

KLAUS WEINGES, YOKO NAYA und FERNANDO TORIBIO

Über den Mechanismus der säurekatalysierten Kondensationsreaktionen der Hydroxy-flavane und Hydroxy-flavanole-(3)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität und dem Forschungsinstitut für die Chemie des Holzes und der Polysaccharide, Heidelberg

(Eingegangen am 9. Mai 1963)

Die von W. MAYER und F. MERGER¹⁾ aufgestellten Umlagerungsmechanismen für die säurekatalysierten Kondensationsreaktionen des Catechins wurden überprüft^{2,3)}. Der früher beschriebene Mechanismus^{4,5)} für die Selbstkondensation der Hydroxy-flavane und -flavanole-(3) wird bestätigt. Er lässt sich auf die Kondensationsreaktion des Catechins mit Phloroglucin übertragen. Zu dem gleichen Ergebnis sind inzwischen auch W. MAYER et al.⁶⁾ gekommen. — Bei der Kondensation der Carbinole XI und XII mit Phloroglucin tritt eine Umätherung ein und führt nach Methylierung zu den Cumaron-Derivaten V und VI. Die Umätherung wird durch Alkaliabbau von V und VI sowie durch die NMR-Spektren bewiesen. Dehydrierung des methylierten Catechin-Phloroglucin-Kondensats III führt ebenfalls zu V.

Seit langer Zeit beschäftigen sich K. FREUDENBERG und Mitarbb.²⁻⁵⁾ mit der säurekatalysierten Selbstkondensation der Hydroxy-flavane, -flavanole-(3) und -flavandiole-(3,4) zu den sogenannten Flavonoid-Gerbstoffen. Um Aussagen über ihre Konstitution und ihren Bildungsmechanismus machen zu können, wurden vereinfachte Modellsubstanzen und -reaktionen untersucht. 1961 erschienen zwei Abhandlungen von W. MAYER und F. MERGER¹⁾ über die Kondensation von Catechin mit Phloroglucin und die Selbstkondensation des Catechins. Ihren hierbei gewonnenen Vorstellungen vermochten wir uns nicht anzuschließen. Aus diesem Grund haben wir unsere Versuche auf die von den genannten Autoren aufgeworfenen Fragen ausgerichtet.

KONDENSATIONSREAKTIONEN

An die Hydroxy-flavane und -flavanole-(3), die der säurekatalysierten Selbstkondensation fähig sind, stellen wir zwei Forderungen: a) Die Gruppierung eines *p*-Hydroxy- bzw. *p*-Methoxy-benzyläthers und b) ein freies Resorcin- oder Phloroglucin-System⁵⁾ müssen vorhanden sein. Demnach ist das 7,4'-Dihydroxy-flavan (VII) der einfachste Vertreter der Flavonoide, der noch der Selbstkondensation

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **644**, 70 und 79 [1961].

²⁾ K. FREUDENBERG und K. WEINGES, Tetrahedron Letters [London] **1962**, Nr. 23, 1073.

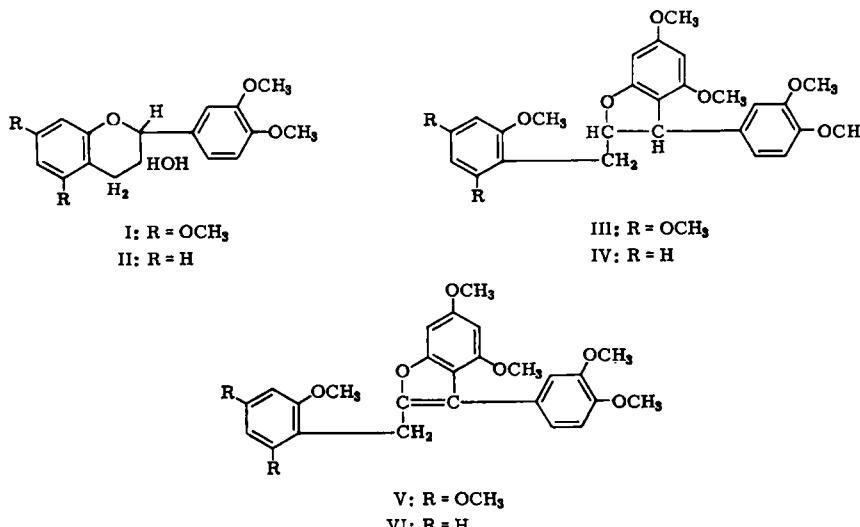
³⁾ K. FREUDENBERG, K. WEINGES und Y. NAYA, Naturwissenschaften **50**, 354 [1963].

