

ÜBER DIE RINGISOMERISIERUNG VON ISOFLAVONEN—IX^{2*}

UNWANDLUNG VON 8-METHYL-GENISTEIN IN 6-METHYL-GENISTEIN; EINE NEUE SYNTHESE DER 2-HYDROXYISOFLAVANONE.

L. FARKAS, J. VÁRADY, und Á. GOTTSEGEN¹

Aus dem Institut für organische Chemie
der Technischen Universität, Budapest

(Received 27 September 1963)

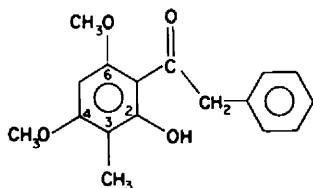
Zusammenfassung—Die Ringisomerisierung bei Einwirkung von Kaliumäthylat geht auch bei den C-Methyl-isoflavonen vor sich. Es gelang so, das 5-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-8-methyl-isoflavon (IIIc) in 5-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-6-methyl-isoflavon (VIIb) überzuführen, dessen Entmethylierung mit AlCl₃ 6-Methyl-genistein (VIIc) ergab.

Die säurekatalysierte Umlagerung des 5-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-8-methyl-isoflavon (IIIc) führt zu einem Gemisch aus 6- und 8-Methyl-genistein (6- und 8-Methyl-5,7,4'-trihydroxy-isoflavon, VIIc und IIIId).³

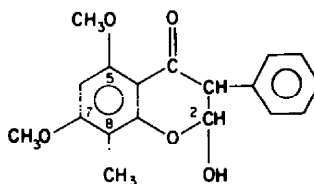
In einigen früheren Mitteilungen⁴ haben wir darüber berichtet, dass sich die in Stellungen 5, 7 und 8 mit Hydroxylgruppen substituierten Isoflavone oder deren äther bei Einwirkung von Kaliumäthylat unter Erhaltung der Äthergruppen zu den 5,6,7-substituierten Isoflavonen isomerisieren lassen.

Es schien uns daher zweckmässig, diese Isomerisierungsreaktion auch auf die C-Methyl-isoflavone auszudehnen.

Die Methylierung des (2,4,6-Trihydroxy-phenyl)-benzyl-ketons⁵ mit Methyljodid führte zu dem bereits bekannten, jedoch auf anderen Wege dargestellten (2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-3-methyl-phenyl)-benzyl-keton⁶ (I).



I



II

* Vorgelegt auf dem XIX. Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie, London, Juli (1963).

¹ Vorläufige Mitteil, *Tetrahedron Letters* No. 20, 889 (1962).

² VIII. Mitteil: L. Farkas, J. Várady, *Acta Chim. Hung.* **38**, 283 (1963).

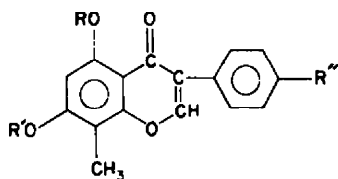
³ W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.* 3366 (1953).

⁴ L. Farkas und J. Várady, *Chem. Ber.* **93**, 1269 2685 (1960); **94**, 2501 (1961).

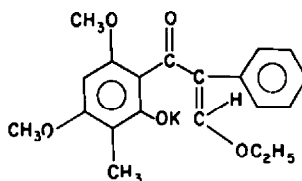
⁵ E. Chapman und H. Stephen, *J. Chem. Soc.* 404 (1923).

⁶ R. Jengar, A. C. Mehta, T. R. Seshadri und S. Varadarajan, *J. Sci. Ind. Res., India* **13B**, 166 (1954); *Chem. Abstr.*, **49**, 6933^a (1955).

Durch Claisen-Kondensation und vorsichtiges Neutralisieren des Reaktionsgemisches liess sich aus I das Isoflavanon II herstellen. Die Behandlung von II mit Acetanhydrid führte zum 5,7-Dimethoxy-8-methyl-isoflavanon (IIIa), dessen Eigenschaften gut mit der von Farooq und Mitarbb⁷ unter Anwendung von Äthoxalylchlorid hergestellten Verbindung übereinstimmen.



