

Klaus Weinges und Dietmar Nagel

Reaktionen an Flavan-Derivaten, VI¹⁾

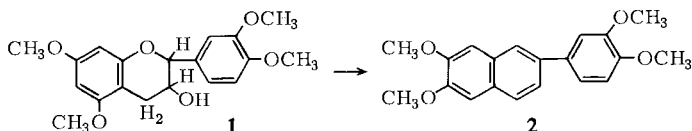
Die säurekatalysierte Fragmentierung der diastereomeren Tetramethyl-catechine und ihre Folgeprodukte

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 22. März 1968)

Läßt man die diastereomeren Tetramethyl-catechine **1** in einer Mischung von konz. Salzsäure/Dioxan (3 : 2) bei Raumtemperatur 12 Std. stehen, so erhält man 6.7-Dimethoxy-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-naphthalin (**2**). Die Bildung von **2** aus **1** kann nur durch eine Fragmentierungsreaktion erklärt werden. Als Zwischenprodukt muß hierbei der Homoveratrumaldehyd (**6**) auftreten, da synthetisches **6** bei der Einwirkung von Säuren das gleiche Naphthalinderivat **2** liefert. Der Reaktionsmechanismus wird beschrieben.

Bei der Einwirkung von verd. Säuren auf die freien Catechine entstehen polymere Produkte, deren Bildungsmechanismus ausführlich beschrieben worden ist²⁾. Dagegen sind die methylierten Catechine gegen verd. Säuren stabil. Läßt man aber auf das Tetramethyl-catechin **1** ($C_{19}H_{22}O_6$) konz. Säuren einwirken, so erhält man ein kristallines Produkt, das nach den Analyseergebnissen und dem Massenspektrum die Summenformel $C_{20}H_{20}O_4$ besitzt. Es entsteht demnach aus einem C_{19} - ein C_{20} -Produkt. Die Vermutung, daß das zusätzliche C-Atom aus dem Lösungsmittel stammt, bestätigte sich nicht; denn bei Variation des Lösungsmittels entsteht das gleiche Produkt **2**. Aus den Daten des NMR-Spektrums wurde schließlich die Konstitution eines vierfach substituierten Phenyl-naphthalins aufgestellt. Ein Vergleich des Schmelzpunktes mit dem des in der Literatur beschriebenen³⁾ 6.7-Dimethoxy-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-naphthalins (**2**) gab einen Hinweis auf die Konstitution. Auch der Schmelzpunkt des entsprechenden Tetralin-Derivates war identisch. Den eindeutigen Beweis brachte der Vergleich mit authentischem **2**, das nach einer abgewandelten Vorschrift von *Bailey, Robinson* und *Staunton*³⁾ hergestellt wurde.

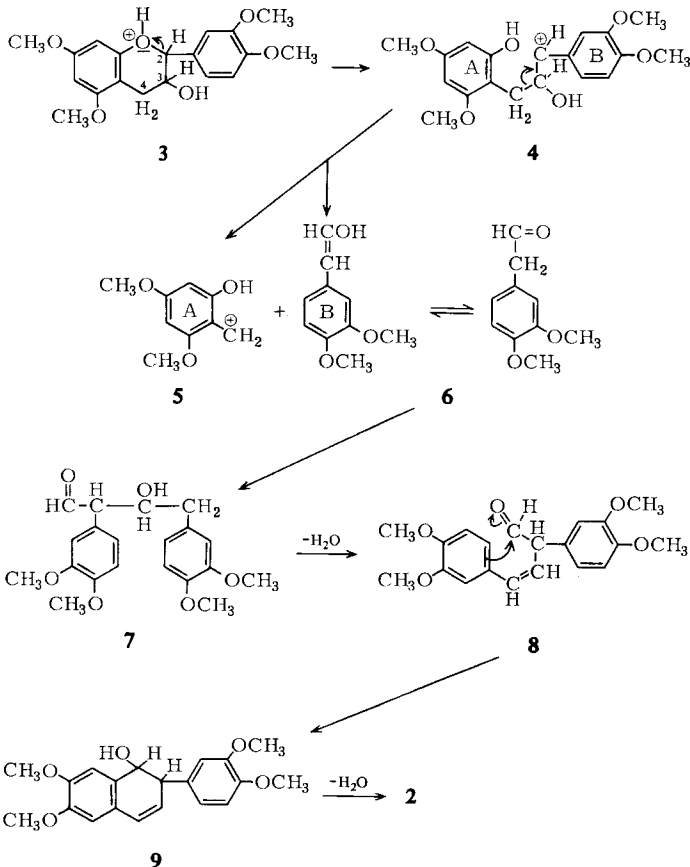


¹⁾ V. Mittel.: *K. Weinges* und *F. Nader*, *Liebigs Ann. Chem.* **706**, 112 (1967).