⁴⁾ K. FREUDENBERG und P. MAITLAND, Liebigs Ann. Chem. **510**, 193 [1934].

⁵⁾ K. FREUDENBERG und K. WEINGES, zusammenfassend berichtet in: Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien] **XVI**, 1 [1958] und „The Chemistry of Flavonoid Compounds“, S. 230, hrsg. v. T. A. GEISSMAN, Pergamon Press, London 1962.

⁶⁾ W. MAYER, F. MERGER, G. FRANK, K. HEVNS und H.-F. GRÜTZMACHER, Naturwissenschaften **50**, 152 [1963].

fähig ist, wobei das 4'-Hydroxyl noch methyliert sein kann^{7,8)}. Catechin-tetramethyläther (I) und 3',4'-Dimethoxy-flavanol-(3) (II), bei denen die Forderung b) nicht erfüllt ist, sind gegen verd. Säuren stabil. In Gegenwart von Phloroglucin erhält man aber schon bei Raumtemperatur Kondensate, die nach Methylierung die Konstitution III bzw. IV besitzen. Damit haben wir einen weiteren Beweis für die Richtigkeit unserer Forderungen. III ist identisch mit dem methylierten Kondensat aus freiem Catechin und Phloroglucin¹⁾.



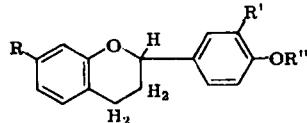
Die Kondensate III und IV lassen sich weder mit Alkali noch mit Säuren epimerisieren. Mit Natrium in siedendem Äthanol tritt keine Aufspaltung des Cumaranringes ein⁶⁾. Dehydrierung von III und IV mit Chloranil führt zu den entsprechenden Cumaron-Derivaten V und VI. Die optische Aktivität geht bei der Dehydrierung verloren. Katalytische Hydrierung von V führt nicht zu III zurück, sondern zu einem epimeren Heptamethyläther mit dem Schmp. 128–129°. Bei der katalytischen Hydrierung von VI erhielten wir kein kristallines Produkt. Alkalischmelze von V führt neben anderen Abbauprodukten zum Phloroglucin-trimethyläther, der durch Säulenchromatographie isoliert und identifiziert wurde, während VI unter den gleichen Bedingungen keinen Phloroglucin-trimethyläther liefert.

Hydroxy-flavane reagieren in saurer Lösung mit Phloroglucin unter Aufspaltung des Pyranringes. Wir haben 7,4'-Dihydroxy-flavan (VII) und 3',4'-Dimethoxy-flavan (VIII) mit Phloroglucin umgesetzt und erhielten IX bzw. X, von denen wir Acetate und Methyläther kristallin hergestellt haben. Eine weitere Hydroxylgruppe in den aus VII und VIII stammenden Molekülteilen lässt keine andere Konstitution zu. Wie schon früher festgestellt wurde^{4,7)}, reagieren Hydroxy-flavane viel rascher als die entsprechenden Hydroxy-flavanole-(3).

7) K. FREUDENBERG und K. WEINGES, Liebigs Ann. Chem. 590, 140 [1954].

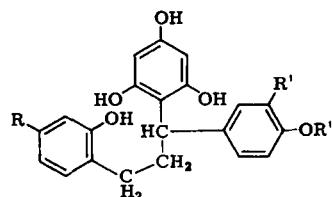
8) K. FREUDENBERG, J. H. STOCKER und J. PORTER, Chem. Ber. 90, 957 [1957].

Im Versuchsteil werden noch einige Versuche beschrieben, die die Kondensation von *p*-Hydroxy-benzylalkoholen mit Phloroglucin behandeln. Von Hydroxy-benzylalkoholen reagieren die *p*-Verbindungen mit Phloroglucin am schnellsten. Dies steht



VII: R = OH, R' = H, R'' = H

VIII: R = H, R' = OCH₃, R'' = CH₃



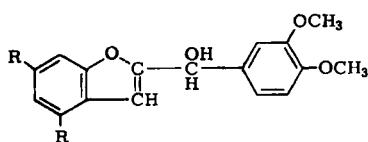
IX: R = OH, R' = H, R'' = H

X: R = H, R' = OCH₃, R'' = CH₃

im Einklang mit der Selbstkondensation der Hydroxy-flavan-diole-(3.4), die durch ihre *p*-Hydroxy-benzylalkohol-Gruppierung sehr schnell verläuft^{5,9,10}.

