

ÜBER DIE FLAVONOIDE DES *PODOCARPUS SPICATUS* I.

STRUKTUR DES *PODOSPICATINS*
SYNTHESE DER *PODOSPICATIN-MONO-, DI- UND TRIMETHYLÄTHER*

Von

J. VÁRADY

Lerstuhl für Organische Chemie, Technische Universität, Budapest

(Eingegangen am 20. Dezember, 1962)

In den letzten Jahren berichteten BRIGGS und CAIN [1] darüber, daß ihnen aus dem petrolätherisch-ätherischen Extrakt des getrockneten Kernholzes des *Podocarpus spicatus* außer den aus der Fachliteratur bereits wohl-bekanntem Flavonoiden Genistein und Quercetin auch die Isolierung eines bisher noch nicht beschriebenen Isoflavons gelungen war. Sie nannten das neue Isoflavon Podospicatin.

Die Identifizierung des Genisteins und Quercetins erfolgte auf Grund ihrer Schmelzpunkte bzw. Misch-Schmelzpunkte mit Stoffen bekannter Zusammensetzung.

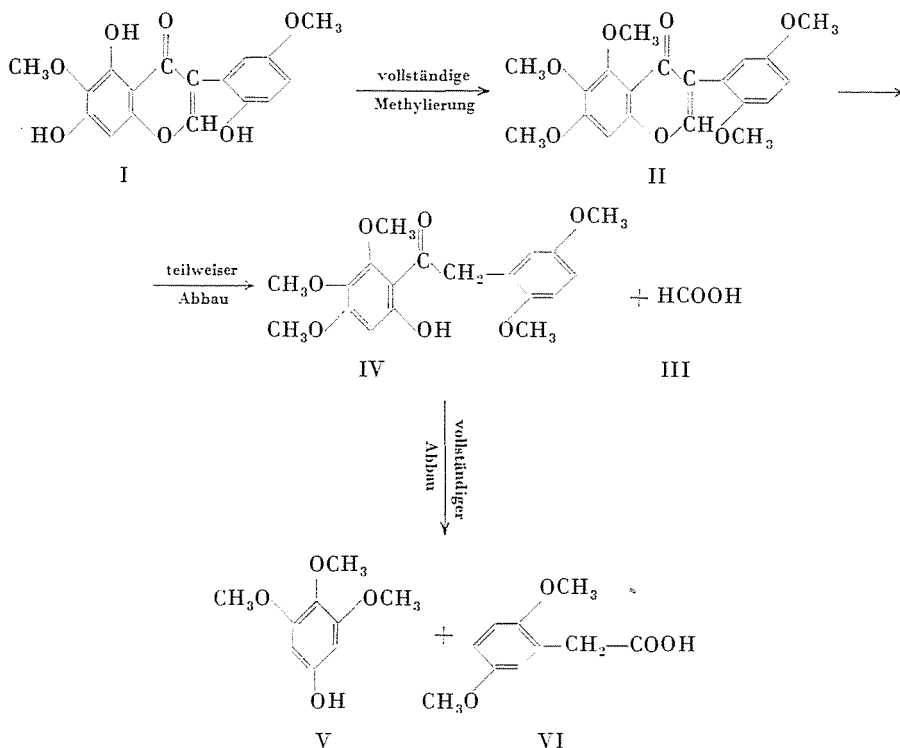
Die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Podospicatins sowie seine ungefähre und später auch genaue Struktur bestimmten die genannten und einige weiter unten zitierte Autoren durch Abbau der Verbindung auf die nachstehend beschriebene Weise (siehe Tabelle I).

Für das aus Alkohol und nachfolgend aus Eisessig umkristallisierte Podospicatin (I) wurde ein Schmelzpunkt von 212° und die Bruttoformel $C_{17}H_{14}O_7$ ermittelt. Mit der Zeiselschen Mikro-Methoxylbestimmung fand man im Podospicatin-Molekül zwei Methoxylgruppen, mit erschöpfender Methylierung konnte jedoch durch Verätherung weiterer drei Hydroxylgruppen der Trimethyläther des Podospicatins (II) dargestellt werden. Da das Podospicatin in 0,1%iger äthanolischer $AlCl_3$ -Lösung im UV-Spektrum die für die Isoflavone charakteristischen Absorptionsmaxima (bei 262 und 302 $m\mu$) aufwies, wurde angenommen, daß das Podospicatin der Dimethyläther eines Penta-hydroxy-isoflavons ist.

Nun unterzogen BRIGGS und CAIN den Podospicatin-Trimethyläther dem bei den Isoflavonen allgemein üblichen und gut bewährten alkalischen Abbau. Eine der auf milde alkalische Einwirkung entstandenen Verbindungen war Ameisensäure, die andere erwies sich als das 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxyphenyl-2,5-dimethoxy-benzyl-ke-ton (IV). Das Keton IV zerfiel auf energiereichere alkalische Einwirkung zu 3,4,5-Trimethoxyphenol (Antiarol) (V) und 2,5-Dimethoxyphenylessigsäure (Homogentisinsäure-Dimethyläther) (VI). Das Antiarol und der Homogentisinsäure-Dimethyläther konnte auf Grund des

Schmelzpunktes und Misch-Schmelzpunktes mit bekannten Stoffen identifiziert werden. Aus diesen Abbauprodukten schlossen die genannten Autoren auf die Struktur des Ketons IV und des natürlichen Stoffes. Mit den Abbau-Versuchen konnten BRIGGS und CAIN ihre frühere Annahme erhärten, wonach das Podospicatin ein Trihydroxy-dimethoxy-isoflavon ist und gleichzeitig auch feststellen, daß sich die Substituenten in den Stellungen 5,6,7,2' und 5' befinden.

Tabelle I



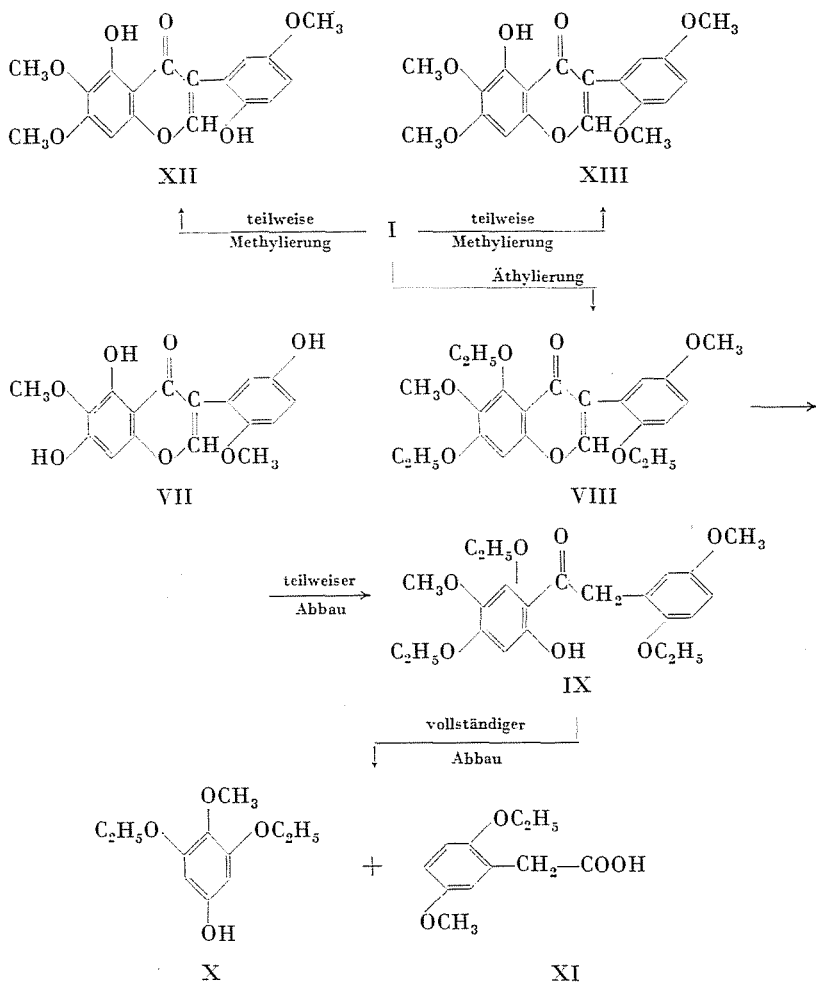
Die Struktur des Podospicatin-Trimethyläthers ist daher 5,6,7,2',5'-Pentamethoxyisoflavon.