²⁾ *K. Weinges*, *Y. Naya* und *F. Toribio*, *Chem. Ber.* **96**, 2870 (1963).

³⁾ *A. S. Bailey*, *R. Robinson* und *R. S. Staunton*, *J. chem. Soc. [London]* **1950**, 2277.

Zur Aufklärung des Bildungsmechanismus von **2** aus **1** wurde zunächst festgestellt, daß eine Änderung der Konfiguration an den C-Atomen 2 und 3 keinen Einfluß auf den Reaktionsablauf hat. Aus Tetramethyl-epicatechin entsteht die gleiche Verbindung **2**.



Die Tatsache, daß aus den diastereomeren Catechinen das gleiche Endprodukt entsteht, läßt sich durch die Formulierung des Carbonium-Ions **4** erklären, das im Primärschritt aus **3** durch Austritt des nucleofugen Benzyläthersauerstoffs entsteht. Diese Benzylätherspaltung wird auch bei anderen säurekatalysierten Reaktionen der Flavane beobachtet²⁾. Durch das Elektronendefizit von **4** bedingt, wird eine Heterolyse der C-3–C-4-Bindung hervorgerufen, die Homoveratrumaldehyd (**6**) und das elektrofuge Fragment **5** liefert, das vermutlich zu polymeren Produkten reagiert. **6** reagiert unter diesen Bedingungen in einer sauer katalysierten Aldolkondensation zu einem dimeren Produkt **7**, das unter Wasserabspaltung in **8** übergeht. Der Aldehyd **8** greift in einer elektrophilen Reaktion intramolekular am aromatischen Kern an. Dieser Schritt führt zum Ringschluß und unter Eliminierung von Wasser zu **2**.

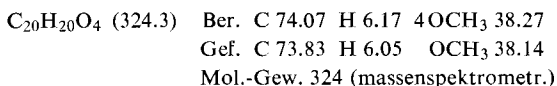
Als Zwischenstufe wird die Bildung von **6** formuliert. Die Umsetzung von synthetischem Homoveratrumaldehyd⁴⁾ mit Säuren unter den gleichen Bedingungen wie **1** führt tatsächlich zu einer mit **2** identischen Verbindung.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* sei für die Förderung dieser Arbeit aufrichtig gedankt.

Beschreibung der Versuche

6.7-Dimethoxy-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-naphthalin (**2**)

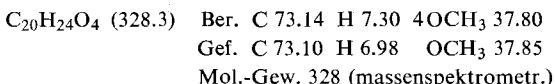
a) Aus 5.7.3'.4'-Tetra-O-methyl-catechin (**1**): 10 g **1** in 100 ccm reinem Dioxan werden unter Kühlung mit 150 ccm konz. Salzsäure versetzt. Die Lösung bleibt über Nacht im Dunkeln bei Raumtemp. stehen. Die entstandene rotbraune trübe Lösung wird mit einer Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen werden getrocknet, eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgel-Säule mit Benzol/Aceton (95 : 5) als Laufmittel getrennt (5-ccm-Fractionen). Ein großer Teil bleibt als Polymerisat auf der Säule. Jedes zweite Reagenzglas wird chromatographiert (Dünnschichtplatte; Fließmittel: Benzol/Aceton (7 : 3) mit Kammersättigung; Entwicklung: Besprühen mit konz. Schwefelsäure/40proz. Formalinlösung (9 : 1) und Erwärmen auf 120°). Die Fraktion mit dem Produkt vom R_F -Wert 0.62 wird eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. 270 mg **2**, silberglänzende, farblose Blättchen, Schmp. 178—179°.



b) Zu einer Lösung von 34—38 g Aluminiumchlorid in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 10 g Tetramethylcatechin **1** in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran getropft. Nach 6—7stdg. Kochen unter Rückfluß wird der größte Teil des Tetrahydrofurans abdestilliert und der Rückstand auf Eiswasser gegossen. Die wäbr. Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog der voranstehenden Vorschrift. 300 mg vom Schmp. 178—179°.

