

| Substanz  | Fp           | Dichte 20 °C<br>g/cm³ | Molvolum.<br>cm³ | Löslichk.<br>g pro 100 g<br>Methanol;<br>28,5 °C | Verbrennungs-<br>wärme<br>cal/Mol | Energie-<br>bedarf für<br>Bildg. aus<br>Elementen<br>cal/Mol | Freie Energie<br>z. Bildg. aus<br>Elementen<br>cal/Mol | Entropie z.<br>Bildg. aus<br>Elementen in<br>cal/grad Mol |
|---|--------------|-----------------------|------------------|--|-----------------------------------|--|--|---|
| I(+)-Leucinester<br>der (+)-Säure<br>(schwerlöslich)        | 217,5 °C     | 1,264 ± 0,001         | 525,3 ± 0,7      | 0,44   | $4,3486 \cdot 10^6 \pm 700$       |  |  |   |
| I(+)-Leucinester<br>der (-)-Säure<br>(leichtlöslich)        | 176 °C ± 2 ° | 1,228 ± 0,001         | 540,5 ± 0,7      | 101  | $4,3581 \cdot 10^6 \pm 700$       |  |  |   |
| Differenz Salz der<br>(+)-Säure minus<br>Salz der (-)-Säure | 41,5 °C      | 0,036                 | -15,2            |  | -9500 ± 1000                      | -9500  | 7300   | -7,2  |

Tabelle 1. Eigenschaften der neutralen Salze von (+) und (-)-Dioxy-dinaphthyl-dicarbonsäure mit I(+)-Leucin-methylester

Wenn nun  $K_c$  die Dissoziationskonstante bedeutet, ist die freie Energie für die Bildung einer Grammolekel der undissoziierten Verbindung der Konzentration  $c_u$  aus Ionen der Konzentration  $c_i$  bekanntlich gleich

$$F = A_{\text{rev}} = RT \left[ \ln K_c - \ln \frac{c_i^2}{c_u} \right]$$

so daß der Unterschied der freien Energie für die Bildung der undissoziierten Verbindung aus den Bestandteilen (gleiche  $c_i$  und  $c_u$  in allen Fällen vorausgesetzt) und wenn die Dissoziationskonstante einmal gleich  $K_c$ , ein andermal gleich  $K'_c$  ist, gleich wird

$$\Delta F = RT [\ln K_c - \ln K'_c] \quad (4)$$

Wenn wir, was bereits außerhalb der möglichen Fehlergrenzen liegt,  $K_c = 1,1 \cdot K'_c$  setzen, d. h. für das leicht-lösliche Diastereomere eine um 10% größere Dissoziationskonstante als für das schwer-lösliche Diastereomere einsetzen, so würde als Unterschied der freien Energie für die Bildung des leicht- und schwer-löslichen aus den Komponenten gemäß Gleichung (4)

$$\Delta F = 140 \text{ cal/Mol} \quad (5)$$

[obere Grenze]

erhalten werden. Nach Tabelle 1 ist der Unterschied der freien Energie der kristallisierten Diastereomeren ungefähr gleich 7300 cal/Mol. Der Vergleich dieser Zahl mit (5)

zeigt, daß der Unterschied in der freien Energie der kristallisierten Diastereomeren in unserem Beispiel zu mindestens 98% beim Zusammenbau der Molekülen zum Kristall und zu höchstens 2% bei der Bildung der diastereomeren Molekülen in Lösung aus den Komponenten zustandegebracht wird. In Wirklichkeit ist nicht einmal gleiches Vorzeichen der beiden Effekte ( $\Delta F$  bei Bildung der diastereomeren Molekülen in Lösung einerseits, Zusammenbau zum Kristall andererseits) sichergestellt. Die Verhältnisse mögen in andern Fällen anders liegen. Das Beispiel zeigt aber mit Sicherheit, daß zwischen den Eigenschaften, welche die Bildung und das chemische Verhalten von Diastereomeren und Lösung bestimmen, und den Eigenschaften, welche für die Kristallisation, z. B. für die Löslichkeit diastereomerer Salze maßgebend sind, kein allgemeiner Zusammenhang besteht. Die Eigenschaften, welche das Verhalten der Diastereomeren in Lösung bestimmen, dürften im wesentlichen durch die in der Nähe der Verknüpfungsstelle von A mit B vorherrschenden sterischen Verhältnisse bestimmt sein, so daß für dieses Verhalten Entfernungssätze gelten dürfen, während das Verhalten bei der Kristallbildung, wie bereits erwähnt, durch die gesamte Molekelform bestimmt und Entfernungssätzen nicht oder kaum unterworfen ist.