Die Frage, welche beiden der fünf Hydroxylgruppen — in den Stellungen 5,6,7,2',5' — mit Methylgruppen im Podospicatin-Molekül veräthert sind (d. h. welche genaue Struktur dem Podospicatin zukommt), beantworteten in einer anderen Arbeit BRIGGS und CEBALO [2] auf Grund von Farbreaktionen und gleichfalls mit Hilfe von Abbau-Versuchen auf folgende Weise (siehe Tabelle II).

Beim Auftropfen von alkoholischer FeCl_3 -Lösung auf die verdünnte methanolische Lösung des Podospicatins tritt eine intensiv grüne Farbreaktion in Erscheinung, was auf eine freie Hydroxylgruppe in Stellung 5 schließen läßt

(Chelat). Die verdünnte alkoholische Podospicatin-Lösung liefert mit verdünnter Lauge keine Farbreaktion, was das Vorhandensein von Hydroxylgruppen auf C 6 und C 7 ausschließt, da die Bargellini-Probe mit Lauge nur dann eine grüne bzw. später in blau übergehende Farbreaktion liefert, wenn

Tabelle II



das Flavonoid einen vicinalen, trihydroxy-benzoidalen strukturellen Teil enthält. Der negative Ausfall der Chloropentamino-cobaltichlorid-Probe schließlich schloß das Vorhandensein ortho- und para-dihydroxy-benzoidaler Strukturteile aus.

Unter Berücksichtigung all dieser Feststellungen kommen aus der Reihe aller möglichen 5,6,7,2',5'-Pentahydroxy-isoflavon-dimethyläther für die Struk-

tur des Podospicatins nur mehr zwei Möglichkeiten in Frage, und zwar 5,7,5'-Trihydroxy-6,2'-dimethoxy-isoflavon (VII) sowie 5,7,2'-Trihydroxy-6,5'-dimethoxy-isoflavon (I).

BRIGGS und CEBALO entschieden die Frage der tatsächlichen Struktur, indem sie das Podospicatin zu Podospicatin-triäthyläther (VIII) äthylierten und den Äther mit mildem alkalischem Abbau in ein Keton (IX) und dann mit stärkerer alkalischer Einwirkung in ein Phenol (X) und in eine Phenylelessigsäure (XI) zerlegten. Das Phenol X konnte als 3,5-Diäthoxy-4-methoxy-phenol (Iretol-3,5-diäthyläther) mit Hilfe des Schmelzpunktes bzw. Misch-Schmelzpunktes identifiziert werden. Auf ähnliche Weise gelang auch die Feststellung der Struktur der Phenylelessigsäure XI, die sich als 2-Äthoxy-5-methoxy-phenylelessigsäure erwies. Aus diesen Abbauprodukten konnte geschlossen werden, daß das Keton IX die Struktur 2-Hydroxy-5-methoxy-4,6-diäthoxy-phenyl-2-äthoxy-5-methoxy-benzyl-keton hat. Für die Struktur des Podospicatin-triäthyläthers VIII ergab sich daher 6,5'-Dimethoxy-5,7,2'-triäthoxy-isoflavon und für das Podospicatin (I) 5,7,2'-Trihydroxy-6,5'-dimethoxy-isoflavon.

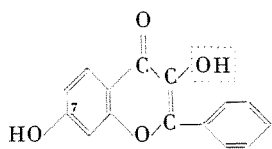
BRIGGS und CEBALO führten nach dem von SIMPSON und BETON [3] für die Polyhydroxy-flavone beschriebenen Verfahren die teilweise Methylierung des Podospicatins in acetonischem Medium, in Gegenwart von NaHCO_3 , mit Dimethylsulfat durch und gelangten so zum 5,2'-Dihydroxy-6,7,5'-trimethoxy-isoflavon (Podospicatin-7-methyläther) (XII) mit einem Schmelzpunkt von 206–207° (aus Eisessig). An dieser Stelle sei bemerkt, daß die genannten Autoren die Struktur des Podospicatin-7-methyläthers nicht nachgewiesen haben. Da aber erfahrungsgemäß unter solchen Bedingungen bei Isoflavonen, die mehrere Hydroxylgruppen enthalten, immer nur die Hydroxylgruppe in Stellung 7 methyliert wird, darf die Schlußfolgerung von BRIGGS und CEBALO hier als richtig akzeptiert werden.

Die genannten Autoren methylierten das Podospicatin auch nach der anderen Methylierungsmethode von SIMPSON und BETON [3], die gleichfalls für Polyhydroxy-isoflavone beschrieben wurde. Sie erhielten in Gegenwart wäßrig-alkoholischer Na_2CO_3 -Lösung mit überschüssigem Dimethylsulfat das 5-Hydroxy-6,7,2',5'-tetramethoxy-isoflavon (Podospicatin-7,2'-dimethyläther) (XIII). Auch hierzu sei bemerkt, daß die genannten Autoren auch die Struktur des Podospicatin-7,2'-dimethyläthers nicht nachgewiesen, sondern — wie aus dem Zitat und dem experimentellen Teil hervorgeht — das nach SIMPSON und BETON erhaltene Methylierungsprodukt des Podospicatins als den 7,2'-Dimethyläther angesehen haben. Bezüglich des so erhaltenen Methylierungsproduktes möchten wir hier folgendes bemerken:

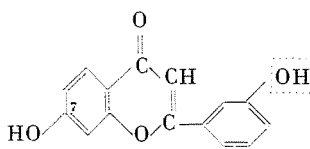
SIMPSON und BETON behaupten an der zitierten Stelle, daß ihre Methylierungsmethode selektiv ist, und erwähnen als Beweis hierfür die Methylierung der *Flavone* XIV, XV, XVI und XVII.

Aus den Beispielen für die Methylierung der von SIMPSON und BETON angegebenen Flavone mit mehreren Hydroxyl-Substituenten geht jedoch folgendes hervor:

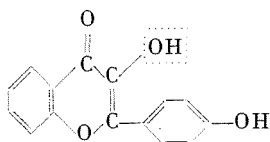
a) Nach dieser Methode bildet sich nur Monomethyläther (und kein Dimethyläther oder nur sehr wenig; die beiden Verbindungen können im letzteren Falle auf Grund ihrer unterschiedlichen Löslichkeiten in Alkalien voneinander getrennt werden).



