1765.*

Für die Überlassung des IR-Spektrums von Leiocarpin danken wir Herrn Prof. O. R. Gottlieb, für die Aufnahme von NMR-Spektren Herrn Dr. L. Radics und Frau E. Gács.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Mikroheiztisch, unkorrigiert. NMR-Spektren: Varian XL 100 Kernresonanzgerät, bei 100 MHz, Tetramethylsilan als innerer Standard. Die ¹H-NMR-Spektren aller neuen Verbindungen wurden registriert und standen mit den angegebenen Konstitutionen in Einklang, sie werden jedoch nur in Einzelfällen angegeben.

1-(5-Hydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-3-[2-methoxy-4,5-(methylenedioxy)phenyl]-2-propen-1-on (5): Eine Lösung von 2.18 g des Acetophenons **9**⁹⁾ und 1.80 g 2-Methoxy-4,5-(methylenedioxy)benzaldehyd ¹⁰⁾ in 40 ml Äthanol wurde mit 40 g 50proz. wäßrigem Kaliumhydroxid versetzt und bei Raumtemp. gerührt. Nach 10 h gab man noch 0.90 g des Aldehyds zu und rührte das Gemisch 16 h weiter. Das Produkt fiel als orangefarbene Nadeln aus. Nach Umkristallisieren aus Äthanol 2.16 g (58%), Schmp. 169.5–170.5°C.

¹H-NMR: δ = 1.46 ppm (s, Me₂C), 3.89 (s, OMe), 5.62 (d, *J* = 10 Hz, 4-H), 6.02 (s, OCH₂O), 6.20 (d, *J* = 9 Hz, 8-H), 6.60 (s, 3''-H), 6.80 (d, *J* = 10 Hz, 3-H), 7.15 (s, 6''-H), 7.46 (d, *J* = 15.5 Hz, 2'-H), 7.74 (d, *J* = 9 Hz, 7-H) und 8.24 (d, *J* = 15.5 Hz, 3'-H).

C₂₂H₂₀O₆ (380.4) Ber. C 69.46 H 5.30 Gef. C 69.72 H 5.37

Acetat 6: Acetylierung von **5** mit Pyridin/Acetanhydrid bei 110°C ergab **6** (71%), Schmp. 106 bis 108°C (aus EtOH).

C₂₄H₂₂O₇ (422.4) Ber. C 68.24 H 5.25 Gef. C 67.93 H 5.11

3-[2-Methoxy-4,5-(methylenedioxy)phenyl]-8,8-dimethyl-4H,8H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipyran-4-on (Jamaicin, 1)

a) Aus **6**: Eine Lösung von 0.42 g **6** in 50 ml Methanol und 10 ml Chloroform wurde mit 0.50 g TTN versetzt und 35 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralisieren mit 1 N NaOCH₃ filtrierte man die Lösung und dampfte i. Vak. ein. Den Rückstand behandelte man erst mit Wasser und kochte ihn dann mit 10 ml 0.1 N NaOCH₃ für 40 min, worauf **1** ausfiel. Farblose Nadeln (205 mg, 55% aus MeOH), Schmp. 167–168°C (Lit.⁷⁾ Doppelschmp. bei 163°C und 193°C; eine erneute Kristallisation über 170°C konnten wir nicht beobachten.

¹H-NMR: δ = 1.48 ppm (s, Me₂C), 3.73 (s, OMe), 5.76 (d, *J* = 10 Hz, 10-H), 5.96 (s, OCH₂O), 6.64 (s, 3'-H), 6.80 (d, *J* = 10 Hz, 9-H), 6.84 (s, 6'-H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 6-H), 7.92 (s, 2-H) und 8.06 (d, *J* = 8 Hz, 5-H) [Lit.¹²⁾: δ = 1.49, 3.72, 5.72 ppm (d, *J* = 10 Hz), 5.95, 6.62, 6.85, 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz), 6.80 (d, *J* = 10 Hz), 7.92, 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz)].

b) Aus **14**: 0.31 g **14** wurden in 50 ml absol. Dimethylformamid mit 0.5 g Kaliumjodid, 3.0 g Kaliumcarbonat und 0.50 ml 3-Chlor-3-methyl-1-butan unter Stickstoff bei 70°C 48 h gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser extrahierte man das Produkt mit Chloroform, wusch die Chloroformlösung mit 10proz. Salzsäure und dann mit Wasser. Nach Eindampfen kochte man den Rückstand in 6 ml *N,N*-Dimethylanilin für 90 min. Das Reaktionsgemisch wurde auf Chloroform gegossen, mehrmals mit 20proz. Schwefelsäure und danach mit Wasser extrahiert und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel (Laufmittel Benzol/Aceton 10:1) ergab nach Umkristallisieren aus Methanol **1** (Ausb. 35%), Schmp. 167.5–169°C.