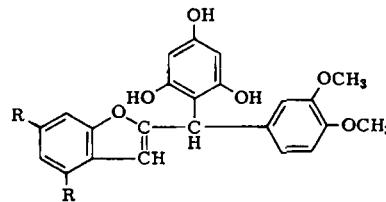
SYNTHESE DER CUMARONE V UND VI

Durch NaBH₄-Reduktion des 4,6-Dimethoxy-2-[3,4-dimethoxy-benzoyl]-cumarons¹¹) erhält man das entsprechende Carbinol XI als gelbes Öl, eine sehr empfindliche Substanz, die sich schon beim Aufbewahren in organischen Lösungsmitteln verändert. Aus diesem Grund haben wir XI sofort nach seiner Herstellung mit Phloroglucin in salzsaurer Lösung kondensiert und das erhaltene Kondensat methyliert. Reinigung an einer Kieselsäure-Celite-Säule liefert eine kristalline Substanz, identisch mit dem Dehydrierungsprodukt V aus dem methylierten Catechin-Phloroglucin-Kondensat III, wie durch Analyse, Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt, R_F-Wert in verschiedenen Fließmitteln, IR- und NMR-Spektren bewiesen wurde. VI lässt sich auf gleichem Wege aus 2-[3,4-Dimethoxy-benzoyl]-cumaron über das entsprechende Carbinol XII herstellen.



XI: R = OCH₃

XII: R = H



XIII: R = OCH₃

XIV: R = H

Die nach dieser Synthese zu erwartenden Kondensate XIII und XIV erleiden als Enoläther unter Einwirkung der Säure eine Umätherung. Hätten wir die methylierten Kondensate von XIII und XIV erhalten, so müsste die Alkalischmelze in beiden Fällen zum Phloroglucin-trimethyläther führen. Da dies nicht der Fall ist, kann nur eine Umätherung stattgefunden haben. Auch die NMR-Spektren (Abbild. 1 und 2)

9) K. FREUDENBERG und K. WEINGES, Liebigs Ann. Chem. **613**, 61 [1958].

10) K. WEINGES, Liebigs Ann. Chem. **615**, 203 [1958].

11) K. FREUDENBERG, H. FIKENTSCHER und W. WENNER, Liebigs Ann. Chem. **442**, 309 [1925].

lassen nur die Formeln V und VI zu. Die Signale bei $\delta = 4.10$ bzw. 4.07 ppm sind den Benzyl-Protonen von V bzw. VI zuzuordnen. Als Vergleich wurde das Spektrum des 4,6-Dimethoxy-2-[3,4-dimethoxy-benzyl]-cumarons¹¹⁾ und des 4,6-Dimethoxy-

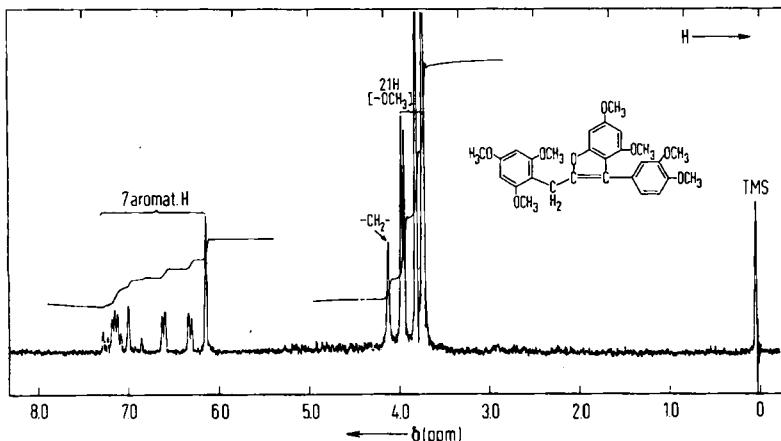


Abbildung. 1. NMR-Spektrum von V (in CDCl_3 ; TMS = Tetramethylsilan)

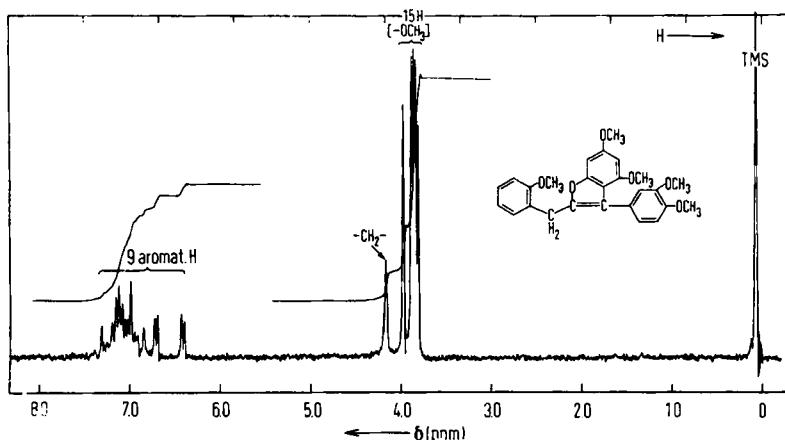


Abbildung. 2. NMR-Spektrum von VI (in CDCl_3 ; TMS = Tetramethylsilan)

2-[3,4-dimethoxy-benzoyl]-cumarons¹¹⁾ aufgenommen. Während das Benzyl-Produkt ebenfalls eine Absorption bei $\delta = 3.99$ ppm zeigt, fehlt sie bei dem Benzoyl-Produkt.

