

Klaus Weinges und Dietmar Nagel

Reaktionen an Flavan-Derivaten, VII¹⁾

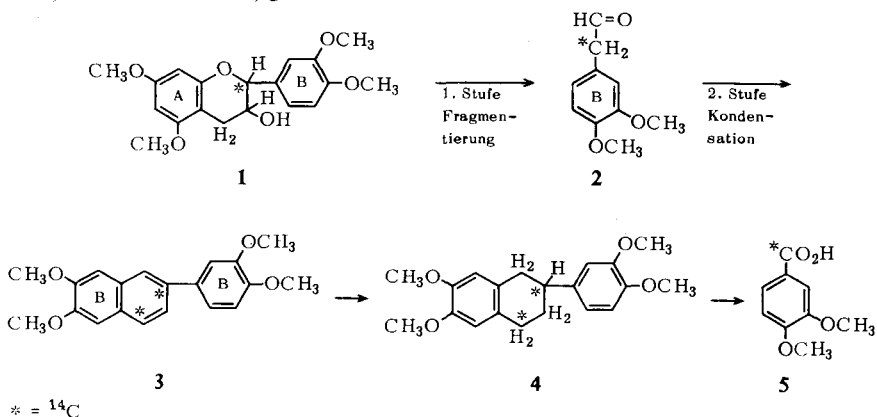
Zur Aufklärung einer säurekatalysierten Fragmentierungsreaktion mit Hilfe von ¹⁴C-Markierung

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 24. Oktober 1968)

Tetramethyl-(±)-[2-¹⁴C]epicatechin (**1**) wird dargestellt und mit konz. Mineralsäuren bei Raumtemperatur zum 6,7-Dimethoxy-2-[3,4-dimethoxy-phenyl]-naphthalin (**3**) umgesetzt, das gegenüber **1** die doppelte spezif. Aktivität aufweist. Damit ist die von uns¹⁾ postulierte Fragmentierungsreaktion von **1** zum Homoveratrumsaldehyd (**2**) und anschließende Kondensation zu **3** bewiesen. Daß vor der Reaktion keine Umlagerung stattfindet, wird durch Abbau von **3** zu radioaktiver Veratrumsäure (**5**) gezeigt. Für die Heterolyse von **1** ist die OCH₃-Gruppe am C-5 ausschlaggebend; denn aus 7,3',4'-Trimethoxy-flavanol-(3) (**6**) entsteht nicht das erwartete Naphthalin-Derivat **3**, sondern 6-Methoxy-2-[3,4-dimethoxy-benzyl]-cumaron (**9**), dessen Konstitution durch Synthese bewiesen wird.

Für die Bildung des 6,7-Dimethoxy-2-[3,4-dimethoxy-phenyl]-naphthalins (**3**) aus den diastereomeren Tetramethylcatechinen **1** wurde von uns¹⁾ eine Fragmentierungsreaktion postuliert, bei welcher Homoveratrumsaldehyd (**2**) als nicht isoliertes Zwischenprodukt entsteht. Dieser reagiert unter den gegebenen Bedingungen in einer säurekatalysierten Kondensation zum Endprodukt **3** weiter. Ein entscheidender Schritt zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus war die Umsetzung von synthetischem **2** mit Säuren, die ebenfalls zu **3** führt. Damit war der Mechanismus der zweiten Stufe, der Kondensation, geklärt.



¹⁾ VI. Mittel.: K. Weinges und D. Nagel, Chem. Ber. 101, 3018 (1968).

Eine analoge Reaktion wurde schon von *Zincke*²⁾ beschrieben, der durch säurekatalysierte Kondensation des Phenylacetaldehyds das 2-Phenyl-naphthalin herstellte. Mit Homoveratrumaldehyd (**2**) tritt bei dieser Reaktion noch ein weiteres Produkt der Summenformel $C_{20}H_{22}O_5$ auf. Die entsprechende Verbindung mit 2 OCH_3 -Gruppen mehr und der Summenformel $C_{22}H_{26}O_7$ entsteht als Hauptprodukt bei der Umsetzung des 3,4,5-Trimethoxyphenylacetaldehyds. Die Konstitution dieser Produkte wird zur Zeit aufgeklärt.

