

Eine neue biomimetische Umwandlung von Chalcon-glycosiden in Isoflavon-glycoside¹⁾

Sándor Antus und Mihály Nógrádi*

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

Eingegangen am 17. April 1978

Acetate von Chalcon-glycosiden wurden mit Thallium(III)-nitrat in $\text{CH}(\text{OMe})_3/\text{MeOH}$ oxidativ umgelagert und die Produkte mit Natriummethylat zu Isoflavon-glycosiden cyclisiert. Das Pterocarpin Medicarpin- β -D-glucopyranosid (**4**) wurde in optisch reiner Form hergestellt.

A Novel Biomimetic Transformation of Chalcone Glycosides to Isoflavone Glycosides¹⁾

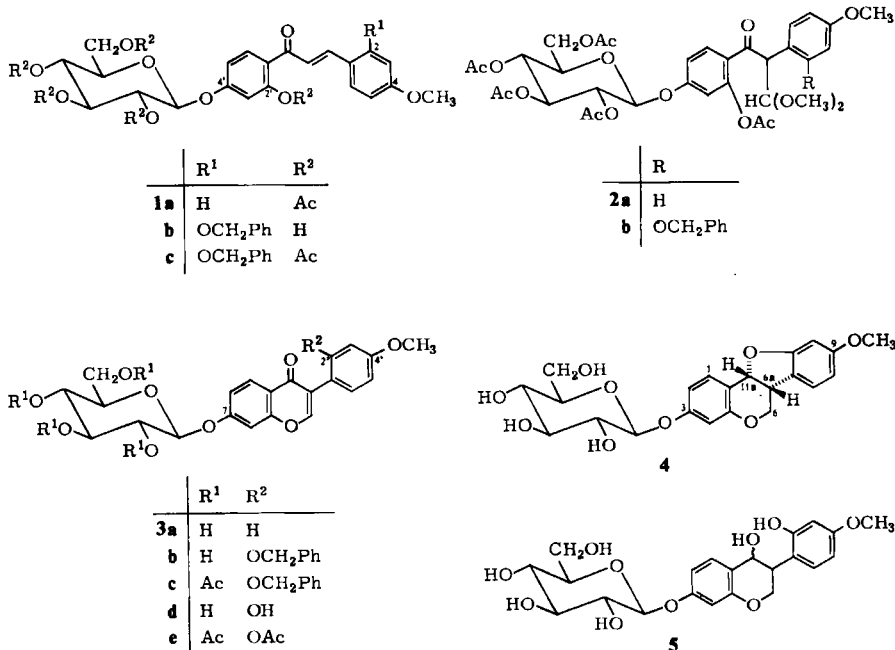
Acetates of chalcone glycosides were oxidatively rearranged by thallium(III) nitrate in $\text{CH}(\text{OMe})_3/\text{MeOH}$ and the products cyclized with sodium methoxide to isoflavone glycosides. The pterocarpin medicarpin β -D-glucopyranoside (**4**) was prepared in an optically pure form.

Untersuchungen über die Biosynthese der Isoflavonoide zeigten²⁾, daß diese durch 1,2-Arylwanderung aus Chalconen entstehen. Eine entsprechende *in vitro*-Reaktion wurde zuerst von Ollis et al. beschrieben³⁾. Wir fanden später, daß 2'-Hydroxychalkone mit Thallium(III)-nitrat in Methanol zu (α -Formylbenzyl)-(2-hydroxyphenyl)-keton-dimethylacetalen umgewandelt werden können, die durch anschließenden säurekatalysierten oder thermischen Ringschluß Isoflavone ergeben⁴⁾. Das für den Ringschluß erforderliche stark saure Medium oder höhere Temperaturen verhinderten, dieses Verfahren auf die Überführung von Chalcon-glycosiden in Isoflavon-glycoside anzuwenden. Wir entdeckten jedoch unlängst, daß β -Oxoacetale mit Alkali-alkoholaten Umacetatisierung eingehen, die, wenn sie intramolekular verläuft, zum Ringschluß führt⁵⁾. Dieser Befund ermöglichte es uns, aus Chalcon-glycosiden Isoflavon-glycoside herzustellen.