REAKTIONSVERLAUF

Alle säurekatalysierten Kondensationsreaktionen der Hydroxy-flavane und -flavanole-(3), d. h. Selbstkondensation und Kondensation mit anderen Phenolen, verlaufen nach dem gleichen Reaktionsmechanismus. Zunächst reagiert das C-Atom 2 elektrophil — sofern die oben beschriebenen Forderungen erfüllt sind — unter Aufspaltung des Pyranringes mit dem C-Atom 6 oder 8 eines zweiten Moleküls oder

mit einem anderen Phenol, z. B. Phloroglucin oder Resorcin. Dieser erste Schritt wird durch die Isolierung des Dicatechins^{2,12,13)}, durch den Hydroxylzuwachs bei der Polykondensation des 7,4'-Dihydroxy-flavans³⁾ und durch die in dieser Arbeit beschriebenen Kondensate aus Hydroxy-flavanen mit Phloroglucin bewiesen. Erst im weiteren Verlauf der Reaktion tritt bei den Hydroxy-flavanolen-(3) Wasserabspaltung zwischen dem sekundären Hydroxyl an C-3 und einer phenolischen Hydroxylgruppe ein, was durch die Cumaranstruktur des Catechin-Phloroglucin-Kondensats^{3,6)} und des Anhydro-dicatechins^{3,6,13)} bewiesen ist.

Der in diesem Fall von W. MAYER und F. MERGER^{1,6)} festgestellte stereospezifische Ablauf der Reaktion zwischen Phloroglucin und Catechinen lässt sich auf „stereospezifische Induktion“ durch das asymmetrische C-Atom 3 zurückführen, wie dies in anderen Fällen bekannt ist. Die Bildung von Dicatechin aus Catechin verläuft gleichfalls nach bisherigen Beobachtungen sterisch einheitlich. Eine Epimerisierung des Catechins, die nach W. MAYER und F. MERGER¹⁾ schneller als die Kondensation verläuft, haben wir nicht beobachtet.

Die von K. FREUDENBERG und Mitarbb.^{4,5,8)} früher erhaltenen Ergebnisse und Anschauungen über die säurekatalysierten Kondensationsreaktionen der Hydroxy-flavane und -flavanole-(3) sind damit erweitert und bestätigt.

Dem WIRTSCHAFTSMINISTERIUM BADEN-WÜRTTEMBERG danken wir für die Bereitstellung von Mitteln.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Monoskop der Fa. H. Bock, Frankfurt/Main, bestimmt und sind unkorrigiert. Für die Säulen wurde pulverisierte Kieselsäure „100 mesh“ und Celite „535“ der Fa. C. Roth, Karlsruhe, verwendet. Die Kieselgel-Dünnschichtchromatogramme wurden mit konz. Schwefelsäure/40-proz. Formalin (9 : 1) besprühnt und bei 120° entwickelt.

Ausgangssubstanzen

1-[4-Hydroxy-phenyl]-äthanol-(1): Man suspendiert 1 g $LiAlH_4$ in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran und lässt unter gutem Rühren eine Lösung von 2 g *p*-Hydroxy-acetophenon in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran langsam zutropfen. Es wird 4 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, einige Tropfen Essigester zugegeben, i. Vak. bei 40° auf 1/3 eingedampft und in 300 ccm Wasser gegossen, das unter Röhren bis zur sauren Reaktion mit 2n H_2SO_4 versetzt wird. Dann wird einige Male mit Äther ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand kristallisiert nach kurzem Anreiben aus Benzol. Ausb. 800 mg (39% d. Th.) farblose Kristalle, die zwischen 120 und 130° sublimieren.

$C_8H_{10}O_2$ (138.2) Ber. C 69.62 H 7.30 Gef. C 69.45 H 7.32

1-[3,4-Dihydroxy-phenyl]-äthanol-(1): Wie vorstehend aus *3,4-Dihydroxy-acetophenon*. Während der $LiAlH_4$ -Reduktion wird schwach erwärmt. Ausb. 32% d. Th. Farblose Kristalle aus Essigester. Schmp. 139—140°.

