

Klaus Weinges und Johannes Perner

Eine anomal verlaufende Reaktion der diastereomeren 5.7.3'.4'-Tetramethoxy-3-chlorcarboxyloxy-flavane mit Dimethylsulfoxid und Triäthylamin

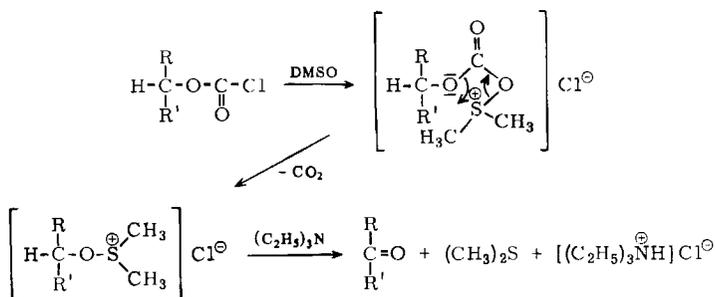
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg
(Eingegangen am 8. Juni 1966)

■

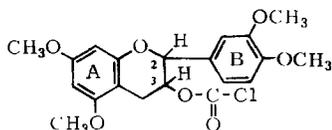
Die Umsetzung des 5.7.3'.4'-Tetramethoxy-3-chlorcarboxyloxy-flavans (**1**) mit Dimethylsulfoxid und Triäthylamin führt nicht zu der entsprechenden 3-Keto-Verbindung bzw. deren tautomeren Formen („Tetramethyl-leukocyanidinen“), sondern zu dem 8-Methylmercapto-5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavanol-(3) (**2**). Die Reaktion wurde mit den optisch aktiven Diastereomeren von **1** ausgeführt. Die Konstitution von **2** wird bewiesen und der Reaktionsmechanismus diskutiert.

■

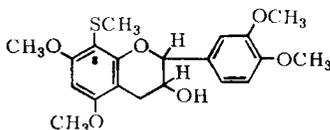
Barton und Mitarbb.¹⁾ beschreiben eine allgemeine Dehydrierungsreaktion von Chlorcarbonyl-Verbindungen sekundärer Alkohole mit Dimethylsulfoxid (DMSO) und Triäthylamin zu den entsprechenden Ketonen, wofür folgender Reaktionsmechanismus angenommen wird:



Da bisher alle üblichen Dehydrierungsreaktionen bei den diastereomeren Tetramethyl-catechinen (5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flavanolen-(3)) nicht zu dem erwünschten Ergebnis führten²⁾, haben wir diese Reaktion¹⁾ mit den Tetramethyl-catechinen



1a: 2*R*; 3*S*
b: 2*S*; 3*S*



2a: 2*R*; 3*S*
b: 2*S*; 3*S*

¹⁾ D. H. R. Barton, B. J. Garner und R. H. Wightman, J. chem. Soc. [London] 1964, 1855.

²⁾ K. Weinges, unveröffentlicht.

ausgeführt, um die 3-Keto-Verbindungen bzw. ihre tautomeren Formen („Tetramethyl-leukocyanidine“) zu erhalten.

Die Umsetzung des [2*R*:3*S*](–)-5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flavanols-(3), erhalten durch Methylierung des (+)-Catechins, in absol. Tetrahydrofuran mit Phosgen führt zu der luft- und feuchtigkeitsempfindlichen 3-Chlorcarbonyl-Verbindung **1a**. Schon beim Lösen von **1a** in Methanol oder Äthanol kristallisieren die entsprechenden Kohlensäureester aus, deren Konstitution durch Analyse, IR- und NMR-Spektren bewiesen wurde. Beim Lösen von **1a** in absol. Dimethylsulfoxid erfolgt eine heftige Kohlendioxidentwicklung. Nach deren Abklingen wird Triäthylamin zugegeben. Aus dem Reaktionsgemisch läßt sich mit 60% Ausbeute eine gut kristallisierende Substanz isolieren, die bei 158° schmilzt und einen spezif. Drehwert $[\alpha]_{D}^{25}$: –106.6° ($c=2$ in symm. $C_2H_2Cl_4$) zeigt. Nach der Analyse konnte es sich nicht um die erwünschte 3-Keto-Verbindung handeln; auch erhält man bei der Einwirkung von Säuren keine Rotfärbung, wie man sie von einem Dehydrierungsprodukt erwarten sollte.