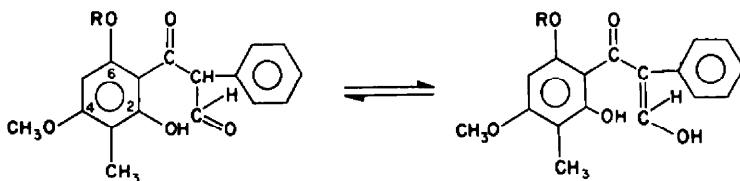
III



IV

- IIIa: R = R' = CH₃ R'' = H
 b: R = R' = H R'' = CH₃
 c: R = H R' = CH₃ R'' = OCH₃
 d: R = R' = H R'' = OH

Im Zuge unserer Isomerisierungsversuche gelang es uns, diese—bisher für irreversibel gehaltene—Isoflavanon Isoflavanon-Umwandlung umzukehren. Durch Einwirkung von Kaliumäthylat dürfte der γ -Pyron-Ring von IIIa geöffnet werden zu IV, den Kaliumsalz des bisher noch nicht isolierten Enoläthers. In wässrigem Medium wird diese Verbindung hydrolysiert zum α -Hydroxy-methylen-keton VIa, den im Gleichgewicht mit dem tautomeren β -Ketoaldehyd Va begünstigten Produkt.



Va

VIa

Va: R = CH₃

VIa: R = CH₃
 b: R = H

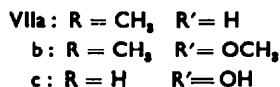
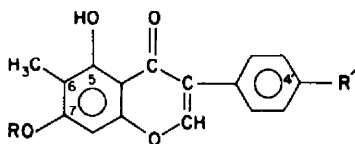
Im weiteren Verlauf der Reaktion schliesst VIa den Ring zum 2-Hydroxy-isoflavanon II. Diese Reaktion stellt gleichzeitig auch eine neue Isoflavanon-Synthese dar. Sie geht auch in der Flavon-Reihe vor sich—wie an anderer Stelle bereits beschrieben⁸—, jedoch mit dem Unterschied, dass dem Ketoaldehyd Va bei den Flavonen ein β -Diketon entspricht, welches viel stabiler ist und in unseren Versuchen daher in jedem Falle isoliert werden konnte.

Lässt man das 5-Hydroxy-7-methoxy-8-methyl-isoflavanon (IIIb) mit Kaliumäthylat

⁷ M. O. Farooq, W. Rahman und Kh. T. Nasim, *J. Org. Chem.* 27, 944 (1962).

⁸ L. Farkas, Á. Major und J. Strelisky, *Tetrahedron Letters* No. 6, 251 (1962).

reagieren, so wird durch Öffnung des γ -Pyron Ringes überwiegend das α -Hydrodymethylen-keton VIIb gebildet, das bei Ansäuern des Reaktionsgemisches erneut den Ring schliesst, wegen seiner um vieles reaktionsfähigeren Hydroxylgruppe am C-6 jedoch zum 5-Hydroxy-7-methoxy-6-methyl-isoflavon (VIIa).



VII

Die mittels Kaliumäthylat bewirkte Isomerisierung des eingangs erwähnten 5-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-8-methyl-isoflavons⁹ (IIIc) verlief analog zum 5-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-6-methyl-isoflavon¹⁰ (VIIb) als einheitlichen Produkt, aus dem wir durch Entmethylierung mit AlCl₃ das gewünschte 6-Methyl-genistein¹¹ (5,7,4'-trihydroxy-6-methyl-isoflavon, VIIc) erhielten, in jeder Hinsicht identisch mit den aus natürlichen Genistein hergestellten C-Methyl-Derivat.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*

2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-3-methyl-phenyl-benzyl-keton (I)