c) **2** aus Homoveratrumaldehyd (**6**): 100 mg **6**⁴⁾ in 10 ccm Dioxan werden mit 15 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach ca. 1 Stde. ist der Aldehyd vollständig umgesetzt. Das Chromatogramm zeigt 2 Produkte. Die Trennung erfolgt an einer Kieselgel-Säule mit Benzol/Aceton (95 : 5) als Laufmittel. Das Hauptprodukt (11 mg) ist identisch mit **2**. Schmp. 177—179°.

6.7-Dimethoxy-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin: In die siedende Lösung von 500 mg **2** in 7.5 ccm Isoamylalkohol werden portionsweise 300 mg Natrium eingetragen. Die erkaltete Lösung wird vorsichtig mit Wasser durchgeschüttelt, die alkoholische Phase abgetrennt und die wäbr. Schicht mit Äther extrahiert. Die vereinigten Äther- und Alkohol-Lösungen werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgel-Säule mit Benzol/Aceton (95 : 5) getrennt. Man erhält drei Fraktionen, von denen die letzte aus Äthanol 25 mg farblose Kristalle liefert. Schmp. 117—119°.



Die Synthese von **2** nach der Vorschrift von Bailey, Robinson und Staunton³⁾ wurde wie folgt abgeändert:

⁴⁾ F. H. Howell und D. A. H. Taylor, J. chem. Soc. [London] 1956, 4252.

α,γ-Bis-[3.4-dimethoxy-phenyl]-buttersäure: 300 mg $PdCl_2$ werden in Methanol vorhydriert. Anschließend wird das *Palladium* mit Methanol salzsäurefrei gewaschen. Zu dem Katalysator wird die Suspension von 1.0 g *α-[3.4-Dimethoxy-phenyl]-β-veratroyl-propionsäure*³⁾ in 100 ccm Essigester gegeben. Nach Aufnahme von 120 ccm *Wasserstoff* (5–7 Stdn.) wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 800 mg, Schmp. 119–120°.

1-Chlor-6.7-dimethoxy-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-3.4-dihydro-naphthalin: Eine Mischung von 2.0 g *α,γ-Bis-[3.4-dimethoxy-phenyl]-buttersäure* und 6 ccm *Phosphoroxchlorid* werden 4 Min. gekocht und anschließend unter Rühren auf Eis gegossen. Der gelbbraune Niederschlag wird abgetrennt, mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit verd. Natriumhydroxidlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Farblose Blättchen aus Äthanol. Ausb. 1.2 g, Schmp. 165–167°.

$C_{20}H_{21}ClO_4$ (360.6) Ber. C 66.66 H 5.83 Cl 9.72 $4OCH_3$ 34.45
Gef. C 66.83 H 6.13 Cl 9.70 OCH_3 34.89

6.7-Dimethoxy-1-oxo-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin: Die Umsetzung wird wie vorstehend ausgeführt, nur wird die Reaktionszeit auf etwa $1/2$ Min. verkürzt. Farblose Blättchen aus Äthanol. Schmp. 147–149°.

6.7-Dimethoxy-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin: 300 mg $PdCl_2$ werden vorhydriert. Zu dem *Palladium* wird die Lösung von 1.0 g der oben beschriebenen *1-Oxo-* bzw. *1-Chlor-Verbindung* in 100 ccm Essigester gegeben. Nach Aufnahme der ber. *Wasserstoff-*Menge + 10% Überschub ist die Reaktion beendet. Farblose Kristalle aus Äthanol. Ausb. 350 mg, Schmp. 118°.

6.7-Dimethoxy-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-naphthalin (2): 324 mg *6.7-Dimethoxy-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin* werden mit 500 mg *Chloranil* in 20 ccm dest. Xylol 4–6 Stdn. gekocht. Anschließend wird das Xylol abdestilliert und der Rückstand an einer Kieselgel-Säule mit Benzol/Aceton (95 : 5) getrennt. Farblose Blättchen aus Äthanol. Ausb. 60 mg **2**, Schmp. 179–180°. Das Produkt stimmt in allen Eigenschaften mit dem aus Tetramethylcatechin erhaltenen **2** überein.

[124/68]