Setzt man das diastereomere [2*S*:3*S*](+)-5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flavanol-(3) unter gleichen Reaktionsbedingungen um, so erhält man eine analoge Verbindung mit dem Schmp. 151–152° und einem spezif. Drehwert $[\alpha]_{D}^{25}$: +105.9°. Die erhaltenen Verbindungen sind diastereomer, was auch aus den verschiedenen R_F -Werten im Dünnschichtchromatogramm hervorgeht.

Konstitutionsbeweis für **2**

Durch die OH-Bande bei 3500/cm (KBr) und durch Acetylierung der erhaltenen Produkte wird bewiesen, daß sie noch eine aliphatische OH-Gruppe besitzen. Nach der Schwefel-Bestimmung konnte es sich nur um eine Methylmercapto-Verbindung handeln, bei der die Stellung der SCH_3 -Gruppe im Molekül ungewiß war. Da aber das NMR-Spektrum nur ein Phloroglucin-Proton bei $\tau = 3.82$ ppm zeigt, muß die SCH_3 -Gruppe in den Phloroglucinkern A der Tetramethoxy-flavane eingetreten sein. Die Protonen der SCH_3 -Gruppe liegen bei $\tau = 7.69$ ppm. Die Zuordnung konnte durch die entsprechende SCD_3 -Verbindung erbracht werden. Die Kopplungskonstante ($\tau = 5.12$ ppm; $J_{2,3} = 7.4$ Hz) des Protons am C-Atom 2 von **2a** ist verhältnismäßig groß, d. h. die beiden H-Atome am C-Atom 2 und 3 stehen *trans*³⁾ zueinander. Die Konfiguration des erhaltenen Methylmercapto-tetramethoxy-flavanols entspricht also der des Tetramethyl-(+)-catechins bzw. der des Tetramethyl(–)-catechins³⁾. Im letzteren Falle müßte bei der Reaktion eine Inversion beider Asymmetriezentren erfolgt sein. Durch Abspaltung der Methylmercapto-Gruppe mit Raney-Nickel in wäßrigem Äthanol⁴⁾, die zum Tetramethyl-(+)-catechin führt, ist bewiesen, daß bei der Reaktion die Konfiguration an den beiden asymmetrischen C-Atomen erhalten bleibt.

Ein weiterer Beweis für das Eintreten der SCH_3 -Gruppe in den Phloroglucinkern des Flavan-Gerüsts kann durch das Massenspektrum erbracht werden (Tab.).

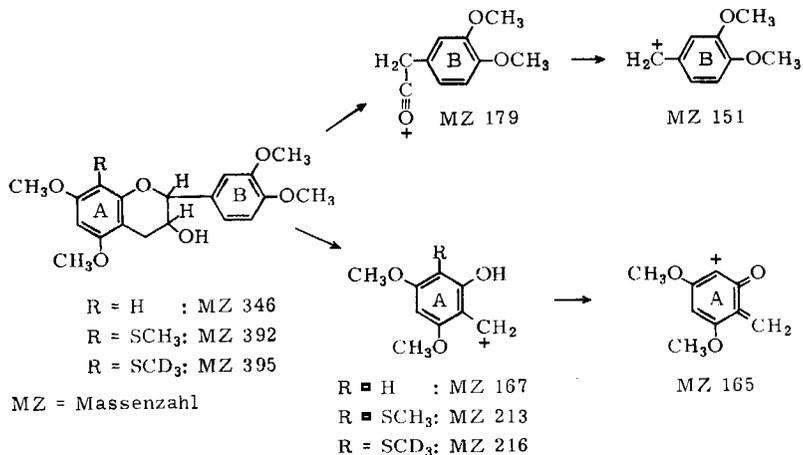
³⁾ K. Weinges und E. Paulus, Liebigs Ann. Chem. **681**, 154 (1965).

⁴⁾ R. Mazingo, D. E. Wolf, S. A. Harris und K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1013 (1943).

Massenzahlen der Spaltstücke der 5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flavanole-(3), der Methylmercapto-Derivate **2** sowie der **2a** entsprechenden CD₃S-Verbindung.