Eingegangen am 26. November 1955 [A 701]

## Natürliche Gerbstoffe

Von Prof. Dr. OTTO TH. SCHMIDT und Privatdozent Dr. WALTER MAYER

Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Es wird eine Darstellung der chemischen Erforschung der Naturgerbstoffe seit den Arbeiten Emil Fischers gegeben.

### I. Hydrolysierbare Gerbstoffe (O. Th. Schmidt)

- A. Ellagsäure-freie Gerbstoffe
  - 1.) Hamamelitannin
  - 2.) Chebulinsäure
- B. Ellagengerbstoffe
  - 1.) Corilagin
  - 2.) Chebulagsäure
  - 3.) Hexaoxy-diphensäure
  - 4.) Brevifolin
  - 5.) Dehydro-digallussäure

### I. Hydrolysierbare Gerbstoffe

#### A. Ellagsäure-freie Gerbstoffe

Unter der Mitwirkung vor allem von K. Freudenberg und M. Bergmann hatte Emil Fischer für das chinesische und das türkische Gallotannin das bekannte Bauprinzip der polygalloylierten Glucosen herausgearbeitet. Weder ihm, noch P. Karrer<sup>1, 2)</sup> ist es möglich gewesen, aus den

#### 6.) Valoneasäure

C. Mögliche genetische Beziehungen

#### II. Catechine und kondensierte Gerbstoffe (W. Mayer)

- A. Die Klasse der Catechine
  - 1.) Catechin
  - 2.) Gallocatechin
  - 3.) I-Epicatechin
  - 4.) Melacacidin
- B. Stereochemie der Catechine
- C. Catechin-Gerbstoffe

Gemischen von Substanzen, die sie untersuchten, einzelne Individuen zu isolieren, deren exakte Konstitution man hätte aufzuklären und angeben können. Auch mit den modernen Methoden der Verteilungschromatographie und Geigenstromverteilung ist eine Auftrennung dieser Stoffgemische offenbar bis heute noch nicht gelungen. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Sumach-Gerbstoff (aus *Rhus coriaria*), von dem W. Münz<sup>3)</sup> in einer unter der Leitung

<sup>1)</sup> P. Karrer, H. R. Salomon u. J. Peyer, Helv. chim. Acta 6, 17 [1923].  
<sup>2)</sup> P. Karrer, R. Widmer u. M. Staub, Liebigs Ann. Chem. 433, 288 [1923].

<sup>3)</sup> Collegium 714, 499 [1929].

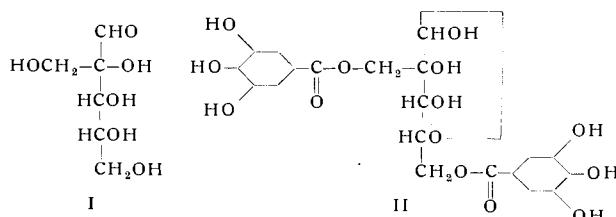
K. Freudenberg's ausführten Untersuchung gezeigt hat, daß dem Gerbstoff zum größten Teil Pentagalloyl-glucose zugrunde liegt.

1922 isolierten A. G. Perkin und K. Uyeda<sup>4)</sup> aus *Acer ginnale* (Korea) das Acertannin, in dem sie einen Digalloyl-anhydro-hexit erkannten.

### 1. Hamamel-tannin

Der Erforschung des Hamamel-tannins, eines von F. Grütter<sup>5)</sup> entdeckten, schön kristallisierten Gallo-tannins aus der Rinde von *Hamamelis virginica*, hat K. Freudenberg drei Arbeiten<sup>6a, b, c)</sup> gewidmet. Der Gerbstoff ist eine Digalloyl-hexose, deren beide Gallussäuren getrennt mit zwei (nicht glykosidischen) Hydroxyl-Gruppen des Zuckers verbunden sind. Dieser ist eine Aldohexose mit verzweigter Kohlenstoff-Kette, wobei die Aldehyd-Gruppe an der Verzweigung beteiligt ist<sup>6c)</sup>. Zur Spaltung von Hamamel-tannin hat K. Freudenberg<sup>6a)</sup> zum ersten Mal Tannase verwendet und damit dieses fermentative Verfahren, das auf Scheele<sup>7),</sup> M. Ph. van Tieghem<sup>8)</sup> und A. Fernbach<sup>9)</sup> zurückgeht, in die präparative Methodik der Naturgerbstoffe (und Depside) eingeführt.

Die Hamamelose ist  $\alpha$ -Oxymethyl-d-ribose (I), wie aus Untersuchungen von O. Th. Schmidt<sup>10a, b, c, d)</sup> hervorgeht.