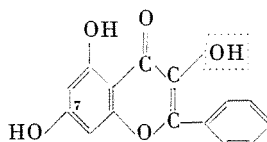
XIV



XV



XVI



XVII

b) Die an das Kohlenstoffatom C 7 angeschlossene Hydroxylgruppe wird nicht in wesentlichem Maße methyliert (die methylierten Hydroxylgruppen sind in den Formeln mit —OH angedeutet).

Aus den für die Analyse des mit Podospicatin-7,2'-dimethyläther bezeichneten Produktes angeführten Daten geht gleichfalls hervor, daß dieses methylierte Produkt nicht über einen dem Dimethyläther entsprechenden Methoxylgehalt verfügt. Der gefundene Methoxyl-Wert (30,8%) liegt weit unter dem berechneten (34,6%). Der Fehler der Methoxyl-Bestimmung liegt bei $\pm 0,2\%$.

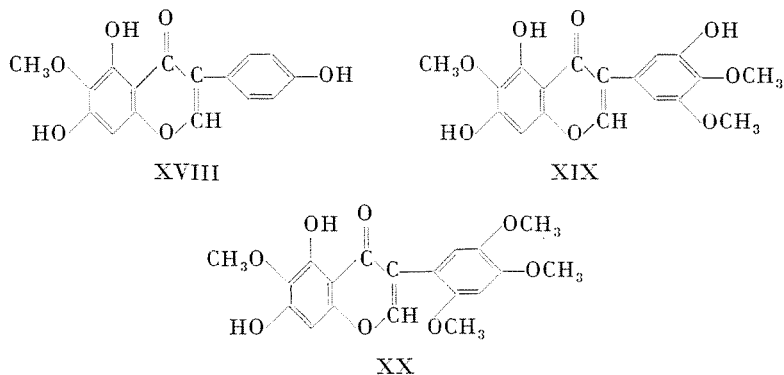
Auf die fragliche Verbindung soll im Rahmen dieser Arbeit noch einmal eingegangen werden. Wir haben nämlich den Podospicatin-7,2'-dimethyläther hergestellt, jedoch stimmten weder die Eigenschaften dieses Produktes noch die des Podospicatin-5,2'-dimethyläthers mit den Eigenschaften der fraglichen Verbindung überein.

In den letzten Jahren beschäftigten wir uns auch mit der Synthese verschiedener — in der Natur frei oder in Form von Glykosiden vorkommender — Isoflavone, die ähnlich wie das Podospicatin als 5,7-Dihydroxy-6-methoxy-isoflavon-Derivate angesehen werden können. Bei diesen findet man den gleichen Chromon-Teil, ein Unterschied besteht lediglich in der Zahl oder Stellung der Hydroxyl- oder Methoxyl-Substituenten der Phenyl-Seitenkette. Solche Verbindungen sind auch das Tectorigenin (XVIII), das Irogenin (XIX) und das Caviuin (XX).

Die Darstellung derart kompliziert aufgebauter Isoflavone ist keine einfache Aufgabe mehr.

Die bisher allgemein angewandten Methoden zum direkten Isoflavon-Ringschluß, die auf der Formylierung der substituierten Desoxybenzoine beruhten (z. B. Äthylformiat + Natriummetall [4]; Orthoameisensäureäthylester in Pyridin mit wenig Piperidin [5]; Äthoxalylchlorid in Piperidin [6]; $\text{Zn}(\text{CN})_2 + \text{HCl}$ -Gas in abs. Äther [7])) führten — nach Literaturangaben — bei den oben erwähnten Verbindungen nicht zum Ziele.

Aus der Reihe der speziellen Methoden ging die Wessely—Moser Umlagerung — bei der sich die 5,7,8-substituierten Isoflavone auf Wirkung von



HJ zu 5,6,7-substituierten Isoflavonen umlagern —, nach unseren Untersuchungen [8] bei solchen Verbindungen nicht vor sich. Die Synthese von Venkataraman [9] — Einführung einer Nitrogruppe, dann Reduktion zu NH_2 und schließlich zu OH — war in der Isoflavon-Reihe bisher nur bei der Darstellung des Prunetins und Tectorigenins anwendbar.

Die Isomerisationsmethode von Seshadri [10] — bei der auf Wirkung von alkoholischem Alkali (alcoholic potash) eine Umlagerung der 5,7,8-substituierten Isoflavone zu 5,6,7-substituierten Isoflavonen vor sich geht —, war zur Darstellung des einfachsten natürlichen Isoflavons, des Tectorigenins — wie der Autor auch selbst feststellte — nicht mehr geeignet.

Zum Einbau des Kohlenstoffatoms 2 des Isoflavonringes wurde bei der Synthese der Isoflavone auch die Formamid-Methode eingeführt [22], jedoch stehen zur Klärung des Anwendungsgebietes weder für diese noch für die in letzter Zeit angewandte Dimethylformamid- POCl_3 -Methode [23] in der Literatur genügend Beispiele zur Verfügung.

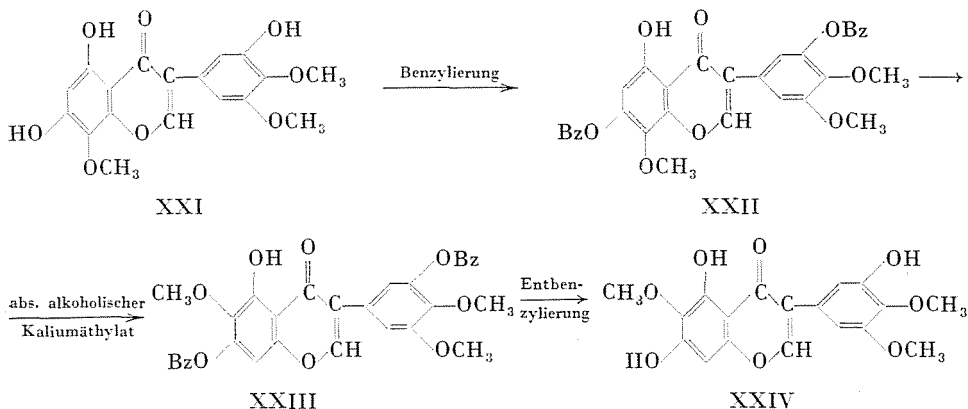
In Ermanglung einer zur Darstellung der obigen Verbindungen geeigneten synthetischen Methode arbeiteten wir zur Darstellung der natürlichen Verbindungen dieses Typs ein neues Verfahren aus.

Das Wesen unserer Methode besteht darin, die durch Benzylierung geschützten Isomere verschiedener in der Natur vorkommender Isoflavone

in abs. Alkohol mit Kaliumäthylat zu den benzylierten Derivaten der natürlichen Stoffe zu isomerisieren, aus denen die natürlichen Stoffe durch Debenzylierung erhalten werden können.

Der Gang der Synthese soll hier am Beispiel der bei uns ausgearbeiteten Darstellung des Irogenins [11] veranschaulicht werden.

Das Isoirigenin (XXI) wurde durch Benzylierung in das Dibenzyl-Isoirigenin (XXII) übergeführt, dieses mit abs. alkoholischem Kaliumäthylat



zu Dibenzyl-irigenin (XXIII) isomerisiert, aus dem schließlich durch Debenzylierung das Irogenin (XXIV) erhalten werden konnte.

Mit diesem Verfahren konnten wir außerdem auch das Tectorigenin [12] und Caviunin [13] synthetisieren, worauf wir auch unsere Arbeiten zum Strukturbeweis des Podospicatins nach dieser Methode aufnahmen.