Die *erste* Reaktionsstufe, die Bildung des Homoveratrumaldehyds (**2**) aus Tetramethylcatechin (**1**) wurde durch Heterolyse der C-3/C-4-Bindung des durch Protonierung am Benzyläther-Sauerstoff entstehenden Carbonium-Ions erklärt¹⁾. Dieser Reaktionstyp entspricht ganz der von *Slawjanow*³⁾ am 2,3,3,4-Tetramethylpentandiol-(2,4) gefundenen und von *Grob*⁴⁾ definierten säurekatalysierten Fragmentierung. Um einen endgültigen Beweis für die säurekatalysierte Fragmentierung von **1** zu erhalten, stellten wir das am C-2 radioaktiv markierte Tetramethyl-(±)-epicatechin **1** her. Die Synthese wurde analog der des am C-2 markierten 7,3',4'-Trimethoxy-flavans-(3)⁵⁾ ausgeführt. Als Ausgangsverbindungen für die Robinson-Synthese zum Tetramethyl-[2-¹⁴C]cyanidin-perchlorat wurde das ω-Acetoxy-[carbonyl-¹⁴C]-acetoveratron und der 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-benzaldehyd hergestellt. Das daraus in guter Ausbeute entstehende 5,7,3',4'-Tetramethyl-[2-¹⁴C]cyanidin-perchlorat wurde katalytisch zum 5,7,3',4'-Tetramethyl-(±)-[2-¹⁴C]epicatechin (**1**) hydriert.

Die spezif. Aktivität des Naphthalin-Derivates **3**, welches aus radioaktivem **1** entstand, zeigt gegenüber dem Ausgangsprodukt eine Verdoppelung; es müssen also in **3** zwei C-Atome markiert sein. Dieses Ergebnis ist nur mit einem Fragmentierungsmechanismus zu vereinbaren. Theoretisch besteht zwar noch die Möglichkeit, daß vor der Heterolyse eine Umlagerung zum Tetramethyl-isocatechin^{6,7)} erfolgt, zumal sich bei dessen Umsetzung mit Säuren ebenfalls das Naphthalin-Derivat **3** bildet. Ginge aber der Fragmentierungsstufe eine Umlagerung voraus, so wäre der als Zwischenprodukt auftretende Homoveratrumaldehyd (**2**) nicht an der CH_2 -Gruppe, sondern am Carbonyl-Kohlenstoff markiert und damit die Verteilung der ¹⁴C-Atome im Naphthalin-Derivat **3** eine andere (1,3 statt 2,4). Aus diesem Grunde wurde **3** über sein Tetrahydro-Derivat **4** (das eine bessere Ausbeute an **5** als **3** ergibt) zur Veratrumensäure (**5**) abgebaut, welche radioaktiv ist. Damit ist bewiesen, daß die Umsetzung ohne vorhergehende Umlagerung verläuft.

Nachdem der Reaktionsmechanismus gesichert war, befaßten wir uns mit der Abhängigkeit der Fragmentierungsreaktion von der Stellung und Anzahl der OCH_3 -Gruppen. Ein zunächst nicht erwartetes Reaktionsprodukt erhält man bei der Umsetzung von 7,3',4'-Trimethoxy-flavanol-(3) (**6**), bei dem gegenüber **1** nur die OCH_3 -Gruppe am C-5 fehlt. Im Dünnschichtchromatogramm erscheint ein Hauptprodukt, das mit dem 2-Phenyl-naphthalin-Derivat **3** nicht identisch ist. Das Massenspektrum (M^+ 298) zeigt, daß aus **6** (316) bei der Reaktion offenbar Wasser abgespalten wurde,

²⁾ Th. *Zincke*, Liebigs Ann. Chem. **240**, 137 (1887).

³⁾ A. *Slawjanow*, J. russ. physik.-chem. Ges. **39**, 140 (1907), C. A. **1**, 2077 (1907).