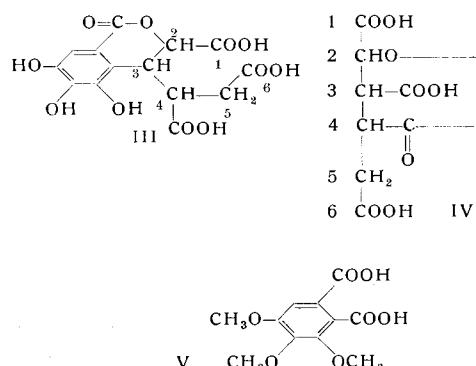
Die Konstitution des Hamamel-tannins selbst ist nicht mit Sicherheit bekannt. Daß die Aldehyd-Gruppe des Zuckers unbesetzt ist, ließ sich durch Darstellung des Methyl-acetals des Gerbstoffes bestätigen, von dem wahrscheinlich gemacht wurde, daß es furanoide Struktur besitzt<sup>10a)</sup>. Damit erhielt Formel II für Hamamel-tannin einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit.

### 2. Chebulinsäure

Die 1884 von Fridolin<sup>11)</sup> entdeckte Chebulinsäure wird aus den getrockneten Früchten von *Terminalia chebula*, den „Myrobalanen“ gewonnen. Sie war der erste kristallisierte Vertreter der Gallotannin-Klasse und war eine Zeitlang als „Eutannin“ im Handel. Ihre Untersuchung durch Adolphi<sup>12)</sup>, Thoms<sup>13)</sup>, Richter<sup>14)</sup>, E. Fischer und K. Freudenberg<sup>15)</sup>, E. Fischer und M. Bergmann<sup>16)</sup>, und vor allem K. Freudenberg<sup>17a, b, c)</sup> haben zu folgenden Vorstellungen

geföhrt: Eine Moleköl Glucose trägt zwei Moleküle Gallussäure und eine Moleköl einer sehr Sauerstoff-reichen „Spaltsäure“  $C_{14}H_{14}O_{12}$ <sup>14, 17a, b)</sup>, die ihrerseits mit einer weiteren Moleköl Gallussäure verknüpft ist. Chebulinsäure ist eine Monocarbonsäure der Formel  $C_{41}H_{34}O_{27}$ <sup>17c)</sup>. Bei der partiellen Hydrolyse durch 24stündiges Kochen mit Wasser entsteht eine schön kristallisierte Digalloyl-glucose<sup>17a, b)</sup>, 1 Mol Gallussäure und 1 Mol „Spaltsäure“. Für die beiden Haftstellen der Gallussäuren der Digalloyl-glucose wurden die Zuckerhydroxyle 3 und 6 in Betracht gezogen. Die Spaltsäure ist amorph, optisch aktiv und gibt eine blaue Eisenchlorid-Reaktion. Mit Thallium und Brucin liefert sie zweibasische, kristallisierte Salze, verbraucht aber bei der Titration 3 Äquivalente Lauge. Bei der trockenen Destillation wurde Pyrogallol beobachtet<sup>17b)</sup>.

Spaltsäure enthält zwei Atome Wasserstoff weniger, als früher angenommen wurde; sie hat nach O. Th. Schmidt und W. Mayer<sup>18)</sup> die Zusammensetzung  $C_{14}H_{12}O_{11}$  und die Strukturformel III. Nach ihrer Konstitutionsaufklärung wurde sie „Chebulsäure“ genannt<sup>19)</sup>. Sie liefert mit Diazomethan eine amorphe Hexamethyl-Verbindung,



deren Verseifung die ebenfalls amorphe Trimethyl-chebulsäure ergibt<sup>20)</sup>. Diese bildet dreibasische Salze mit Calcium oder Barium<sup>20)</sup> und die ebenfalls amorphen Tri-p-brom-phenacylester und Tri-p-phenyl-phenacylester<sup>18)</sup>. Schön kristallisiert sind die Triäthylester der Chebulsäure und der Triacetyl-chebulsäure<sup>19)</sup>. Aus Hexamethyl-chebulsäure entsteht das kristallisierte Trimethyl-chebulsäure-triamid  $C_{17}H_{24}O_8N_3$ <sup>18)</sup>, das für die Abänderung der Bruttouformel und für die endgültige Konstitutionsaufklärung von Bedeutung war. Das Lacton der Chebulsäure oder Trimethyl-chebulsäure ist außergewöhnlich fest. Erst längeres Erhitzen der Trimethyl-chebulsäure mit überschüssiger 2nNaOH führt zur Bildung des (amorphen) Tetra-natriumsalzes  $C_{17}H_{16}O_{12}Na_4$ <sup>18)</sup>.