$C_8H_{10}O_3$ (154.2) Ber. C 62.39 H 6.55 Gef. C 62.33 H 6.46

12) K. FREUDENBERG und J. M. ALONSO DE LAMA, Liebigs Ann. Chem. 612, 78 [1958].

13) K. FREUDENBERG und K. WEINGES, Liebigs Ann. Chem., im Druck [1963].

3.3'.4'-Trihydroxy-flavyliumchlorid: 14 g ω .3.4'-Triacetoxy-acetophenon und 7 g *Salicylaldehyd* werden in 150 ccm Essigester gelöst, auf 0° abgekühlt und 7 Stdn. trockener *Chlorwasserstoff* eingeleitet. Hierbei färbt sich die Lösung langsam rot. Sie bleibt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, wobei das rohe 3.3'.4'-Trihydroxy-flavyliumchlorid ausfällt. Das Produkt wird abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und so oft aus Äthanol/konz. Salzsäure umkristallisiert, bis es papierchromatographisch (Eisessig/Wasser/konz. Salzsäure (30:10:3)) rein ist. Ausb. 4.2 g (28% d. Th.). Rote Kristalle, die ab 100° langsam schwarz werden und nicht unter 250° schmelzen.

$C_{15}H_{11}O_4Cl \cdot H_2O$ (308.8) Ber. C 58.49 H 4.25 Cl 11.51 Gef. C 58.47 H 4.34 Cl 11.39

3'.4'-Dihydroxy-flavyliumchlorid: Wie vorstehend aus 3.4'-Diacetoxy-acetophenon und *Salicylaldehyd*. Rote Kristalle aus Äthanol/konz. Salzsäure. Ausb. 36% d. Th.

$C_{15}H_{11}O_3Cl \cdot H_2O$ (292.7) Ber. Cl 12.14 Gef. Cl 12.51

3.3'.4'-Triacetoxy-flavan: Zu 200 mg in 40 ccm Methanol vorhydriertem Platinoxid gibt man 1.5 g 3.3'.4'-Trihydroxy-flavyliumchlorid. Nach ca. 2 Stdn. ist die Lösung farblos und hat 250 ccm (ber. für 2H₂ 224 ccm) *Wasserstoff* aufgenommen. Das Platin wird abfiltriert und nach Zugabe von 5 ccm absol. Pyridin das Lösungsmittel unter N₂ i. Vak. bei 40° verdampft. Zum Rückstand gibt man 3 ccm *Acetanhydrid*, dampft wiederum ab und löst den schwach gelben Rückstand in 10 ccm Acetanhydrid sowie 8 ccm absol. Pyridin. Man lässt 4 Stdn. bei 50° im Trockenschrank stehen, gibt nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur in Eiswasser und knetet das ausgefallene Produkt so lange, bis es fest geworden ist. Man saugt ab und wäscht mit viel Wasser. Ausb. 350 mg (19% d. Th.). Farblose Kristalle aus Äthanol. Schmp. 162°.

$C_{21}H_{20}O_7$ (384.4) Ber. C 65.85 H 5.25 COCH₃ 33.58 Gef. C 65.16 H 5.27 COCH₃ 33.61

3'.4'-Diacetoxy-flavan: Wie vorstehend durch Hydrierung von 3'.4'-Dihydroxy-flavyliumchlorid. Ausb. 24% d. Th. Farblose Kristalle aus Methanol. Schmp. 91—92°.

$C_{19}H_{18}O_5$ (326.3) Ber. C 70.00 H 5.57 COCH₃ 26.37 Gef. C 69.80 H 5.60 COCH₃ 26.43

3'.4'-Dimethoxy-flavanol-(3) (II): 3.3'.4'-Triacetoxy-flavan wird in der Wärme mit *Dimethylsulfat* und 50-proz. Kaliumhydroxidlösung methyliert und das Rohprodukt auf einer Kieseläure-Celite-Säule (5:1) mit Chloroform/Essigester (9:1) gereinigt. Ausb. 81% d. Th. Farblose Prismen aus Methanol/Wasser. Schmp. 134—135°.

$C_{17}H_{18}O_4$ (286.3) Ber. C 71.39 H 6.34 OCH₃ 21.70 Gef. C 71.12 H 6.60 OCH₃ 21.60

3'.4'-Dimethoxy-flavan (VIII): Wie vorstehend aus 3'.4'-Diacetoxy-flavan. Ausb. 84% d. Th. Kristalle aus Methanol. Schmp. 95—96°.