Die Synthese der natürlichen Isoflavone wird in der Regel in zwei Phasen durchgeführt. In der ersten Phase wird das teilweise oder vollständig methylierte Derivat des natürlichen Stoffes dargestellt; die Synthese der eigentlichen Verbindung ist dann Gegenstand der zweiten Arbeitsphase.

Die Synthese des verätherten Produktes ist vor der Darstellung des natürlichen Stoffes aus mehreren Gründen notwendig.

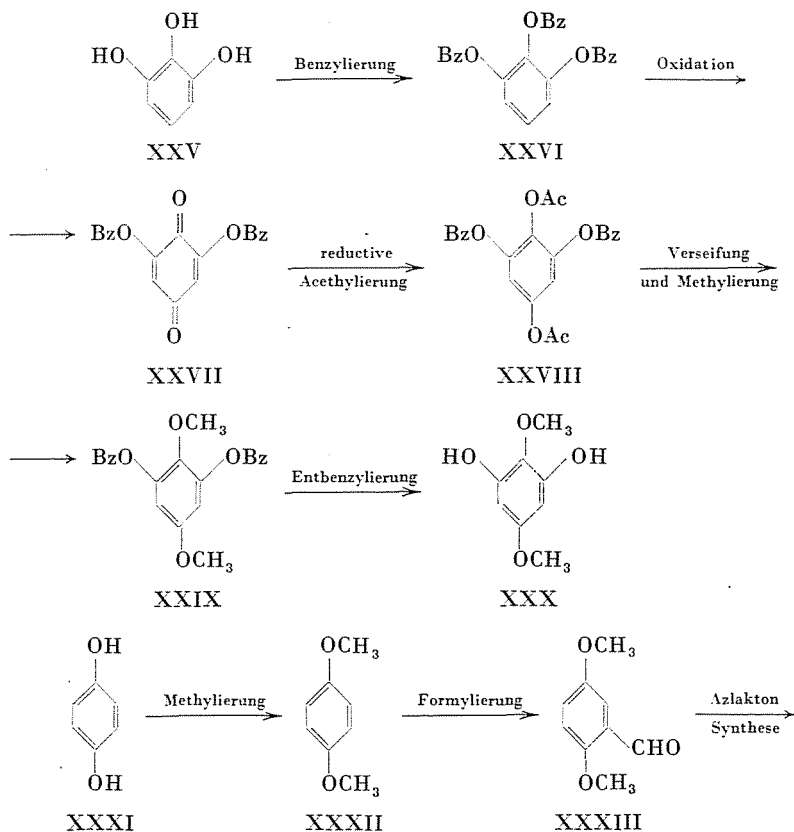
1. Das Arbeiten mit dem methylierten Produkt ist einfacher und führt rascher zum Ziel, als wenn mit Verbindungen gearbeitet wird, die freie Hydroxylgruppen enthalten. Auf diese Weise läßt sich die durch Abbau festgestellte Struktur des natürlichen Stoffes bzw. seiner methylierten Derivate auf relativ einfache Weise erhärten oder aber verwerfen.

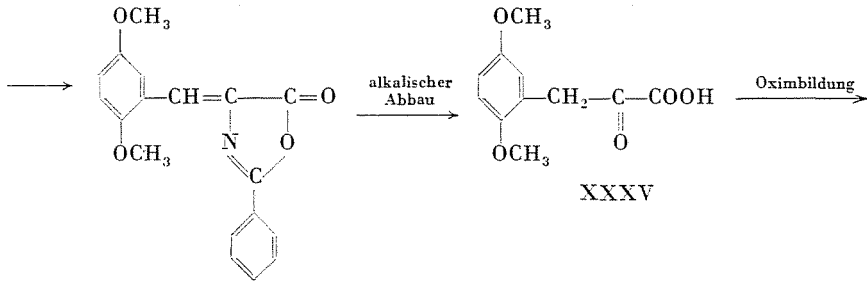
2. Das Verfahren ist weniger kostspielig und vermittelt dem Forscher schneller wertvolle Erfahrungen über die physikalischen und chemischen Eigenschaften des natürlichen Stoffes oder seiner teilweise oder vollständig methylierten Abkömmlinge.

3. In der Regel kann mit Hilfe dieser Synthese schneller entschieden werden, ob sich der empfindlichste Prozeß in der Synthese — die Isomerisation bei substituierten Isoflavonen — an der fraglichen Stelle abspielt. Unseren Erfahrungen nach geht die Isomerisation auch bei den benzylierten Derivaten vor sich, wenn das mit den teilweise methylierten Abkömmlingen der Fall ist. Hierfür sind in der Literatur zahlreiche Fälle erwähnt. (Synthese des Tectorigenin-Dimethyläthers [14], des Tectorigenin-4'-methyläthers [15], des Irogenin-dimethyläthers [16], des Caviunin-Methyläthers [17] usw.)

In der I. Mitteilung über die Flavonoide des *Podocarpus spicatus* soll nun über die Darstellung des synthetischen Podospicatin-trimethyläthers und über seine Identifizierung mit dem natürlichen Stoff berichtet werden. Die Identität der beiden Produkte erhärtet die bisherigen Behauptungen über das Isoflavon-Gerüst im Podospicatin sowie über die Zahl und Stellung der Methoxygruppen.

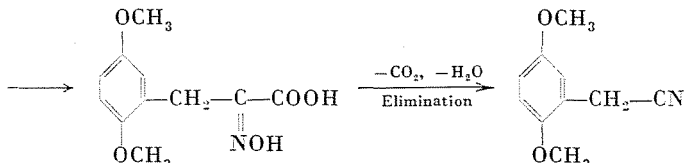
Erwähnt sei hier, daß es auch auf einfacheren Wegen möglich wäre, zum Podospicatin-trimethyläther zu gelangen. Wir wählten die nachfolgend beschriebene Lösung — wenn sie auch etwas langwierig zu sein scheint —, weil die





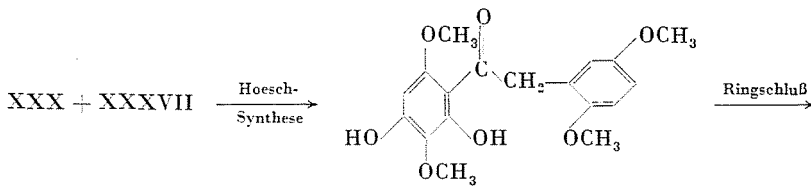
XXXIV

XXXV

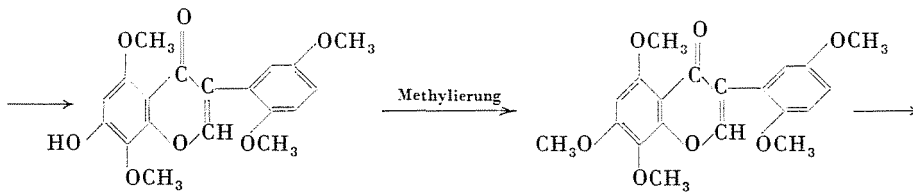


XXXVI

XXXVII

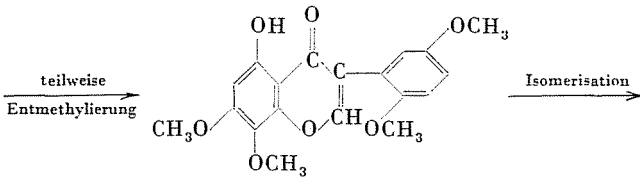


XXXVIII

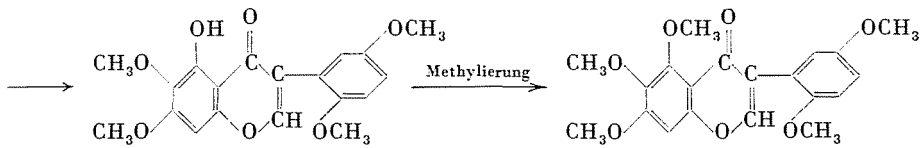


XXXIX

XL



XLI



XLII

XLIII

Synthese des Podospicatins anscheinend nur auf diesem Wege verwirklicht werden kann. Das angeführte Reaktionsschema veranschaulicht den Gang der Synthese.