1-[2,4-Bis(benzyloxy)phenyl]-3-[2-methoxy-4,5-(methylenedioxy)phenyl]-2-propen-1-on (10) wurde, wie früher beschrieben⁴⁾ (Methode A), hergestellt. Hellgelbe Nadeln (aus EtOH, Ausb. 70%), Schmp. 142–143°C.

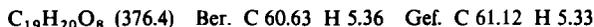
C₃₁H₂₆O₆ (494.5) Ber. C 75.29 H 5.30 Gef. C 75.41 H 5.19

1-[2,4-Bis(benzyloxy)phenyl]-3,3-dimethoxy-2-[2-methoxy-4,5-(methylenedioxy)phenyl]-1-propanon (**12**) wurde durch TTN-Oxidation von **10**, wie früher beschrieben⁴⁾ (Methode E), hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel CHCl₃) und Umkristallisieren aus Methanol farblose Kristalle (Ausb. 63%), Schmp. 137–139°C.

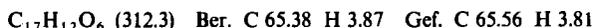


1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3,3-dimethoxy-2-[2-methoxy-4,5-(methylenedioxy)phenyl]-1-propanon (**13**): Katalytische Entbenzylierung von **12** ergab das Produkt als farblose Prismen (aus MeOH, Ausb. 84%), Schmp. 192–195°C.

¹H-NMR: u. a. $\delta = 3.27$ und 3.45 ppm (s, CH(OMe)₂), 5.13 (d, $J = 8.5$ Hz, CHCO), 5.37 (d, $J = 8.5$ Hz, CH(OMe)₂).



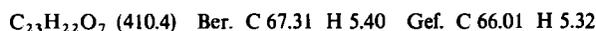
7-Hydroxy-2'-methoxy-4',5'-(methylenedioxy)isoflavin (**14**): Erhitzen von **13** mit 1 N NaOCH₃ für 30 min ergab das Isoflavin als farblose Prismen (aus MeOH, Ausb. 81%), Schmp. 302–305°C.



2-Methoxymethoxy-4,5-(methylenedioxy)benzaldehyd (**19**): Eine Lösung von 8.3 g 2-Hydroxy-4,5-(methylenedioxy)benzaldehyd¹⁰⁾ in 150 ml Äthanol wurde 24 h mit 12.5 g Thallium(I)-äthoxid gerührt. Das ausgeschiedene Salz (18.8 g, 98%) suspendierte man in 200 ml Dimethylformamid, gab 6.2 g (Chlormethyl)methyläther zu und rührte 24 h. Nach Abfiltrieren verdünnte man das Gemisch mit Wasser, extrahierte das Produkt mit Chloroform und dann die Chloroformlösung mit 5proz. Natronlauge. Nach Waschen mit Wasser und Eindampfen erhielt man 6.2 g (65%) **19**, Schmp. 78–80°C.



1-(5-Hydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-3-[2-methoxymethoxy-4,5-(methylenedioxy)phenyl]-2-propen-1-on (**7**): Kondensation des Acetophenons **9** mit dem Aldehyd **19**, wie bereits beschrieben⁴⁾ (Methode A), ergab das Rohprodukt mit 84% Ausb., Schmp. 140–141°C (aus Benzol/Petroläther).



Acetat **8**: Ausb. nach Umkristallisieren aus Methanol 58%, Schmp. 145–147°C.



3-[2-Methoxymethoxy-4,5-(methylenedioxy)phenyl]-8,8-dimethyl-4H,8H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipyran-4-on (**2**)

a) Aus **8**: Eine Suspension von 1.5 g **8** in 200 ml Methanol wurde mit 1.5 g TTN versetzt. Nach 2.5 h Rühren neutralisierte man mit 1 N NaOCH₃, arbeitete das Gemisch wie üblich auf und kochte das Produkt mit 70 ml 0.1 N NaOCH₃ für 5 min. Nach Stehenlassen über Nacht kristallisierte reines **2** (0.38 g, 28%) aus. Der Schmp., 146–147°C, stieg nach Umkristallisieren aus Methanol nicht.



b) Aus **18**: Ringschluß von **18**, wie bei **15** angegeben, führte zum gleichen Produkt **2**, verunreinigt mit etwas **3**.