Als Modellversuch führten wir erst eine neue Synthese des Ononins (**3a**)⁶⁾ aus. Das Chalcon-glucosid-acetat **1a** oxidierten wir mit Thallium(III)-nitrat in Trimethylorthoformat/Methanol⁷⁾ zum Acetal **2a**, das ohne Isolierung bei Raumtemperatur mit 0.1 N Natriummethylat behandelt wurde. Dabei entstand durch Entacetatisierung und alkalkatalysierten Ringschluß direkt das Ononin (**3a**) in 25% Ausbeute.

Die neue Methode wurde zunächst auf die Synthese des Medicarpin- β -D-glucopyranosids (**4**) angewandt. **4** isolierten Sakagami und Mitarbb. 1974 aus den Wurzeln von *Medicago sativa* L.⁸⁾. Aus den publizierten ORD-Daten folgt, daß das Aglycon, (–)-Medicarpin, die 6aR,11aR-Konfiguration besitzt.

Wir kondensierten 2,4-Dihydroxyacetophenon-4- β -D-glucopyranosid⁹⁾ mit 2-Benzyl-oxo-4-methoxybenzaldehyd¹⁰⁾ zum Chalcon **1b** und überführten letzteres in das Pentaacetat **1c**. Oxidation von **1c** und Behandlung des Produktes mit Natriummethylat ergab das Isoflavon-glucosid **3b** (auch als das Tetraacetat **3c** charakterisiert). Entbenzylierung (zu **3d**, Pentaacetat **3e**) setzte das zum Aufbau des Furanringes nötige Hydroxyl an C-2'



frei. Behandlung des besser löslichen Acetats **3e** mit einem großen Überschuß an Natriumborhydrid bewerkstelligte sowohl die Verseifung der Estergruppen als auch die Reduktion zum Isoflavan-4-ol **5**. Letzteres ergab nach kurzer Einwirkung von Säure Medicarpin- β -D-glucopyranosid (**4**) als ein Gemisch der zwei 6a,11a-*cis*-Diastereomeren (6aR,11aR und 6aS,11aS). Ringschluß zu 6a,11a-*trans*-Produkten ist sterisch völlig ungünstig. Wegen der Anwesenheit des Zuckerrestes wäre im Prinzip eine Präferenz für die Bildung einer der *cis*-Diastereomeren möglich, doch zeigte eine CD-Aufnahme vom Rohprodukt, daß das Aglycon auf dieser Stufe noch racemisch war. Von dem Diastereomerengemisch konnte das natürliche (6aR,11aR)-Medicarpin- β -D-glucopyranosid durch wiederholte fraktionierende Kristallisation in optisch reiner Form isoliert werden.

Unseres Wissens ist diese Synthese die erste eines Pterocarpan-glycosids und auch eines Isoflavonoids, in dem das Aglycon in optisch reiner Form vorliegt.

Das Isoflavon-glucosid **3d** stellten wir auch durch selektive Kupplung von 2',7-Dihydroxy-4'-methoxyisoflavan⁴⁾ mit Acetobromglucose her. Ähnlich bereiteten wir auch **4** (als Diastereomerengemisch) aus (\pm)-3-Hydroxy-9-methoxypterocarpan¹¹⁾.

Wir danken Herrn Prof. L. Farkas für wertvolle Diskussionen, Herrn Prof. G. Snatzke (Bochum) für CD-Messungen, Herrn Prof. S. Kumai (Tokyo) für eine Probe von natürlichem Medicarpin-glucosid und Frau I. Berényi für technische Hilfe.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Mikroheiztisch, unkorrigiert. NMR-Spektren: Perkin-Elmer R 12 bei 60 MHz, TMS als innerer Standard. CD-Spektren: Roussel-Jouan Dichrograph Typ 185, in Ethanol, 0.1 mg/ml, 0.5 cm Schichtdicke, 20°C. Acetylierungen wurden bei Raumtemp. in Pyridin mit Acetanhydrid ausgeführt.