Die eine Ausgangsverbindung zur Synthese des Podospicatin-trimethyläthers war das Pyrogallol (XXV), aus welchem wir durch Benzylisierung — in abs. acetonischem Medium, in Gegenwart von K_2CO_3 und NaJ mit Benzylchlorid — den Pyrogallol-tribenzyläther (XXVI) erhielten. Im weiteren Verlauf der Synthese stellten wir nach der Methode von Baker, Nodzu und Robinson [19] aus dem XXVI in Eisessig mit HNO_3 das 2,6-Dibenzyloxybenzochinon (XXVII) her, aus welchem wir durch reduzierende Acetylierung — in Essigsäureanhydrid mit Zinkpulver — das 2,6-Dibenzyloxy-hydrochinon-Diacetat (XXVIII) erhielten, welches mit desacetylierender Methylierung — in alkalischem Medium mit Dimethylsulfat — in den 2,6-Dibenzyloxy-hydrochinon-dimethyläther (XXIX) übergeführt werden konnte. Das XXIX lieferte nach Hydrogenolyse — in alkoholischem Medium in Gegenwart von Palladiumkohle hydriert — das 2,5-Dimethoxyresorcin (XXX).

Die andere Ausgangsverbindung der Synthese des Podospicatin-trimethyläthers war das Hydrochinon (XXXI), welches in alkalischem Medium mit Dimethylsulfat zu Hydrochinon-dimethyläther (XXXII) methyliert wurde, aus dem wir nach Gattermann—Adams [20] — in abs. alkoholischem Medium, in Gegenwart von wasserfreiem $AlCl_3$ und $Zn(CN)_2$ durch Einleitung von trockenem Chlorwasserstoffgas und Hydrolyse des salzsauren Salzes des gebildeten Aldimins — den Gentisinaldehyd-dimethyläther (XXXIII) erhielten.

Zur Kettenverlängerung wurde das XXXIII in Essigsäureanhydrid in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat mit Hippursäure der Azlacton-Synthese unterzogen und das so erhaltene Azlacton (XXIV) nach einer von den Literaturverfahren [21] abweichenden, von uns ausgearbeiteten Methode auf folgende Weise in das Nitril (XXVII) übergeführt:

Aus dem Azlacton bildete sich beim Kochen mit überschüssiger Lauge 2,5-Dimethoxy-phenylbrenztraubensäure (XXXV) und Benzoesäure. Dieses Gemisch wurde ohne weitere Trennung und Reinigung mit Hydroxylamin. HCl zur Reaktion gebracht und das gebildete 2,5-Dimethoxy-phenylbrenztraubensäure-oxim (XXXVI) gemeinsam mit der unverändert gebliebenen Benzoesäure durch Ansäuern mit Salzsäure gefällt. Beim Behandeln des Gemisches mit warmem Essigsäureanhydrid entstand 2,5-Dimethoxy-phenyl-essigsäure-nitril (Dimethyl-homogentisinsäure-nitril, XXXVII), welches wir durch starke Verdünnung des Reaktionsgemisches mit Wasser und vorsichtigem Alkalischemachen als feste Substanz (Schmp.: 55—57° aus Alkohol) durch Filtration von der Benzoesäure trennen konnten. Der Vorteil dieses modifizierten Kettenverlängerungsverfahrens liegt darin, daß es schneller und bequemer ist, bessere Ausbeuten liefert und auch auf die Synthese der Hydroxy- und Benzylxy-benzylcyanide ausgedehnt werden kann.

Aus XXXVII und XXX konnte mit der Hoesch-Synthese — durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoffgas in die abs. ätherische Lösung der Verbindungen in Gegenwart von wasserfreiem $ZnCl_2$ und nachfolgende Hydrolyse des gebildeten Ketiminchlorhydrats — das 2,4-Dihydroxy-3,6-dimethoxyphenyl-2,5-dimethoxybenzyl-ke-ton (XXXVIII) erhalten werden. (Schmp.: 154° aus Methanol; $FeCl_3$ -Reaktion in Methanol: violett.)

Aus dem XXXVIII stellten wir durch Isoflavon-Ringschluß (durch Formylierung mit Orthoameisensäureäthylester in abs. Pyridin, in Gegenwart von wenig Piperidin und nachfolgender Hydrolyse mit Säure) das 7-Hydroxy-5,8,2',5'-tetramethoxy-isoflavon (Isopodospicatin-5,2'-dimethyläther; XXXIX) her. (Schmp.: $244-245^\circ$ aus Butanol; $FeCl_3$ -Reaktion in Methanol: negativ; Schmp. des Acetats: $111-112^\circ$ aus Methanol.)

Beim Methylieren des XXXIX in abs. Aceton, in Gegenwart von wasserfreiem K_2CO_3 , mit Dimethylsulfat entstand das 5,7,8,2',5'-Pentamethoxyisoflavon (Isopodospicatin-trimethyläther; XL). (Schmp.: $126-127^\circ$, aus wäßrigem Alkohol; $FeCl_3$ -Reaktion in Methanol: negativ.)

Das XL wurde in Nitrobenzol mit wasserfreiem $AlCl_3$ teilweise demethyliert, womit wir zum 5-Hydroxy-7,8,2',5'-tetramethoxy-isoflavon (Isopodospicatin-7,2'-dimethyläther; XLI) gelangten. (Schmp.: 174° aus Alkohol; $FeCl_3$ -Reaktion in Methanol: grün; Schmp. des Acetats: $164-165^\circ$ aus wäßrigem Methanol.)