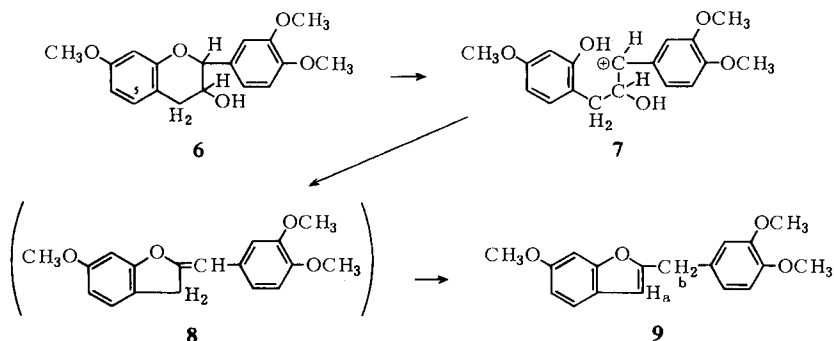
⁴⁾ C. A. *Grob* und W. *Baumann*, Helv. chim. Acta **38**, 594 (1955).

⁵⁾ K. *Weinges* und F. *Nader*, Liebigs Ann. Chem. **706**, 112 (1967).

⁶⁾ K. *Freudenberg*, G. *Carrara* und E. *Cohn*, Liebigs Ann. Chem. **446**, 87 (1925).

⁷⁾ K. *Weinges* und E. *Paulus*, Liebigs Ann. Chem. **681**, 154 (1965).

wobei Trimethoxy-flaven-(2) entstehen könnte. Aus früheren Untersuchungen⁸⁾ über Flavene war bekannt, daß sie gegen konz. Säuren sehr empfindlich sind. Auch sind die NMR-Spektren des bekannten 5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flavens-(2) und der neuen Substanz erheblich verschieden, was nicht allein auf das Fehlen der OCH₃-Gruppe am C-5 zurückzuführen ist. Nach dem NMR-Spektrum kann nur das 6-Methoxy-2-[3.4-dimethoxy-benzyl]-cumaron (**9**) vorliegen.



Im aromatischen Bereich des Spektrums findet man 6 Protonen. Das Singulett bei $\tau = 3.75$ wird dem nicht koppelnden olefinischen Proton H_a zugeordnet. Bei $\tau = 6.0$ erscheint das Signal für die Benzyl-Protonen H_b. Die Anzahl der Protonen bei $\tau = 6.15-6.20$ entspricht den 3 OCH₃-Gruppen. Im NMR-Spektrum des entsprechenden Flavens sollten die Protonen der CH₂-Gruppe eine andere chemische Verschiebung haben und wie beim bekannten 5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flaven-(2) mit dem Proton am C-3 koppeln. Den endgültigen Beweis für die Konstitution von **9** brachte dessen Synthese (Versuchsteil).

Daß bei der Umsetzung des 7.3'.4'-Trimethoxy-flavanols-(3) (**6**) keine Fragmentierung eintritt, muß auf das Fehlen der 5-OCH₃-Gruppe zurückzuführen sein. Diese stabilisiert, ebenso wie die OCH₃-Gruppe am C-7, infolge ihres mesomeren Effektes das entstehende elektrofuge Fragment, was als Bedingung für das Eintreten einer Fragmentierung gefordert wird⁴⁾. Bei der Bildung von **9** aus **6** dürfte das Proton wie bei der Fragmentierungsreaktion primär am Benzyläther-Sauerstoff des Pyranringes angreifen, wobei unter Ringöffnung das Carbonium-Ion **7** entsteht. Nun folgt nicht wie bei **1** eine Heterolyse, sondern eine Wasserabspaltung zum 6-Methoxy-2-[3.4-dimethoxy-benzyliden]-cumaron (**8**), das sich sehr leicht zu **9** isomerisiert.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Fragmentierung der Polymethoxy-flavane von der OCH₃-Gruppe am C-5 abhängig ist. Über den Einfluß der anderen OCH₃-Gruppen können bisher keine Aussagen gemacht werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sei für die Förderung dieser Arbeit aufrichtig gedankt.

⁸⁾ K. Freudenberg und K. Weinges, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien] **16**, 1 (1958).