2'-Acetoxy-4-methoxy-4'-(tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)chalcon (**1a**) (aus 2',4'-Dihydroxy-4-methoxychalcon-4'-O- β -D-glucopyranosid¹²⁾): Schmp. 149–150°C (aus Methanol), Ausb. 80%.

$C_{32}H_{34}O_{14}$ (642.6) Ber. C 59.81 H 5.34 Gef. C 59.73 H 5.26

7-Hydroxy-4'-methoxyisoflavon-7-O- β -D-glucopyranosid (Ononin, **3a**): Eine Suspension von 642 mg (1.00 mmol) **1a** in 7.0 ml Trimethylorthoformat wurde mit einer Lösung von 500 mg (1.12 mmol) $Tl(NO_3)_3 \cdot 3 H_2O$ in 2.0 ml Trimethylorthoformat versetzt und über Nacht gerührt. Man neutralisierte mit 1 N Natriummethylat, dampfte die filtrierte Lösung bei 30°C ein, digerierte den Rückstand mit Wasser und kochte nach Trocknung letzteren für 15 min mit 12.0 ml 0.1 N Natriummethylat. Neutralisieren, Eindampfen und Kristallisieren aus 40 proz. wäbrigem Methanol ergab 110 mg (25%) **3a**, Schmp. 218–220°C (Lit.⁶⁾ 219–220°C). Das Syntheseprodukt wurde mit einer authentischen Probe direkt verglichen (Misch.-Schmp., Dünnschichtchromatographie).

2-Benzoyloxy-4'- β -D-glucopyranosyloxy-2'-hydroxy-4-methoxychalcon (**1b**): Eine Suspension von 4.82 g (10.0 mmol) 2-Hydroxy-4-(tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)acetophenon⁹⁾ und 2.42 g (10.0 mmol) 2-Benzoyloxy-4-methoxybenzaldehyd¹⁰⁾ wurde in einem Gemisch von 10 ml Ethanol und 20 ml 8 N NaOH 100 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Ansäuern mit eiskalter 10proz. Salzsäure filtrierte man das Produkt ab und kochte es mit 50 ml Methanol aus. 2.3 g (36%), Schmp. 216–218°C.

$C_{29}H_{28}O_{10} \cdot 0.5 H_2O$ (545.5) Ber. C 63.85 H 5.35 Gef. C 63.84 H 5.26

2'-Acetoxy-2-benzoyloxy-4-methoxy-4'-(tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)chalcon (**1c**) (aus **1b**): Schmp. 156–158°C (aus Methanol/Chloroform), Ausb. 55%. — ¹H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.02 (s, 12 H, Zucker-OAc), 2.20 (s, 3 H, 2'-OAc), 3.80 (s, 3 H, OMe), 4.24 (m, 2 H, Zucker-CH₂), 5.16–5.36 (m, 5 H, Zucker-1,2,3,4,5-H), 6.52 (q, 1 H, J_m = 2, J_o = 6.5 Hz, 5-H), 6.60 (d, 1 H, J_m = 2 Hz, 3'-H), 6.81 (d, 1 H, J = 2 Hz, 3-H), 6.92 (q, 1 H, J_o = 8, J_m = 2 Hz, 5-H), 7.29 (d, 1 H, J = 16 Hz, COCH=), 7.48 (s, 5 H, C₆H₅), 7.59 (d, 1 H, J_o = 6.5 Hz, 6'-H), 7.86 (d, 1 H, J = 16 Hz, =CHAr).