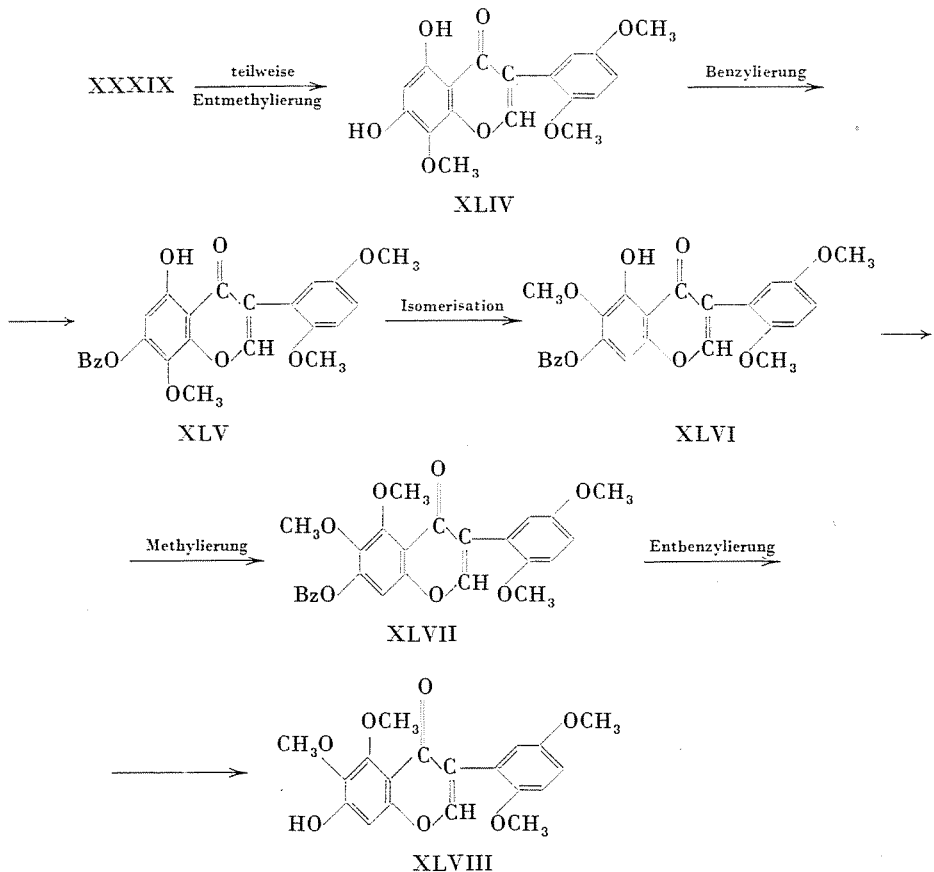
Die Isomerisation des XLI in abs. Alkohol auf Wirkung von Kaliumäthylat führte zum 5-Hydroxy-6,7,2',5'-tetramethoxy-isoflavon (Podospicatin-7,2'-dimethyläther; XLII). (Schmp.: $152-153^\circ$; $FeCl_3$ -Reaktion in Methanol: grün; Schmp. des Acetats: $150-152^\circ$ aus Methanol-Wasser.)

Die Methylierung von XLII in abs. acetonischem Medium in Gegenwart von wasserfreiem K_2CO_3 mit Dimethylsulfat führte schließlich zum 5,6,7,2',5'-Pentamethoxy-isoflavon, dem Podospicatin-trimethyläther (XLIII). Die Verbindung (aus Alkohol) schmolz bei $161-162^\circ$; die $FeCl_3$ -Reaktion in Methanol war negativ.

Der Misch-Schmp. des Stoffes mit dem durch vollständige Methylierung des natürlichen Stoffes erhaltenen Produkt (Schmp.: $160-162^\circ$) zeigte keine Depression. Der synthetische Podospicatin-trimethyläther war also mit dem »natürlichen« Podospicatin-trimethyläther identisch, somit bekräftigte diese Synthese jene strukturelle Vorstellung von BRIGGS und CAIN, die auf der Schlußfolgerung aus den beim alkalischen Abbau des Podospicatin-trimethyläthers erhaltenen Stoffen beruhte. Der Podospicatin-trimethyläther ist ein 5,6,7,2',5'-Pentamethoxy-isoflavon, das Podospicatin also der Dimethyläther des 5,6,7,2',5'-Pentahydroxy-isoflavons. An dieser Stelle soll nochmals auf das von BRIGGS und CEBALO nach der Methode von SIMPSON und BETON erhaltene methylierte Produkt zurückgegriffen werden, zu welchem wir oben schon einige Bemerkungen vorausgeschickt hatten.

Der Schmelzpunkt des durch uns synthetisierten Podospicatin-7,2'-dimethyläthers (XLII) weicht mit 152—153° stark von Schmelzpunkt des durch BRIGGS und CEBALO erhaltenen Produktes (120—121°) ab. Wir selbst hatten den Podospicatin-7,2'-dimethyläther nach unserer eindeutigen, in der Literatur mehrfach beschriebenen Methode [14, 15, 16, 17] durch Isomerisation hergestellt. In diesem Falle ist die Isomerisation eines anderen Isomers, des Isopodospicatin-dimethyläthers, zu Podospicatin-dimethyläther gar nicht vorstellbar.

Im weiteren Verlauf unserer Arbeiten synthetisierten wir auch ein anderes Isomer des Podospicatin-dimethyläthers. Der Gang der Synthese kann kurz wie folgt veranschaulicht werden:



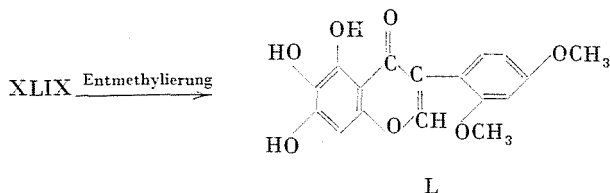
Wir gingen aus dem Isopodospicatin-5,2'-Dimethyläther (XXXIX) aus und demethylierten diesen in Nitrobenzol in Gegenwart von wasserfreiem AlCl_3 teilweise zum 5,7-Dihydroxy-8,2',5'-trimethoxy-isoflavin (Isopodospicatin-2'-methyläther; XLIV). (Schmp.: 196—197° aus Methanol; FeCl_3 -Reaktion in Methanol: grün; Schmp. des Acetats: 170—171° aus Methanol.)

Vergleicht man die Schmelzpunkte und FeCl_3 -Reaktionen der Podospicatin-Monomethyläther mit den Daten der fraglichen Verbindung von BRIGGS und CEBALO, so kann festgestellt werden, daß diese auch von den Daten sämtlicher Monomethyläther abweichen.

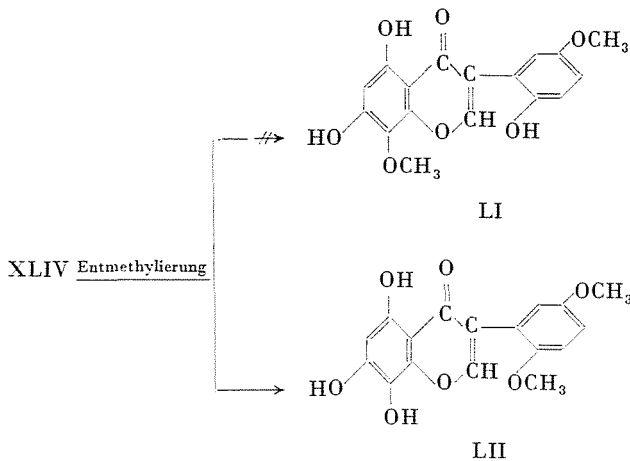
Im weiteren hielten wir es auch für notwendig, zu untersuchen, wie sich der von uns hergestellte Podospicatin-2'-methyläther (XLIX) bei vorsichtiger Behandlung mit Demethylierungsmitteln verhält. Mit entsprechend selektiver Demethylierung könnte man, von dieser Verbindung ausgehend, auch das Podospicatin selbst darstellen. Mit der Demethylierung der an diesen Stellen mit solchen Radikalen substituierten oder strukturell ähnlich gebauten Isoflavone hat man sich — soweit dies die Literatur erkennen läßt — bisher noch nicht befaßt.

Die mit dem Podospicatin-2'-methyläther (XLIX) durchgeführten Demethylierungsversuche zeigten, daß sich in Nitrobenzol mit wasserfreiem AlCl_3 bei sehr milder Einwirkung — bei 80 bis 100° — eine selektive Demethylierung abspielt, wobei eine Verbindung entsteht, die — aus Alkohol — bei 212° schmilzt. Nach der gefundenen Zahl der Methoxygruppen handelte es sich dabei um den 5,6,7,2',5'-Pentahydroxyisoflavon-dimethyläther (L), bei dem die FeCl_3 -Reaktion grün und die Bargellini-Probe positiv ist. Der Misch-Schmp. mit natürlichem Podospicatin (Schmp.: 212°) zeigte eine starke Depression ($193-195^\circ$).