Die Lösung von 15 g 2,4,6-Trihydroxy-phenyl-benzyl-keton⁸ in 150 ml acetone wurde nach Zugabe von 60 ml Methyljodid und 45 g wasserfreiem K₂CO₃ unter Rühren 3 Stdn auf dem Wasserbad gekocht. Das nach Entfernung des Acetons und des überschüssigen Methyljodids aus dem Reaktionsgemisch mit Wasserdampf zurückgebliebene Öl erstarrte im Kühlschrank und kristallisierte aus Methanol (5,9 g). Nach erneuter Kristallisation aus Methanol erhielten wir 3,4 g des in grünlich-weißen, glänzenden Plättchen kristallisierenden Produktes. Schmp. 156–158°; FeCl₃-Reaktion in Methanol violett. Lit.⁸ Schmp. 153–155°. (C₁₇H₁₆O₄ (286,3) Ber: C, 71,31; H, 6,33; Gef: C, 71,24; H, 6,20%).

2-Hydroxy-5,7-dimethoxy-8-methyl-isoflavanon (III)

(a) Die mit 6 ml Äthylformiat hergestellte Suspension von 0,3 g I wurde zu 0,3 g pulverisierten Natrium-Metall unter zeitweiliger Kühlung mit Eis zugetropft. Am andern Morgen trug man in das Reaktionsgemisch Eis ein, stellte mit Eisessig auf pH 6, verdampfte das Äthylformiat und kochte die Flüssigkeit 2 Min. Nach Umkristallisieren des abgeseugten, mit Wasser gewaschenen und getrockneten Rohproduktes (0,32 g) aus absol. Äthanol erhielten wir 0,2 g eines in farblosen Plättchen kristallisierenden und bei 188–190° unter Zersetzung schmelzenden Stoffes. FeCl₃-Reaktion in Methanol negativ.

(b) 5,7-Dimethoxy-8-methyl-isoflavanon (0,05 g) wurden mit 5 ml 1 proz. Kaliumäthylatlösung 5 Min. gekocht. Nach Abkühlen in einer Eis-Salzmischung und Neutralisieren mit Eisessig wurde die Lösung der Salze mit Wasser verdünnt, die ausgeschiedene Substanz abgeseugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Methanol schmolz sie bei 190–192° unter Gasentwicklung. FeCl₃-Reaktion in Methanol negativ. Mit der Ausgangsverbindung gemischt, zeigte sie Schmelzpunktdepression (Schmp. 154–160°), nicht dagegen mit den nach erhaltenen Isoflavanonol: das Gemisch schmolz unter Zersetzung bei 191–192°. (C₁₈H₁₆O₄ (314,3) Ber: C, 68,77; H, 5,77; Gef: C, 68,60; H, 5,70%).

* Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

⁸ T. R. Seshadri und S. Varadarajan, *Proc. Indian Acad. Sci. Sect A* 37, 145 (1953).

¹⁰ A. C. Mehta und T. R. Seshadri, *J. Chem. Soc.* 3823 (1954).

¹¹ W. B. Whalley, *J. Amer. Chem. Soc.* 75, 1059 (1953).

5,7-Dimethoxy-8-methyl-isoflavon (IIIa)

Das nach (a) hergestellte Isoflavanon II wurde mit der zwanzigfachen Menge Acetanhydrid auf dem Wasserbad eine Stde erwärmt. Die nach Eingiessen in Wasser, Filtrieren und Umkristallisieren aus Methanol erhaltenen Nadeln schmolzen bei 160–161°. Lit.⁷ Schmp. 158–160°. FeCl₃-Reaktion in Methanol negativ. (C₁₈H₁₆O₄ (296,3) Ber: C, 72,95; H, 5,44; Gef: C, 73,01; H, 5,43%).

5-Hydroxy-7-methoxy-8-methyl-isoflavon (IIIb)

5,7-Dimethoxy-8-methylisoflavon (0,1 g) wurde in 1,2 ml Nitrobenzol gelöst, bei 50° mit einer warm hergestellten Lösung von 0,04 g AlCl₃ in 0,4 ml Nitrobenzol versetzt. Das Gemisch wurde eine Stde bei 105° gehalten, sodann in Wasser gegossen, mit 10 proz. Salzsäure angesäuert und durch Wasserdampfdestillation von Nitrobenzol befreit. Die sich während der Destillation ausscheidende feste Substanz wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (0,08 g) und aus Eisessig umkristallisiert. 0,06 g blassgelbe Nadeln mit Schmp. 169–170°. FeCl₃-Reaktion in Methanol grün. (C₁₇H₁₄O₄ (282,3) Ber: C, 72,32; H, 4,99; Gef: C, 72,66; H, 4,79%).