$C_{39}H_{40}O_{15}$ (748.8) Ber. C 62.56 H 5.38 Gef. C 62.31 H 5.56

2'-Benzoyloxy-7-hydroxy-4'-methoxyisoflavon-7-O- β -D-glucopyranosid (**3b**): Eine Suspension von 1.50 g (2.00 mmol) **1c** in 15.0 ml Trimethylorthoformat wurde mit einer Lösung von 0.94 g (2.11 mmol) $Tl(NO_3)_3 \cdot 3 H_2O$ in 2.0 ml Trimethylorthoformat versetzt. Nach 1 h wurde das Produkt aufgearbeitet, wie bei **3a** beschrieben. Ausb. 0.47 g (22%), Schmp. 201–202°C (aus 66proz. wäbrigem Methanol).

$C_{29}H_{28}O_{10}$ (536.5) Ber. C 64.92 H 5.26 Gef. C 64.84 H 5.30

Tetraacetat (**3c**) (aus **3b**): Schmp. 155–157°C, Ausb. 57%. — ¹H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.09 (s, 12 H, Zucker-OAc), 7.95 (s, 1 H, 2-H).

$C_{37}H_{36}O_{14}$ (704.7) Ber. C 63.06 H 5.15 Gef. C 62.88 H 5.14

2',7'-Dihydroxy-4'-methoxyisoflavon-7-O- β -D-glucopyranosid (**3d**)

a) Hydrierung von 0.50 g **3b** in Methanol/Aceton (5:1) ergab nach Umkristallisieren aus wäbrigem Methanol 0.24 g (53%) **3d**, Schmp. 211–213°C.

$C_{22}H_{22}O_{10} \cdot H_2O$ (462.2) Ber. C 56.89 H 5.21 Gef. C 56.37 H 5.24

b) Zu einer Lösung von 0.568 g (20 mmol) 2',7'-Dihydroxy-4'-methoxyisoflavon⁴⁾ in 10.0 ml Chinolin wurden erst 0.254 g (1.1 mmol) Silberoxid und dann allmählich im Laufe von 3 h 0.904 g (2.2 mmol) α -Acetobromglucose gegeben. Die Lösung verdünnte man mit 100 ml Chloroform, filtrierte die Silbersalze ab und schüttelte sie mehrmals mit 5proz. Schwefelsäure und dann mit Wasser aus. Nach Eindampfen suspendierte man den Rückstand in 80 ml 0.1 N Natriummethylat. Nach 10 h Rühren filtrierte man das Produkt ab und kristallisierte es aus wäbrigem Methanol um. Ausb. 0.27 g (29%), Schmp. 211–213°C.

Pentaacetat (3e) (aus **3b**): Schmp. 160–162°C (aus Methanol), Ausb. 70%. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.06, 2.08, 2.10, 2.12, 2.14 (s, je 3 H, OAc), 3.84 (s, OMe), 6.00 (mc, 1 H, Zucker-5-H), 4.23 (mc, 2 H, Zucker-CH₂-6), 5.10–5.41 (m, 4 H, Zucker-1,2,3,4-H), 6.79 (d, *J*_m = 1 Hz, 1 H, 3'-H), 6.94 (q, *J*_o = 8 Hz, *J*_m = 2 Hz, 1 H, 5'-H), 7.00–7.12 (m, 2 H, 6,8-H), 7.26 (d, *J*_o = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.84 (s, 1 H, 2-H), 8.28 (d, *J*_o = 8.5 Hz, 5-H).

C₃₂H₃₂O₁₅ (656.6) Ber. C 58.54 H 4.91 Gef. C 58.29 H 4.80

(±)-3-Hydroxy-9-methoxypterocarpan-3-O-β-D-glucopyranosid, (±)-Medicarpin-β-D-glucopyranosid (**4**)

a) Zu einer Lösung von 0.323 g (0.50 mmol) **3e** in 5.0 ml Ethanol und 4.0 ml Tetrahydrofuran wurde in 3 h allmählich 0.210 g (5.7 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Am andern Morgen wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand in 3.0 ml Wasser gelöst und die Lösung mit Salzsäure bis pH 1 angesäuert. Nach einigen Minuten kristallisierte das Produkt aus; 0.180 g (85%), Schmp. 228–230°C, [α]_D²⁰ = –30° (*c* = 0.5, Dimethylformamid).