Beschreibung der Versuche

Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. — Die Dünnschichtchromatogramme (Kieselgel G nach Stahl) wurden mit konz. Schwefelsäure/40proz. Formalinlösung (9:1) besprüht und bei 120° entwickelt. — Die säulenchromatographischen Trennungen wurden an Kieselgel 0.05–0.20 der Fa. E. Merck, Darmstadt, ausgeführt. Alle radioaktiven Messungen wurden mit dem Packard Modell 3315 Tri-Carb Liquid Scintillation Spectrometer bei +3° durchgeführt. Als Scintillator diente eine Lösung von 5 g PPO (2.5-Diphenyl-oxazol) und 400 mg POPOP (1.4-Bis-[5-phenyl-oxazolyl-(2)]-benzol) in 1000 ccm analysenreinem Toluol. Jede Probe wurde in 20 ccm dieser Lösung aufgenommen. Die Zählausbeute betrug 85%.

5.7.3'.4'-Tetramethyl-[2-¹⁴C]cyanidin-perchlorat: In eine auf 0° gekühlte Lösung von 4.0 g 2-Hydroxy-4.6-dimethoxy-benzaldehyd⁹⁾ und 4.6 g ω-Acetoxy-[carbonyl-¹⁴C]acetovertaron¹⁰⁾ (spezif. Akt. 11.87 · 10⁶ ipm/mMol) in 50 ccm absol. Essigester und 12 ccm absol. Äthanol wird ca. 5 Stdn. getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet. Die Reaktionsmischung bleibt einige Tage im Kühlschrank stehen. Sie wird dann mit 50 ccm Äther versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Die Lösung des Rohprodukts (ca. 5 g) in 50 ccm Ameisensäure wird mit 5 ccm 20proz. Perchlorsäure versetzt. Das Tetramethyl-cyanidin-perchlorat fällt nach kurzer Zeit als braunes Pulver aus. Es wird abfiltriert und mehrmals mit absol. Äther gewaschen. Anschließend wird über Natronkalk und Phosphorpentoxid getrocknet. Ausb. 3.9 g (46%, bezogen auf ω-Acetoxy-acetovertaron).

5.7.3'.4'-Tetramethyl-(±)-[2-¹⁴C]epicatechin (1): 1 g PrO₂ wird in Methanol vorhydriert. Dazu wird die Suspension von 1.0 g Tetramethyl-cyanidin-perchlorat in ca. 50 ccm Methanol gegeben. Die Aufnahme des ersten Moläquiv. Wasserstoff erfolgt sehr rasch. Die weitere Hydrierung dauert mehrere Stdn. (H₂-Aufnahme ber. 105 ccm). Man hydriert mit einem Überschuß von mindestens 20% Wasserstoff. Nach Filtrieren wird auf Wasser gegossen. Der entstandene Niederschlag und die Mutterlauge werden mit Äther extrahiert, die vereinigten Auszüge getrocknet, eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Benzol/Aceton (9:1) als Eluierungsmittel getrennt. Farblose Kristalle aus Äthanol. Ausb. 272 mg (35%). Schmp. 140–141°. Spezif. Akt. 11.70 · 10⁶ ipm/mMol.

6.7-Dimethoxy-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-[2.4-¹⁴C₂]naphthalin (3): Die Umsetzung des radioaktiven 1 wird nach l.c.¹⁾ ausgeführt. Statt der Salzsäure kann man auch die entsprechende Menge 60proz. Schwefelsäure einsetzen. Es wurden zwei verschiedene spezif. Aktivitäten eingesetzt.

1. Ansatz: Tetramethyl-[2-¹⁴C]epicatechin (1) mit 11.70 · 10⁶ ipm/mMol. Das erhaltene 3 hat die spezif. Akt. 23.75 · 10⁶ ipm/mMol.

2. Ansatz: Das radioaktive 1 wird mit der gleichen Menge inaktivem Material verdünnt. Die spezif. Akt. des daraus erhaltenen 3 beträgt 11.52 · 10⁶ ipm/mMol.