$C_{17}H_{18}O_3$ (270.3) Ber. C 75.62 H 6.72 OCH₃ 22.99 Gef. C 75.57 H 6.79 OCH₃ 23.28

2-[3.4-Dimethoxy-benzoyl]-cumaron: 12.2 g *Salicylaldehyd* und 26 g ω -Brom-acetoveratron werden in 20 ccm absol. Äthanol mit 13.8 g trockenem Kaliumcarbonat 1 $\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in Wasser gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und das rohe 2-[3.4-Dimethoxy-benzoyl]-cumaron durch Umkristallisation aus Äthanol gereinigt. Ausb. 12 g (42% d. Th.). Blaßgelbe Kristalle. Schmp. 86—88°.

$C_{17}H_{14}O_4$ (282.3) Ber. C 72.40 H 5.00 OCH₃ 22.01 Gef. C 72.79 H 5.15 OCH₃ 22.06

Phloroglucin-Kondensate

1-[4-Acetoxy-phenyl]-1-[2.4.6-triacetoxy-phenyl]-äthan: Läßt man eine Lösung von 0.8 g 1-[4-Hydroxy-phenyl]-äthanol-(1) und 0.8 g *Phloroglucin* in 16 ccm reinem Dioxan sowie 24 ccm 0.2 n HCl 3 Tage bei Raumtemperatur stehen, so kann man papierchromatographisch (Wasser als Fließmittel) kein 1-[4-Hydroxy-phenyl]-äthanol-(1) mehr nachweisen. Durch

Gegenstromverteilung in Äther/Wasser trennt man das überschüss. Phloroglucin von dem Kondensat ab. Der Inhalt der Rohre (nach 200 Überführungen Rohre 130–180) wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand getrocknet und mit 5 ccm *Acetanhydrid* und 4 ccm absol. Pyridin bei 50° acetyliert. Ausb. 1.2–1.3 g (ca. 51% d. Th.). Farblose Kristalle aus Methanol. Schmp. 139–140°.

$C_{22}H_{22}O_8$ (414.4) Ber. C 63.82 H 5.36 $COCH_3$ 41.54 Gef. C 63.82 H 5.16 $COCH_3$ 41.66

1-[3.4-Diacetoxy-phenyl]-1-[2.4.6-triacetoxy-phenyl]-äthan: Wie vorstehend aus *1-[3.4-Dihydroxy-phenyl]-äthanol-(1)* und *Phloroglucin*. Das Ausgangsmaterial ist nach 3 Tagen auf dem Papierchromatogramm nicht mehr nachzuweisen. Das rohe Acetat wird auf einer Kiesel säure-Celite-Säule (5:1) mit Chloroform/Essigester (8:2) gereinigt. Ausb. ca. 27% d. Th. Farblose Kristalle aus Äthanol. Schmp. 149–150°.

$C_{24}H_{24}O_{10}$ (472.4) Ber. C 61.07 H 5.13 $COCH_3$ 45.55 Gef. C 61.42 H 5.09 $COCH_3$ 44.99

1-[4-Acetoxy-phenyl]-1-[2.4.6-triacetoxy-phenyl]-3-[2.4-diacetoxy-phenyl]-propan (Acetat von IX): Die Mischung von 0.49 g 7.4'-Dihydroxy-flavan⁷⁾ (VII) und 0.38 g *Phloroglucin* in 6 ccm reinem Dioxan mit 6 ccm 0.2n HCl bleibt 4 Tage bei Raumtemperatur stehen. In einer 200stufigen Gegenstromverteilungsapparatur trennt man mit Äther/Wasser das überschüss. Phloroglucin ab. Nach 200 Überführungen enthalten die Rohre 100–140 das Kondensat IX, das papierchromatographisch (Wasser als Fließmittel) überprüft, mit *Acetanhydrid*/absol. Pyridin bei 50° acetyliert und auf einer Kiesel säure-Celite-Säule (5:1) mit Chloroform/Essigester (7:3) gereinigt wird. Ausb. 350–400 mg (ca. 30% d. Th.). Farblose Kristalle aus Äthanol. Schmp. 138°.

$C_{33}H_{32}O_{12}$ (620.6) Ber. C 63.92 H 5.20 $COCH_3$ 41.61

Gef. C 63.81 H 5.33 $COCH_3$ 41.46 Mol.-Gew. 660 (in Campher)

1-[4-Methoxy-phenyl]-1-[2.4.6-trimethoxy-phenyl]-3-[2.4-dimethoxy-phenyl]-propan (Methyläther von IX): Das *Acetat von IX* wird, in Methanol gelöst, mit äther. *Diazomethan*-Lösung versetzt. Nach 24 Stdn. wird bis zur Trockne eingedampft und erneut mit Methanol und *Diazomethan*-Lösung versetzt. Dies wird so lange wiederholt, bis im Dünnschichtchromatogramm kein Acetat mehr nachzuweisen ist. Ausb. 100% d. Th. Farblose Kristalle aus Methanol. Schmp. 101–102°.

