

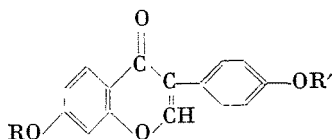
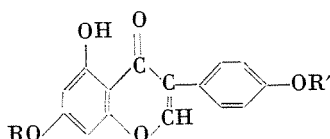
# EINE NEUE ISOFLAVONSYNTHESE

L. FARKAS, Á. MAJOR, L. PALLOS und J. VÁRADY

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest

(Vorgetragen auf der Jubiläumskonferenz des Vereins Ungarischer Chemiker, Budapest, Mai 1958)

Das erste Isoflavon wurde von PERKIN und NEWBURY [1] im Jahre 1899 im Färbeginster (*Genista tinctoria*) aus der Familie der Hülsenfrüchtler aufgefunden und nach dem lateinischen Namen der Pflanze Genistein genannt. Nach einem Vierteljahrhundert benutzte ROBINSON [2] erstmalig den Namen Isoflavon, als ihm mit seinem Mitarbeiter BAKER die Verwirklichung der ersten Isoflavonsynthese gelang.



Genistin : R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>, R' = H  
 Sophoricosid : R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>  
 Prunitrin : R = CH<sub>3</sub>, R' = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>

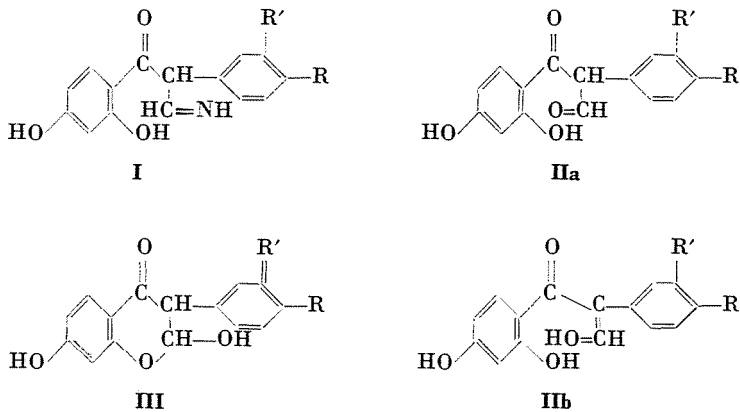
Ononin : R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>, R' = CH<sub>3</sub>  
 Daidzin : R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>, R' = H

Die Besprechung sämtlicher Untersuchungen auf dem Isoflavongebiet würde den Umfang eines Vortrages überschreiten ; daher wollen wir nur die mit ungarischen Namen verknüpften Untersuchungen anführen.

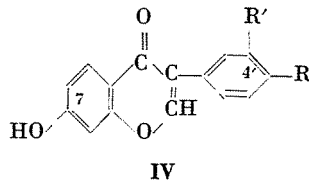
Weiland Professor Géza ZEMPLÉN befaßte sich mit seinen Mitarbeitern seit 1940 mit Isoflavonen und ihren Glykosiden. Von den bisher in der Natur aufgefundenen 10 Isoflavonglykosiden ist die Synthese von fünf mit dem Namen von ZEMPLÉN und seiner Mitarbeiter verknüpft. Es handelt sich um folgende Glykoside : das Genistin [3], 5,7,4'-trihydroxyisoflavon-7-glucosid aus *Genista tinctoria*, das Sophoricosid [4], 5,7,4'-Trihydroxy-isoflavon-4'-glucosid aus *Sophora japonica*, das Prunitrin [5], 5,4'-Dihydroxy-7-methoxyisoflavon-4'-glucosid aus *Prunus serotina*, einer Pflaumenart, das Ononin [6], 7-Hydroxy-4'-methoxy-isoflavon-7-glucosid aus *Ononis spinosa* und Daidzin [7], 7,4'-Dihydroxy-isoflavon-7-glucosid aus der Sojabohne.

Zur Untersuchung von natürlichen Glykosiden benötigten wir eine Methode für die Darstellung der Isoflavon-Aglykone. Im Rahmen dieser Untersuchungen fanden wir, daß man durch Reaktion verschiedener Derivate

des Phenylbenzylketons mit Zinkcyanid und Salzsäuregas in abs. ätherischer Lösung zu  $\beta$ -Ketoaldiminen (I) gelangen kann.

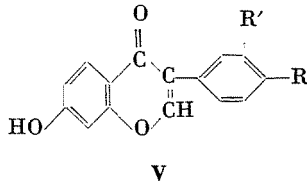


Die Hydrolyse dieser Verbindungen führt zu  $\beta$ -Ketoaldehyden (IIa) bzw.  $\alpha$ -Hydroxymethylenketonen (IIb). Nach BOHADIA und DESHAPANDE [8] ist im tautomeren Gleichgewicht die enolisierte Form zu 90% vorhanden. Die Verbindungen isomerisieren zu Isoflavanon-2-olen (III), und beim Kochen mit Salzsäure tritt unter Bildung von Isoflavonen Wasser aus. Bei der Synthese erhält man, ohne die Zwischenprodukte zu isolieren, aus dem als Ausgangssubstanz benutzten Phenylbenzylketon das entsprechende Isoflavon in einer Operation; es ist nicht nötig, die freien Hydroxylgruppen zu schützen, was aus präparativem Gesichtspunkte eine große Erleichterung bedeutet. Es wurden bis jetzt das Daidzein, 7,4'-Dihydroxy-isoflavan, das Formononetin, 7-Hydroxy-4'-methoxy-isoflavan, sowie das Pseudobaptigenin, 7-Hydroxy-3', 4'-methylendioxy-isoflavan dargestellt.