3-[2-Hydroxy-4,5-(methylenedioxy)phenyl]-8,8-dimethyl-4H,8H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipyran-4-on (**3**): Kochen von 200 mg **2** in 8 ml Eisessig mit 8 Tropfen 2 N H₂SO₄ für 3 min ergab nach Verdünnen mit Wasser 171 mg (97%) **3**, Schmp. 208–209°C (aus EtOH).



(±)-6a,12a-Dihydro-2,2-dimethyl-2H,6H-[1,3]dioxolo[5,6]benzofuro[3,2-c]pyrano[2,3-h][1]-benzopyran (*Leiocarpin*, **4**): Eine Lösung von 170 mg **3** in 50 ml Äthanol wurde innerhalb von 100 min mit 170 mg Natriumborhydrid in drei Portionen versetzt. Nach Ansäuern und Eindampfen wurde das Rohprodukt aus Äthanol fraktioniert kristallisiert. Ausb. 32 mg (20%), Schmp. 166–168 °C (Lit.⁸⁾ Schmp. für (–)-**4** 98–100 °C).

¹H-NMR: δ = 1.40 ppm (s, Me₂C), 3.48 (q, $J_{6a,12a} = 6.5$ Hz, $J_{6a,6ax} = 0$, $J_{6a,6eq} = 4.5$, 6a-H), 3.62 (d, $J_{6ax,6eq} = 10.5$ Hz, 6_{ax}-H), 4.25 (q, $J_{6a,6eq} = 4.5$ Hz, $J_{6ax,6eq} = 10.5$ Hz, 6_{ax}-H), 5.45 (d, $J_{6a,12a} = 6.5$ Hz, 12a-H), 5.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 3-H), 5.90 (dd, $J = 1.0$ Hz, OCH₂O), 6.42 (s, 11-H), 6.52 (q, $J_{13,14} = 9.0$ Hz, $J_{4,14} \cong 0.5$, 14-H), 6.62 (q, $J_{3,4} = 10.0$ Hz, $J_{4,14} \cong 0.5$, 4-H), 6.71 (s, 7-H) und 7.23 (d, $J_{13,14} = 10.0$ Hz, 13-H) [Lit.⁸⁾ δ (in CCl₄) = 1.50 ppm (s), 3.27–3.82 (m), 4.07–4.37 (m), 5.42 (d, $J = 6.0$ Hz), 5.52 (d, $J = 9.4$ Hz), 5.98 (s), 6.42 (s), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz), 6.66 (d, $J = 9.4$ Hz), 6.69 (s), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz)].

1-(4-Benzyloxy-2-hydroxyphenyl)-3-(2-methoxymethoxy-4,5-(methylenedioxy)phenyl)-2-propen-1-on (**11**): Die Kondensation von 4-Benzyloxy-2-hydroxyacetophenon¹⁵⁾ mit **19**, wie bereits beschrieben⁴⁾ (Methode D), ergab **11**, gelbe Kristalle (Ausb. 28%), Schmp. 153.5–155 °C (aus MeOH).

C₂₅H₂₂O₇ (434.4) Ber. C 69.11 H 5.10 Gef. C 69.23 H 5.14

7-Benzyloxy-2'-methoxymethoxy-4',5'-(methylenedioxy)isoflavon (**16**): 0.43 g **11** wurden in 30 ml Chloroform und 100 ml Methanol, wie für **2** in a) beschrieben, oxidiert und cyclisiert. Nach Umkristallisieren aus Methanol 0.25 g (58%) farblose Nadeln, Schmp. 159–161 °C.

C₂₅H₂₀O₇ (432.4) Ber. C 69.44 H 4.66 Gef. C 69.21 H 4.74

7-Hydroxy-2'-methoxymethoxy-4',5'-(methylenedioxy)isoflavon (**17**): Katalytische Hydrierung von **16** ergab **17**, Ausb. nach Umkristallisieren aus Aceton 50%, Schmp. 216–218 °C.

C₁₈H₁₄O₇ (342.3) Ber. C 63.19 H 4.12 Gef. C 63.42 H 4.43

7-(1,1-Dimethyl-2-propinyloxy)-2'-methoxymethoxy-4',5'-(methylenedioxy)isoflavon (**18**): 83 mg **17** wurden, wie bei **14** beschrieben, mit 3-Chlor-3-methyl-1-butan veräthert. Nach Reinigung durch präparative Schichtchromatographie farbloses Öl (53 mg, 54%).

¹H-NMR: u. a. δ = 1.74 ppm (s, CMe₂), 2.70 (s, ≡CH), 7.39 (d, $J = 2.5$ Hz, 8-H).

C₂₃H₂₀O₇ Mol.-Masse Ber. 408.4 Gef. 408 (MS)

[126/76]