$C_{27}H_{32}O_6$ (452.5) Ber. C 71.74 H 7.14 OCH_3 41.20 Gef. C 71.41 H 7.22 OCH_3 40.86

1-[3.4-Dimethoxy-phenyl]-1-[2.4.6-trimethoxy-phenyl]-3-[2-methoxy-phenyl]-propan (Methyläther von X): Analog wie beim Acetat und Methyläther von IX beschrieben aus 3',4'-Dimethoxy-flavan (VIII) und *Phloroglucin*. Das Kondensat X wird methyliert und auf einer Kiesel säure-Celite-Säule (5:1) mit Chloroform/Essigester (98:2) gereinigt. Ausb. ca. 30% d. Th. Farblose Kristalle aus Methanol. Schmp. 121–123°.

$C_{27}H_{32}O_6$ (452.5) Ber. C 71.74 H 7.14 OCH_3 41.20 Gef. C 71.64 H 7.28 OCH_3 41.03

4.6-Dimethoxy-3-[3.4-dimethoxy-phenyl]-2-[2.4.6-trimethoxy-benzyl]-cumaran (III): Die Lösung von 6.2 g (+)-*Catechin-tetramethyläther* (I) und die gleiche Menge *Phloroglucin* in 310 ccm reinem Dioxan/konz. Salzsäure (2:3) lässt man 24 Stdn. bei 25° stehen. Nach dieser Zeit ist I vollständig umgesetzt (Dünnschichtchromatogramm, Chloroform/Essigester (9:1)). Die gelbe Lösung wird mit gesätt. Natriumcarbonatlösung auf pH 6 gebracht, wobei das Kondensat als klebrige Masse ausfällt. Die überstehende Lösung wird abgegossen, das Kondensat in Methanol gelöst und mit *Dimethylsulfat* und 50-proz. Kaliumhydroxidlösung methyliert. Das Gemisch gießt man in Wasser und saugt das ausgefallene Produkt ab. Der rohe *Heptamethyläther* III wird getrocknet und auf einer Kiesel säure-Celite-Säule

(5:1) mit Benzol/Aceton (95:5) gereinigt. Ausb. 3.4–3.6 g (ca. 40% d. Th.). Aus Äthanol farblose Kristalle. Schmp. 142°. $[\alpha]_D^{25}$: 9.5° (c = 2, in reinem Aceton).



Das Racemat, hergestellt aus Tetramethyl-*DL*-catechin und Phloroglucin, schmilzt bei 142–143°.

4.6-Dimethoxy-3-[3,4-dimethoxy-phenyl]-2-[2-methoxy-benzyl]-cumaran (IV): Analog III aus 3',4'-Dimethoxy-flavanol-(3) (II) und Phloroglucin. Das rohe Kondensat wird nach Methylierung auf einer Kieseläure-Celite-Säule (5:1) mit Benzol/Aceton (97:3) gereinigt. Ausb. ca. 31% d. Th. Farblose Kristalle. Schmp. 125°.



Dehydrierung der Cumarane III und IV

4.6-Dimethoxy-3-[3,4-dimethoxy-phenyl]-2-[2,4,6-trimethoxy-benzyl]-cumaron (V) durch Dehydrierung von III: 1.7 g Heptamethyläther III und 1.7 g Chloranil werden in 70 ccm dest. Xylol gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das Xylol wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in wenig Chloroform/Essigester (98:2) gelöst und auf einer Kieseläure-Celite-Säule (5:1) mit Chloroform/Essigester (98:2) getrennt. Das Hauptprodukt liefert aus Chloroform (unter Zusatz von viel Methanol) farblose Prismen. Ausb. 250–270 mg (ca. 15% d. Th.). Schmp. 152–153°.



Optisch aktiver und racemischer Heptamethyläther III liefern das gleiche Cumaron V.

4.6-Dimethoxy-3-[3,4-dimethoxy-phenyl]-2-[2-methoxy-benzyl]-cumaron (VI) durch Dehydrierung von IV: Analog V aus IV. Das Dehydrierungsprodukt wird an einer Kieseläure-Celite-Säule (5:1) mit Chloroform/Essigester gereinigt. Ausb. ca. 40% d. Th. Kristalle aus Methanol. Schmp. 127–128°.