Daidzein :  $R' = H, R = OH$     Formononetin :  $R' = H, R = OCH_3$     Pseudobaptigenin :  
 $R + R' = -O-CH_2-O-$

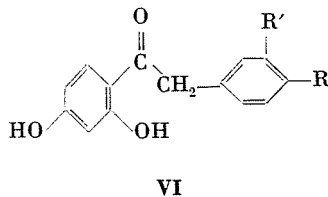
Außerdem stellten wir noch das 7-Hydroxyflavon (Va), das 7-Hydroxy-3'4'-dimethoxy-isoflavan und das in der Literatur bis jetzt nicht beschriebene 7-Hydroxy-4'-Chlor-isoflavan (V c) dar.



V a: R = R' = H    V b: R = R' = OCH<sub>3</sub>    V c: R = Cl, R' = H

Die Analysendaten und Schmelzpunkte der Acetyl- und Methylderivate dieser Verbindungen stimmten mit den Literaturangaben gut überein. Schließlich wurden, zwecks völliger Sicherung der Ergebnisse, das Daidzein, das Formononetin, sowie das Pseudobaptigenin auch auf einem anderen Wege dargestellt. Die auf den beiden verschiedenen Wegen erhaltenen Isoflavone, sowie ihre Derivate erwiesen sich in jeder Hinsicht als identisch.

Während man bei der GATTERMANNschen Reaktion bekanntlich keinen Katalysator benötigt, findet die Formylierung in unserem Falle nur in Gegenwart von Katalysatoren statt. So verläuft in ätherischer Lösung keine Reaktion, und die Ausgangssubstanz läßt sich unverändert zurückgewinnen. Wenn man aber die ätherische Lösung mit wasserfreiem Zinkchlorid versetzt, setzt die Reaktion unter starker Salsäureentwicklung ein, und die Synthese gelingt, obzwar mit geringerer Ausbeute.

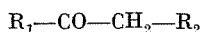


Ausbeute %	18	19	35	35	39	56
Substituent	R = OCH <sub>3</sub> R' = OCH <sub>3</sub>	R = OCH <sub>3</sub> R' = H	R = Cl R' = H	R = H R' = H'	R O + CH <sub>2</sub> R' O	R = OH R' = H

Die Abhängigkeit der Ausbeute [berechnet auf das als Ausgangssubstanz benutzte Phenylbenzylketon (VI)] von der Art der Substituenten zeigt obige Tabelle.

Aus der Versuchsreihe ist ersichtlich, daß die Ausbeute von den Substituenten des Benzolringes stark beeinflußt wird. Weitgehendere Schlüsse möchten wir jedoch nicht ziehen, da wir bei unserer Arbeit hauptsächlich auf präparative Gesichtspunkte achteten.

Ziel unserer weiteren Arbeiten wird die Formylierung höherer, alkoxylierter Phenylbenzylketone sein, sowie die Ausdehnung der Reaktion auf Verbindungen des Typs



wo  $R_1$  und  $R_2$  beliebige alyphatische und aromatische Gruppen bedeuten. Wir hoffen, daß wir über diese Untersuchungen an anderer Stelle bald berichten können.

### Zusammenfassung

Durch Umsetzung von (2-Hydroxy-phenyl)-benzyl-ketonen mit  $Zn(CN)_2$  in Gegenwart von Chlorwasserstoff, Hydrolyse der gebildeten  $\beta$ -Ketoaldimine zu  $\beta$ -Ketoaldehyden und  $\alpha$ -Hydroxymethylen-Ketonen und Ringschluß der letzteren wurden in einem Arbeitsgang 7-Hydroxy-isoflavone mit 30—60 proz. Ausbeute dargestellt.

### Literatur

1. PERKIN, A. G., NEWBURY, P. G.: J. Chem. Soc. (London) **75**, 830—839 (1899).
2. BAKER, W., ROBINSON, R.: J. Chem. Soc. (London) **127**, 1981—1986 (1925).
3. ZEMPLÉN, G., FARKAS, L.: Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1110 (1943).
4. BOGNÁR, R., SZABÓ, V.: Acta chim. Acad. Sci. hung. **4**, 383 (1954).
5. ZEMPLÉN, G., FARKAS, L.: Chem. Ber. **90**, 836 (1957).
6. ZEMPLÉN, G., FARKAS, L., *Bien A.*: Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 552 (1944).
7. FARKAS, L., VÁRADY, J.: Unpubliziert.
8. BOHADIA, M. M., DESPAHANDE, S. S.: J. Indian Chem. Soc. **2T**, 548 (1950); zit. nach C. A. **45**, 7959 (1951).

L. FARKAS Á. MAJOR L. PALLOS J. VÁRADY	}	Budapest XI., Gellért tér 4, Ungarn.
---	---	--------------------------------------