5-Acetoxy-7-methoxy-8-methyl-isoflavon

5-Hydroxy-7-methoxy-8-methyl-isoflavon (0,1 g), 2 ml Acetanhydrid und 0,1 g Natriumacetat wurden auf dem Wasserbade eine Stde erwärmt und dann 10 Min. gekocht. Nach Eingiessen in Wasser wurde die erstarrte Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (0,1 g) und aus absol. Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, 0,07 g; Schmp. 162–164°. FeCl₃-Reaktion in Methanol negativ. (C₁₉H₁₆O₅ (324, 3) Ber: C, 70,36; H, 4,97; Gef: C, 70,11; H, 4,66%).

5-Hydroxy-7-methoxy-6-methyl-isoflavon (VIIa)

5-Hydroxy-7-methoxy-8-methyl-isoflavon (0,5 g; IIIb) wurden mit 50 ml 8 proz. Kaliumäthylat lösung 10 Min. gekocht, dann in Eis Salz abgekühlt, mit 10 proz. Salzsäure angesäuert und zur Lösung der anorganischen Salze mit Wasser versetzt. Nach einer Stde wurde die feste Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (0,08 g) und aus Methanol umkristallisiert: Blassrote, seidengänzende Nadeln mit Schmp. 176–177°. Lit.⁷ Schmp. 170–172°. FeCl₃-Reaktion in Methanol grün. Mit der Ausgangsverbindung vermischt, lieferte das Produkt eine 20° betragende Schmelzpunktdepression. (C₁₇H₁₄O₄ (282,3) Ber: C, 72,32; H, 4,99; Gef: C, 72,50; H, 4,84%).

5-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-isoflavon (IIIc)

Zu einer auf 50° erwärmten Lösung von 0,5 g 5,7,4'-Trimethoxy-8-methyl-isoflavon⁸ in 6 ml Nitrobenzol gab man 0,2 g AlCl₃, gelöst in 2 ml Nitrobenzol, erwärmte das Gemisch eine Stde auf 105°, goss in Wasser, säuerte an und befreite durch Wasserdampfdestillation von Nitrobenzol. Das erstarrte Öl saugte man ab und trocknete das Produkt nach Waschen mit Wasser (0,52 g). Aus Eisessig kamen farblose, seidengänzende Nadeln mit Schmp. 169–170°. Lit. Schmp. 164–166°, 167°. FeCl₃-Reaktion in Methanol: nach den ersten Tropfen blassrot, dann grüne Verfärbung. (C₁₈H₁₆O₄ (312,3) Ber: C, 69,32; H, 5,16; Gef: C, 69,04; H, 5,19%).

5-Acetoxy-7,4'-dimethoxy-8-methyl-isoflavon

5-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-8-methyl-isoflavon (0,1 g), 0,1 g Natriumacetat und 2 ml Acetanhydrid wurden auf dem Wasserbad eine Stde erwärmt, dann 10 Min. gekocht und das Gemisch schliesslich in Wasser gegossen. Die erstarrte ausgeschiedene Substanz wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (0,12 g). Aus absol. Äthanol erhielten wir 0,08 g farblose Nadeln mit Schmp. 174–175°. FeCl₃-Reaktion in Methanol negativ. (C₂₀H₁₈O₆ (354,3) Ber: C, 67,78; H, 5,12; Gef: C, 68,02; H, 5,14%).