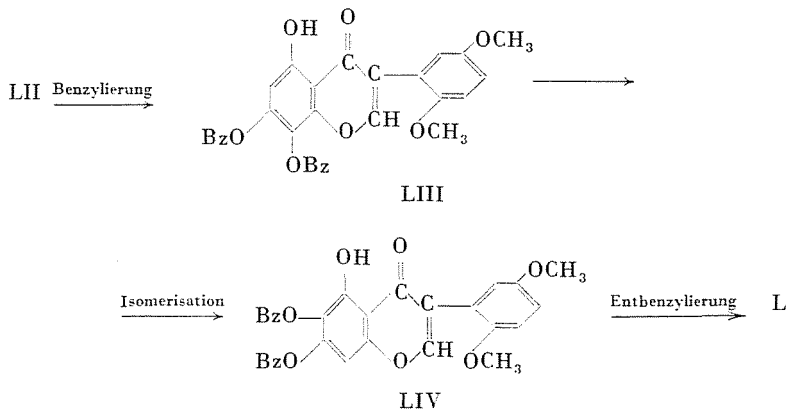
Unter Berücksichtigung der Ergebnisse unserer oben beschriebenen Untersuchungen kann es sich bei der demethylierten Verbindung nur um das 5,6,7-Trihydroxy-2',5'-dimethoxy-isoflavon (L) handeln. Es ist dies ein Substitutions-Isomer des Podospicatins. Schematisch läßt sich dies wie folgt veranschaulichen:



Wir dehnten die Debenzylierungs-Untersuchungen auch auf den Isopodospicatin-2'-methyläther (XLIV) aus, in der Hoffnung, auf diese Weise ein Isopodospicatin (LI) zu erhalten, welches sich wahrscheinlich bequem zu Podospicatin isomerisieren läßt. Unter ähnlichen Bedingungen, wie sie oben beschrieben wurden, kann auch der Isopodospicatin-2'-methyläther selektiv demethyliert werden. Das erhaltene demethylierte Produkt (LII) schmolz — aus Äthylacetat + Benzol — bei $267-270^\circ$. Der gefundene Methoxylgehalt stimmte für einen der möglichen Dimethyläther des 5,7,8,2',5'-Pentahydroxyisoflavons. Die Reaktion läßt sich folgendermaßen veranschaulichen:



Um die Struktur des LII zu klären, führten wir folgenden Reaktionen durch:

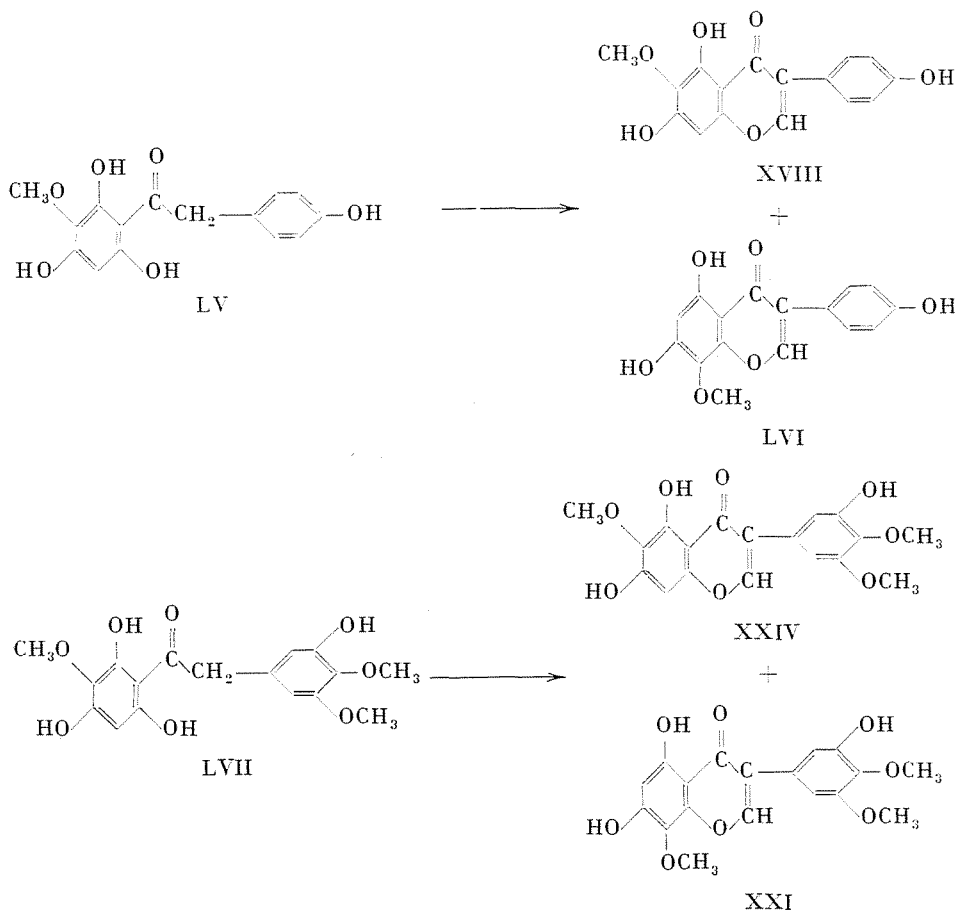


Das LII wurde in abs. acetonischem Medium in Gegenwart von wasserfreiem K_2CO_3 und NaJ mit Benzylchlorid benzyliert und das erhaltene Produkt (LIII; Schmp.: 131° aus Eisessig; $FeCl_3$ -Reaktion in Methanol: grün) in abs. Alkohol mit Kaliumäthylat isomerisiert. Die isomerisierte Verbindung (LIV; Schmp.: 218° aus Alkohol; $FeCl_3$ -Reaktion in Methanol: grün) wurde durch Hydrierung mit Palladiumkohle in Alkohol debenzyliert. Die erhaltene Substanz schmolz bei 212° , ihre $FeCl_3$ -Reaktion in Methanol war grün, die Bargellini-Probe war positiv. Der Misch-Schmp. mit natürlichem Podospicatin zeigte eine starke Depression, die jedoch im Gemisch mit dem 5,6,7-Trihydroxy-2',5'-dimethoxy-isoflavon (L; Schmp.: 212°) nicht beobachtet wurde.

Auf Grund dieser Tatsache muß unserem debenzylierten Produkt (L) die Struktur 5,6,7-Trihydroxy-2',5'-dimethoxy-isoflavon zukommen. Unsere isomerisierte Verbindung LIV war das 5-Hydroxy-2',5'-dimethoxy-6,7-diben-

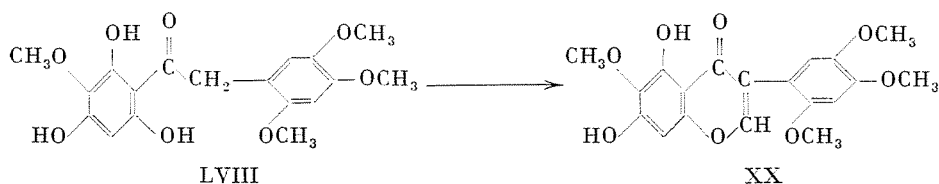
zyloxy-isoflavon, die benzylierte Verbindung LIII war 5-Hydroxy-2',5'-dimethoxy-7,8-dibenzyloxy-isoflavon und der demethylierten Verbindung LII mußte die Struktur 5,7,8-Trihydroxy-2',5'-dimethoxy-isoflavon zukommen.