	Mol.-Gew.		auftretende Massenzahlen				
5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flavanol-(3)	346		346	179	167	151	
Methylmercapto-5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavanol-(3) (2)	392	392		213	179	165	151
2 (SCD ₃ statt SCH ₃)	395	395		216	179	165	151

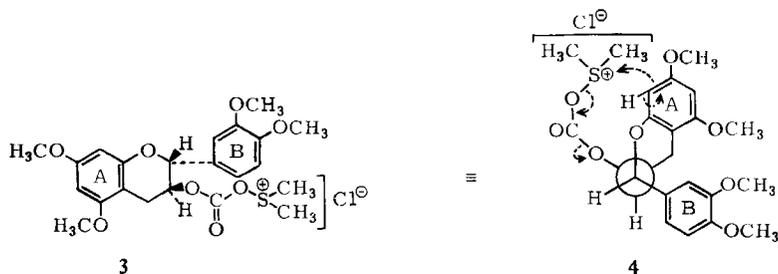
Aus den erhaltenen Massenzahlen läßt sich folgendes Zerfallsschema angeben:



Durch diese Ergebnisse ist bewiesen, daß die Methylmercapto-Gruppe in den Phloroglucinkern A des Flavan-Gerüsts eingetreten ist. Daß sie in 8-Stellung steht, wird durch den Reaktionsmechanismus wahrscheinlich gemacht.

Reaktionsmechanismus

Die Entstehung des 8-Methylmercapto-5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavanols-(3) (**2a**) läßt sich am besten an Hand der Konformationsformeln erklären, wie sie schon früher von uns³⁾ für die Tetramethyl-catechine angegeben worden sind. Beim Lösen von **1a** (mit 2*R*:3*S*-Konfiguration) in Dimethylsulfoxid wird zunächst, wie auch von Barton und Mitarbb.¹⁾ angenommen, das analoge [5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flavanyl-(3)-oxycarbonyloxy]-dimethyl-sulfoniumchlorid (**3**) entstehen.



Aus der Konformationsformel 4 von 3 ist zu erkennen, daß der positiv geladene Schwefel sehr leicht elektrophil am C-Atom 8 des Flavan-Gerüsts angreifen kann. Der Angriff am C-Atom 6 ist danach sehr unwahrscheinlich. Nach Abspaltung von CO_2 und CH_3Cl entsteht 2a, dessen absolute Konfiguration dem Ausgangsmaterial entspricht, wie durch die Abspaltung des SCH_3 -Restes mit Raney-Nickel bewiesen wurde.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Gewährung von Mitteln.

Beschreibung der Versuche

[2R:3S]-5.7.3'.4'-Tetramethoxy-3-chlorcarbonyloxy-flavan (1a): In die Lösung von 10 g [2R:3S]-(-)-5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flavanol-(3), das man durch Methylierung von (+)-Catechin erhält, in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran leitet man unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Stdn. bei Raumtemperatur Phosgen ein. Wenn im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Benzol/Aceton 9:1) kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen ist, wird das Lösungsmittel bei 10° i. Vak. abgezogen. Als Rückstand bleibt ein schwach rotes Öl, das aus absol. Cyclohexan kristallisiert. Ausb. ca. 95%. Schmp. $84-86^\circ$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClO}_7$ (408.8) Ber. C 58.76 H 5.18 Cl 8.67 4 OCH_3 30.37
Gef. C 59.29 H 5.13 Cl 8.76 OCH_3 30.60

Methylester von 1a: 1a wird in wenig absol. Methanol zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren Nadeln aus, die wiederholt aus Methanol umkristallisiert werden. Ausb. quantitativ. Schmp. $158-159^\circ$. $[\alpha]_{578}^{25}$: -1.9° ($c = 2$ in symm. $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_8$ (404.4) Ber. C 62.36 H 5.98 5 OCH_3 38.36
Gef. C 62.23 H 5.95 OCH_3 38.55

Äthylester von 1a: Wie vorstehend mit absol. Äthanol. Ausb. quantitativ. Schmp. 133° . $[\alpha]_{578}^{25}$: -2.8° ($c = 2$ in symm. $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_8$ (418.4) Ber. C 63.14 H 6.26 5 OCH_3^* 37.08
Gef. C 63.00 H 6.33 OCH_3 37.27

* C_2H_5 wurde als CH_3 berechnet.