b) Die Lösung von 0.24 g (0.88 mmol) (±)-3-Hydroxy-9-methoxypterocarpan¹¹⁾ und 0.80 g (1.95 mmol) Acetobromglucose in 5.0 ml absol. Pyridin wurde mit 0.25 g Silbercarbonat bei Raumtemp. gerührt. Nach 5 h filtrierte man die Lösung in 100 ml 5proz. Salzsäure und schüttelte zehnmal mit je 20 ml Chloroform aus. Nach Trocknen und Eindampfen verseifte man den Rückstand mit Natriummethylat. Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Methanol/Wasser (100:16.5:13.5) als Laufmittel ergab 10 mg (2.5%) **4**, Schmp. 233–235°C (aus Methanol).

(6*aR*,11*aR*)-3-Hydroxy-9-methoxypterocarpan-3-O-β-D-glucopyranosid, (–)-Medicarpin-β-D-glucopyranosid (**4**): Wiederholtes Umkristallisieren des Diastereomeregemisches **4** (150 mg) aus Pyridin/Methanol ergab ein Produkt (3.0 mg) mit konstantem Schmp. und Drehvermögen. Schmp. 270–271°C, [α]_D²⁰ = –41° (*c* = 0.05, Dimethylformamid) (Lit.⁸⁾ Schmp. 270°C, [α]_D²⁰ = –44.5° (*c* = 0.05, Methanol)).

CD-Daten: λ_{max} (Δε) Syntheseprodukt: 286 (+6.80), 234 (–11.41) und 208 nm (–15.40). Naturstoff: 286 (+6.18), 234 (–10.80) und 208 nm (–16.30).

Literatur

- ¹⁾ VIII. Mitteil. der Reihe Oxidative Umlagerung von Chalkonen mit Thallium(III)-nitrat; VII. Mitteil.: L. Farkas, A. Wolfner und Z. Kardos-Balogh, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **94**, 75 (1977); XIV. Mitteil. der Reihe Synthese von Isoflavon-glycosiden; XIII. Mitteil.: L. Farkas, A. Kálmán und A. Wolfner, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **88**, 433 (1976).
- ²⁾ K. Hahlbrock und H. Griesebach in The Flavonoids, Herausg. J. B. Harborne, T. J. Mabry und H. Mabry, S. 905, Chapman and Hall, London 1975.
- ³⁾ W. D. Ollis, K. L. Ormand, B. T. Redman, R. J. Roberts und I. O. Sutherland, J. Chem. Soc. C **1970**, 125.
- ⁴⁾ L. Farkas, Á. Gottsegen, M. Nögrádi und S. Antus, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1972**, 825; J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1974**, 305.
- ⁵⁾ S. Antus, F. Boross und M. Nögrádi, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1977**, 333; Liebigs Ann. Chem. **1978**, 107.
- ⁶⁾ Isolierung aus *Ononis spinosa*: H. Hlasiwetz, J. Prakt. Chem. (1) **65**, 419 (1855); erste Synthese: G. Zemplén, L. Farkas und A. Bien, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **77**, 452 (1944).
- ⁷⁾ E. C. Taylor, R. L. Robey, K. T. Liu, B. Favre, H. T. Bozimo, R. A. Conley, C. S. Chiang, A. McKillop und M. E. Ford, J. Am. Chem. Soc. **98**, 3037 (1976).
- ⁸⁾ Y. Sakagami, S. Kumai und A. Suzuki, Agric. Biol. Chem. **38**, 1031 (1974).
- ⁹⁾ L. Reichel und J. Steudel, Liebigs Ann. Chem. **553**, 83 (1942).
- ¹⁰⁾ L. Farkas, Á. Gottsegen, M. Nögrádi und S. Antus, J. Chem. Soc. C **1971**, 1994.
- ¹¹⁾ W. Cocker, T. B. H. McMurray und P. Staniland, J. Chem. Soc. **1965**, 1034.
- ¹²⁾ L. Reichel und R. Schickle, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **76**, 1134 (1943).