Abschließend möchten wir bemerken, daß BAKER, DOWNING, FLOYD, GILBERT, OLLIS und RUSSEL in einer vorläufigen Mitteilung [24] gleichfalls über ihre fast gleichzeitig mit unseren Isomerisationsversuchen durchgeführten Untersuchungen auf dem Gebiete der Synthese des zur Gruppe der Isoflavone vom 5,7-Dihydroxy-6-methoxy-Typ gehörenden Tectorigenins und Irogenins berichtet haben. Wie aus dieser Mitteilung hervorgeht, lieferte der Ringschluß des LV mit darauffolgender Hydrolyse des erhaltenen Isoflavon-carbonsäureesters und die thermische Decarboxylierung des Produktes — im Gegensatz zu den Ergebnissen einer bereits früher beschriebenen Versuchsserie — ein Isoflavon-Gemisch, aus welchem auf chromatographischem Wege jetzt schon zwei isomere Isoflavone isoliert werden konnten, nämlich das Tectorigenin XVIII und das entsprechende isomere Isotectorigenin (ψ -Tectorigenin, LVI).



Aus einem anderen, entsprechend substituierten Desoxy-benzoin (LVII) hingegen konnten die genannten Autoren auf ähnliche Weise gleichfalls zwei isomere Isoflavone, namentlich das Iridenin (XXIV) und das entsprechende isomere Isoirigenin (ψ -Iridenin, XXI) auf chromatographischem Wege isolieren.

In letzter Zeit synthetisierten DYKE, OLLIS und SAINSBURY [25], von dem entsprechend substituierten Desoxy-Benzoin (LVIII) ausgehend, gleichfalls nach der Äthoxalychlorid-Methode das Caviunin. In diesem Falle beobachteten die Autoren bei der chromatographischen Verarbeitung der Produkte der oben bereits beschriebenen Reaktionsserie nur die Bildung des 5,7-Dihydroxy-6-methoxy-isoflavon-Derivats (Caviunin, XX), während die Bildung des isomeren 5,7-Dihydroxy-8-methoxy-isoflavon-Derivates (Isocaviunin) nicht festgestellt werden konnte.



Über Ergebnisse von Versuchen zur Synthese des Podospicatins ist in der Fachliteratur bisher noch nicht berichtet worden.

Zusammenfassung

Durch Isomerisation mit Kaliumäthylat aus den entsprechenden Isoflavonen wurden das Podospicatin-2'-methyläther, Podospicatin-7,2'-dimethyläther, Podospicatin-5,2'-dimethyläther, Podospicatin-trimethyläther sowie ein Isomer des Podospicatins, das 5,6,7-Trihydroxy-2',5'-dimethoxy-isoflavon hergestellt und ihre Eigenschaften bestimmt.

Sämtliche Eigenschaften des synthetischen Podospicatin-trimethyläthers stimmten mit denen des durch Methylierung des natürlichen Stoffes enthaltenen Produktes überein, wodurch die bisherigen Behauptungen über das Isoflavon-Gerüst des Podospicatins und die Stellung und Zahl der Substituenten mit einer Synthese erhärtet werden konnten.

Der Podospicatin-2'-methyläther läßt sich selektive demethylieren und liefert so ein Podospicatin-Isomer, das 5,6,7-Trihydroxy-2',5'-dimethoxy-isoflavon.

Auch beim Isopodospicatin-2'-methyläther ist die selektive Demethylierung durchführbar; man erhält ein Isopodospicatin-Isomer, das 5,7,8-Trihydroxy-2',5'-dimethoxy-isoflavon.

Literatur

1. BRIGGS, L. H.—CAIN, B. F.: *Tetrahedron* **6**, 143 (1959).
2. BRIGGS, L. H.—CEBALO, T. P.: *Tetrahedron* **6**, 145 (1959).
3. SIMPSON, T. H.—BETON, I. L.: *J. Chem. Soc.* 4065 (1954).
4. a) SPÄTH, E.—LEDERER, E.: *Chem. Ber.* **63**, 743 (1930).
 b) MAHAL, H. S.—RAI, H. S.—VENKATARAMAN, K.: *J. Chem. Soc.* 1120, 1769 (1934).
5. SATHE, V. R.—VENKATARAMAN, K.: *Curr. Sci. (India)* **18**, 373 (1949).

6. BAKER, W.—DUNSTON, I.—HARBORNE, J. B.—OLLIS, W. D.—WINTER, R.: *Chem. and Ind.* 277 (1953).
7. FARKAS, L.: *Chem. Ber.* **90**, 2940 (1957).
8. FARKAS, L.—VÁRADY, J.: *Acta Chim. Hung.* **24**, 225 (1960); *Magyar Kém. Foly.* **66**, 413 (1960).
9. KAGAL, S. A.—KARMAKAR, S. S.—VENKATARAMAN, K.: *Proc. Indian Acad. Sci.* **44**, 36 (1956).
10. DHAR, M. L.—SESHADRI, T. R.: *Tetrahedron* **7**, 77 (1959).
11. FARKAS, L.—VÁRADY, J.: *Tetrahedron Letters* No. 20, 23 (1960); *Chem. Ber.* **93**, 2685 (1960).
12. FARKAS, L.—VÁRADY, J.: *Chem. Ber.* **93**, 1269 (1960); *Magyar Kém. Foly.* **66**, 446 (1960).
13. FARKAS, L.—VÁRADY, J.: *Tetrahedron Letters* No 6, 197 (1961).
14. FARKAS, L.—VÁRADY, J.: *Acta Chim. Hung.* **24**, 225 (1960); *Magy. Kém. Foly.* **66**, 413 (1960).
15. FARKAS, L.—VÁRADY, J.—GOTTSEGEN, Á.: *Magy. Kém. Foly.* **68**, 238 (1962).
16. FARKAS, L.—VÁRADY, J.: *Magy. Kém. Foly.* **67**, 431 (1961).
17. FARKAS, L.—VÁRADY, J.: *Magy. Kém. Foly.* **68**, 93 (1962).
18. BAXTER, R. A.—RAMAGE, G. R.—TIMSON, J. A.: *J. Chem. Soc. Suppl. S* **31**, 530 (1949).
19. BAKER, W.—NODZU, R.—ROBINSON, R.: *J. Chem. Soc.* 131, 77 (1929).
20. GULLAND, J. M.—VIRDEN, C. J.: *J. Chem. Soc.* 1481 (1928).
21. ROBERTSON, A.—WHALLEY, W. B.: *J. Chem. Soc.* 551 (1957).
22. GOWAN, J. E.—O'CONNOR, N. S.—WHEELER, T. S.: *Chem. and Ind.* 1201 (1954).
23. KAGAL, S. A.—MADHAVAN NAIR, P.—VENKATARAMAN, K.: *Tetrahedron Letters* 593 (1962).
24. BAKER, W.—DOWNING, D. F.—FLOYD, A. J.—GILBERT, B.—OLLIS, W. D.—RUSSEL, C.: *Tetrahedron Letters* No 5, 6 (1960).
25. DYKE, S. F.—OLLIS, W. D.—SAINSBURY, M.: *J. Org. Chem.* **26**, 2453 (1961).

J. VÁRADY, Budapest XI. Gellért tér 4, Ungarn