[2R:3S]-(-)-8-Methylmercapto-5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavanol-(3) (2a): Das aus obigem Ansatz erhaltene 1a wird vor der Kristallisation mit 20 ccm absol. Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur versetzt und bis zur Beendigung der heftigen CO_2 -Entwicklung geschüttelt. Danach gibt man 1.5 ccm reines Triäthylamin zu und schüttelt 20 Min. bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird in 300 ccm Wasser gegossen und ausgeäthert, bis die wäbr. Phase klar ist, die dann i. Vak. zur Trockne eingedampft wird. Es verbleibt ein gelbes Öl, das in ca. 100 ccm Wasser eingerührt wird. Hierbei fällt 2a aus. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol liefert ein reines Produkt. Ausb. 60%. Schmp. 158° . $[\alpha]_{578}^{25}$: -106.6° ($c = 2$ in symm. $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$ (392.5) Ber. C 61.22 H 6.16 S 8.17 4 OCH_3 31.62
Gef. C 61.04 H 6.19 S 8.04 OCH_3 31.33

Acetat: 200 mg 2a löst man in 0.8 ccm absol. Pyridin und 1 ccm absol. Acetanhydrid und läßt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Danach gießt man auf Eiswasser und saugt das ausgefallene Produkt ab. Aus Äthanol Ausb. ca. 95%. Schmp. $146-147^\circ$. $[\alpha]_{578}^{25}$: -81.4° ($c = 2$ in symm. $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}$ (434.5) Ber. C 60.81 H 6.02 S 7.38 4 OCH_3 28.56 1 COCH_3 9.91
Gef. C 60.61 H 6.27 S 6.99 OCH_3 28.53 COCH_3 9.90

8-Trideuteromethylmercapto-5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavanol-(3): Nach obiger Vorschrift zur Herstellung von **2a** unter Verwendung von *Hexadeuterodimethylsulfoxid*. Schmp. 159°. $[\alpha]_{578}^{25}$: -104.3° ($c = 2$ in symm. $C_2H_2Cl_4$).

$C_{20}H_{21}D_3O_6S$ (395.5) Ber. C 60.72 H 6.27 S 8.11 4 OCH₃ 31.38
Gef. C 60.63 H 6.09 S 7.89 OCH₃ 31.25

Spaltung von 2a mit Raney-Nickel: 1 g **2a** wird in 100 ccm Äthanol gelöst und nach Zufügen von ca. 20 g *Raney-Nickel* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Das Raney-Nickel wurde vorher einige Male mit Äthanol gewaschen. Nach beendeter Reaktion wird heiß filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Aus Äthanol 90–95% *Tetramethyl-(+)-catechin*. Schmp. 146°. $[\alpha]_{578}^{25}$: -17.2° ($c = 2$ in symm. $C_2H_2Cl_4$). Die physikalischen Eigenschaften des erhaltenen Produktes waren mit einer authent. Probe identisch.

[2S:3S]-(+)-8-Methylmercapto-5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavanol-(3) (2b): Die Herstellung erfolgt analog **2a** über **1b** aus *Tetramethyl-(+)-epi-catechin*. Kristalle aus Äthanol. Ausb. ca. 60%. Schmp. 151–152°. $[\alpha]_{578}^{25}$: $+105.9^\circ$ ($c = 2$ in symm. $C_2H_2Cl_4$).

$C_{20}H_{24}O_6S$ (392.5) Ber. C 61.22 H 6.16 S 8.17 4 OCH₃ 31.62
Gef. C 61.58 H 6.07 S 8.09 OCH₃ 31.77

Acetat: Kristalle aus Äthanol. Schmp. 139–140°. $[\alpha]_{578}^{25}$: $+137.9^\circ$ ($c = 2$ in symm. $C_2H_2Cl_4$).

$C_{22}H_{26}O_7S$ (434.5) Ber. C 60.81 H 6.02 S 7.38 4 OCH₃ 28.56 1 COCH₃ 9.91
Gef. C 60.63 H 5.76 S 7.18 OCH₃ 28.44 COCH₃ 9.99

[251/66]