6.7-Dimethoxy-2-[3.4-dimethoxy-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-[2.4-¹⁴C₂]naphthalin (4): 20 mg radioaktives 3 werden mit 180 mg inaktivem 3 verdünnt und nach der beschriebenen Vorschrift¹⁾ in 5 ccm Isoamylalkohol mit 150 mg Natrium hydriert. Spezif. Akt. des eingesetzten 3 11.65 · 10⁵ ipm/mMol und des erhaltenen 4 11.55 · 10⁵ ipm/mMol.

[Carboxyl-¹⁴C]Veratrumsäure (5) aus 4: 10 mg des erhaltenen 4 werden mit 40 mg inaktivem 4 verdünnt. Spezif. Akt. 2.31 · 10⁵ ipm/mMol. Man löst in 1 ccm Acetonitril, gibt 330 mg Kaliumpermanganat und 200 mg Kaliumhydroxid in 3 ccm Wasser zu, rührt 12 Stdn. und

⁹⁾ J. W. Gramshaw, A. W. Johnson und T. J. King, J. chem. Soc. [London] 1958, 4040.

¹⁰⁾ A. Kaufmann und H. Müller, Ber. dtsh. chem. Ges. 51, 128 (1918).

fügt dann zur vollständigen Vernichtung des überschüss. Kaliumpermanganats Methanol hinzu. Das Mangandioxid wird abfiltriert, die Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt, der Rückstand des Äthers in Methanol aufgenommen und mit A-Kohle gekocht. Zu der filtrierten Lösung gibt man bis zur Trübung Wasser und läßt die *Veratrumssäure* auskristallisieren. Ausb. 7 mg (ca. 25%). Schmp. 181—182°. Spezif. Akt. $1.055 \cdot 10^5$ ipm/mMol.

6-Methoxy-2-[3.4-dimethoxy-benzyl]-cumaron (9)

a) Aus 7.3'.4'-Trimethoxy-flavanol-(3) (6): 500 mg 6 werden nach der Vorschrift¹⁾ wie 1 umgesetzt. Neben Polymerisat und geringen Mengen Nebenprodukten erhält man nach der säulenchromatographischen Trennung mit Benzol/Aceton (95 : 5) ein chromatographisch einheitliches Produkt, welches sich an der Luft zum Teil wieder zersetzt. Es liegen wahrscheinlich zwei Verbindungen mit dem gleichen R_F -Wert vor. Läßt man die äthanolische Lösung längere Zeit stehen, so zersetzt sich das eine Produkt vollständig. Die nochmalige Reinigung über eine Säule ergibt aus Äthanol 10 mg (2%) 9. Schmp. 64—65°.

$C_{18}H_{18}O_4$ (298.3) Ber. C 72.54 H 6.06 3OCH₃ 31.21

a) Gef. C 72.34 H 6.13 OCH₃ 30.79

b) Gef. C 72.45 H 6.16 OCH₃ 31.37

b) *Synthese*

6-Methoxy-2-[3.4-dimethoxy-benzoyl]-cumaron: 7.5 g *2-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd* werden in 50 ccm absol. Äthanol mit 7.5 g *Kaliumcarbonat* gekocht. Nach Zugabe von 13 g *ω-Brom-acetoveratron* wird 45 Min. gekocht und die erkaltete Mischung mit 500 ccm Wasser versetzt. Das sich abscheidende Rohprodukt ergibt aus Äthanol farblose Kristalle. Ausb. 83%. Schmp. 120—122°.

Cumaron 9: Zur kochenden Lösung von 9.0 g *6-Methoxy-2-[3.4-dimethoxy-benzoyl]-cumaron* in 350 ccm *Amylalkohol* werden auf einmal 10 g *Natrium* gegeben. Es wird weiter bis zur Umsetzung des Natriums unter Rückfluß gekocht. Man läßt erkalten und setzt vorsichtig 500 ccm Wasser zu. Die wäbr. Lösung wird ausgeäthert, der Äther eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Benzol/Aceton (95 : 5) getrennt. Farblose Kristalle aus Äthanol. Ausb. 28%. Schmp. 63—64°.

Das synthetische Produkt stimmt in allen physikalischen Eigenschaften mit dem aus 6 durch Säureeinwirkung erhaltenen 9 überein.

[489/68]