Synthese der Cumarone V und VI

4.6-Dimethoxy-3-[3,4-dimethoxy-phenyl]-2-[2,4,6-trimethoxy-benzyl]-cumaron (V): Zu einer Lösung von 1 g 4,6-Dimethoxy-2-[3,4-dimethoxy-benzyl]-cumaron¹¹⁾ in 350 ccm Äthanol werden unter Erwärmung und Rühren langsam 900 mg *NaBH*₄ in 60 ccm Äthanol gegeben. Die Lösung wird hierbei farblos und das Dünnschichtchromatogramm zeigt keine Ausgangsstoffsubstanz mehr. Es wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, einige Male mit Chloroform ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält das *Carbinol XI* als gelbes, nichtkristallisierbares Öl, das sich bei längerem Aufbewahren in organischen Lösungsmitteln verändert. Das Öl wird aus diesem Grund sofort in 20 ccm reinem Dioxan gelöst und bei Raumtemperatur unter Röhren langsam zu 1 g Phloroglucin, gelöst in einer Mischung von 20 ccm Dioxan und 15 ccm konz. Salzsäure, gegeben. Darauf wird einige Male mit Äther ausgeschüttelt, der Äther i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 10 ccm Methanol gelöst und mit 5 ccm *Dimethylsulfat* sowie der gleichen Menge 50-proz. Kaliumhydroxidlösung methyliert. Die feste Substanz, die beim Eingießen in Wasser ausfällt, wird abgesaugt, getrocknet und an einer Kieseläure-Celite-Säule (5:1) mit Benzol/Aceton (95:5) gereinigt. Ausb. 400–500 mg. Kristalle aus wenig Chloroform/viel Methanol. Schmp. 152–153°.



Das Produkt ist nach Schmp., Misch-Schmp., R_f -Wert, IR- und NMR-Spektrum identisch mit dem durch Dehydrierung des methylierten Catechin-Phloroglucin-Kondensats erhaltenen *Cumaron-Derivat V*.

4,6-Dimethoxy-3-[3,4-dimethoxy-phenyl]-2-[2-methoxy-benzyl]-cumaron (VI): Zu einer Suspension von 1 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran werden langsam 2 g 2-[3,4-Dimethoxy-benzoyl]-cumaron, gelöst in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran, zugetropft. Nach 5 stdg. Röhren bei Raumtemperatur gibt man einige Tropfen Essigester zu, dampft auf $1/3$ ein und gießt in Wasser, das unter Röhren bis zur sauren Reaktion mit verd. Schwefelsäure versetzt wird. Es wird mit Äther ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Der ölige Rückstand, der wie das Carbinol XI nicht kristallisiert, wird in 30 ccm reinem Dioxan gelöst und langsam in eine Lösung von 2 g *Phloroglucin* in 50 ccm Dioxan/konz. Salzsäure (2 : 3) getropft. Sofort danach wird die Lösung mit gesätt. Natriumcarbonatlösung auf pH 6 gebracht, wobei das rohe Produkt ausfällt. Der feste Rückstand wird mit *Dimethylsulfat* und 50-proz. Kaliumhydroxidlösung methyliert und auf einer Kiesel säure-Celite-Säule (5 : 1) mit Chloroform/Benzol (98 : 2) gereinigt. Ausb. 500—520 mg. Farblose Kristalle. Schmp. 127—128°.

$C_{26}H_{26}O_6$ (434.4) Ber. C 71.95 H 6.04 OCH₃ 35.75 Gef. C 72.14 H 6.33 OCH₃ 35.81

epi-4,6-Dimethoxy-3-[3,4-dimethoxy-phenyl]-2-[2,4,6-trimethoxy-benzyl]-cumaran (epimer mit III): 60 mg Platinoxid werden in 40 ccm Essigester vorhydriert und 200 mg *V* zugegeben. Nach 1 Stde. ist das Ausgangsmaterial vollständig hydriert (Dünnschichtchromatogramm, Chloroform/Essigester (98 : 2)). Vom Katalysator wird abfiltriert, i. Vak. eingedampft und aus Äthanol kristallisiert. Ausb. 100%. Schmp. 128—129°.

$C_{28}H_{32}O_8$ (496.5) Ber. C 67.73 H 6.50 OCH₃ 43.80 Gef. C 67.46 H 6.86 OCH₃ 44.13

Das Epimere unterscheidet sich nach Schmp., R_f -Wert, IR- und NMR-Spektrum deutlich von dem methylierten Catechin-Phloroglucin-Kondensat III.