5,7,4'-Trihydroxy-8-methyl-isoflavon (8-Methyl-genistein, IIIId)

In die Lösung von 0,2 g 5,7,4'-Trimethoxy-8-methyl-isoflavon⁸ in 50 ml absol. Benzol trug man 0,6 g fein pulverisiertes AlCl₃ ein und kochte das Gemisch 2 Stdn. Nach Abdestillieren des Benzols wurde der Komplex mit Eis und Säure zerlegt, die gelbliche Substanz abgesaugt, gewaschen und getrocknet (0,1 g). Das Produkt wurde einige Stdn mit Natriumcarbonatlösung geschüttelt, die

Lösung filtriert und mit 10 proz. Salzsäure angesäuert. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus wässrigem Methanol umkristallisiert. Die blassgelben, glänzenden Plättchen schmolzen bei 231–232°. Zur Analyse wurde i. Vak. bei 100° getrocknet. Lit. Schmp.: 232°, 252°.¹¹ FeCl₃-Reaktion in Methanol grün. (C₁₆H₁₂O₅ (284,3) Ber: C, 67,60; H, 4,25; Gef: C, 67,86; H, 4,14%).

5,7,4'-Triacetoxy-8-methyl-isoflavon

5,7,4'-Trihydroxy-8-methyl-isoflavon (0,1 g) wurde auf die übliche Weise acetyliert und das Rohprodukt aus absol. Äthanol umkristallisiert: 0,07 g farblose Nadeln von Schmp. 219–221°. Lit. Schmp.: 213–215°, 218°.¹¹ FeCl₃-Reaktion in Methanol negativ. (C₂₂H₁₈O₈ (410,4) Ber: C, 64,38; H, 4,42; Gef: C, 64,44; H, 4,69%).

5-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-6-methyl-isoflavon (VIIb)

5-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-8-methyl-isoflavon (0,25 g) wurden mit 25 ml 10 proz. Kaliumäthylatlösung 25 Min. gekocht, das Reaktionsgemisch sodann in Eis Salz abgekühlt, mit 10 proz. Salzsäure angesäuert und nach einer Stde filtriert. Der Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (0,2 g) und aus Methanol umkristallisiert: farblose, glänzende Säulen (0,08 g) mit Schmp. 204–205°. Lit.¹⁰ Schmp. 200–201°. FeCl₃-Reaktion in Methanol grün. (C₁₈H₁₆O₆ (312,3) Ber: C, 69,22; H, 5,16; Gef: C, 69,55; H, 5,14%).

5,7,4'-Trimethoxy-6-methyl-isoflavon

5-Hydroxy-7,4'-dimethoxy-6-methyl-isoflavon (0,3 g), 0,04 ml Dimethylsulfat, 0,072 g fein pulverisiertes, wasserfreies K₂CO₃ und 3 ml trockenes Aceton wurden 5 Stdn gekocht, das Reaktionsgemisch anschliessend mit ca. 5 ml Wasser verdünnt, die ausgeschiedene Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus absol. Äthanol umkristallisiert: farblose, glänzende Nadeln, Schmp. 171–173°. Lit.¹ Schmp. 169°. FeCl₃-Reaktion in Methanol negativ. (C₁₉H₁₈O₆ (326,3) Ber: C, 69,92; H, 5,55; Gef: C, 69,87; H, 5,57%).

5,7,4'-Trihydroxy-6-methyl-isoflavon (6-Methyl-genistein, VIIc)

In die Lösung von 0,074 g VIIb in 20 ml absol. Benzol wurden 0,22 g fein pulverisiertes AlCl₃ eingetragen und das Reaktionsgemisch 2 Stdn gekocht. Nach Abdestillieren des Benzols wurde der Komplex mit Eis und Säure zerlegt, die gelblichbraune Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Wir schüttelten einige Stdn mit Natriumcarbonatlösung, filtrierten und fällten das Produkt mit 10 proz. Salzsäure. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus wässrigem Äthanol umkristallisiert. Die grossen gelben Nadeln schmolzen bei 275°. Lit.¹² Schmp. 274°. FeCl₃-Reaktion in Methanol grün. (C₁₆H₁₂O₅ (284,3) Ber: C, 67,60; H, 4,25; Gef: C, 67,41; H, 4,56%).

Wir danken Frau G. Fodor und Fräulein I. Batta für die Durchführung der Analysen.

¹² W. Baker und R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 2713 (1926).