Der Abbau der Chebulsäure oder Trimethyl-chebulsäure mit  $KMnO_4$  in stark schwefelsaurer Lösung bei 0° führt unter Zersetzung des aromatischen Teils zu einer kristallisierten Verbindung  $C_8H_8O_8$ , der die Konstitution IV zukommt, wobei die Carboxyl-Gruppe an  $C_3$  aus dem Benzol-Ring stammt. Die Amidierung des schön kristallisierten Trimethylesters von IV ergibt neben dem Tetraamid ein Lacton-triamid. Verbindung IV ist optisch aktiv. Sie enthält keine Malonsäure-Anordnung; beim Erhitzen mit konz. Kalilauge entstehen Essigsäure, Oxalsäure und Bernsteinsäure; beim Abbau mit  $KMnO_4$  in alkalischer Lösung wird ausschließlich Oxalsäure (2,6 Mole) erhalten. Diese Feststellungen, besonders im Vergleich mit dem Verhalten

<sup>4)</sup> J. chem. Soc. [London] 121, 66 [1922].

<sup>5)</sup> F. Grütter, Arch. Pharmaz. Ber. dtsc. pharmaz. Ges. 236, 278 [1898].

<sup>6a)</sup> K. Freudenberg, Ber. dtsc. chem. Ges. 52, 177 [1919]; b) K. Freudenberg u. D. Peters, ebenda 53, 953 [1920]; c) K. Freudenberg u. F. Blümmer, Liebigs Ann. Chem. 440, 45 [1924].

<sup>7)</sup> K. W. Scheele, 1786, Sämtl. Werke Neudruck 1891, S. 401.

<sup>8)</sup> Ann. scienc. nat. (5) Botanique 8, 212 [1867]; C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 65, 1091 [1867].

<sup>9)</sup> C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 73, 1214 [1900].

<sup>10a)</sup> O. Th. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 476, 250 [1929]; b u. c) O. Th. Schmidt u. C. C. Weber-Molster, ebenda 515, 43, 65 [1934]; d) O. Th. Schmidt u. K. Heintz, ebenda 515, 77 [1934].

<sup>11)</sup> Fridolin, Sitzungsber. Dorpater Naturforsch. Ges. 7, 131 [1884]; Chem. Zbl. 1884, 641.

<sup>12)</sup> W. Adolphi, Arch. Pharmaz. Ber. dtsc. pharmaz. Ges. 230, 684 [1892].

<sup>13)</sup> H. Thoms, Apotheker-Ztg. 21, 354 [1906]; Arb. Pharmaz. Inst. Berlin 9, 78 [1912]; 10, 79 [1913].

<sup>14)</sup> W. Richter, Dissertat. Erlangen 1911; Arb. Pharmaz. Inst. Berlin 9, 85 [1912].

<sup>15)</sup> Ber. dtsc. chem. Ges. 45, 918 [1912].

<sup>16)</sup> Ebenda 51, 314 [1918].

<sup>17a)</sup> K. Freudenberg, Ber. dtsc. chem. Ges. 52, 1238 [1919]; b) K. Freudenberg u. B. Fick, ebenda 53, 1728 [1920]; c) K. Freudenberg u. Th. Frank, Liebigs Ann. Chem. 452, 303 [1927].

<sup>17b)</sup> O. Th. Schmidt, R. Lademann u. W. Himmeli, Chem. Ber. 85, 408 [1952].

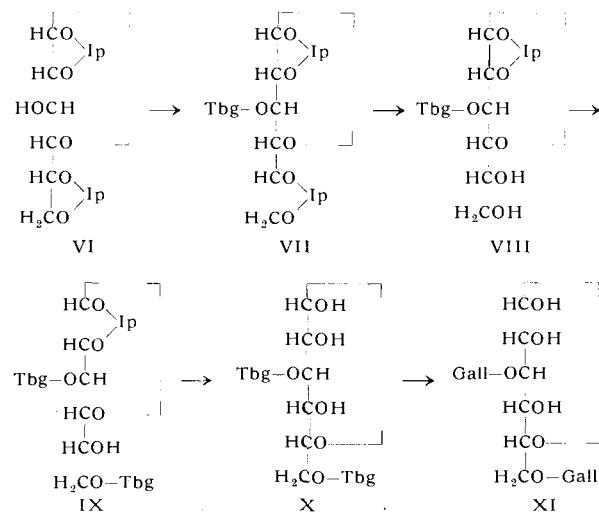
<sup>17c)</sup> O. Th. Schmidt, M. Heintzeler u. W. Mayer, ebenda 80, 510 [1947].

W. Mayer, Liebigs Ann. Chem. 577, 15 [1951].

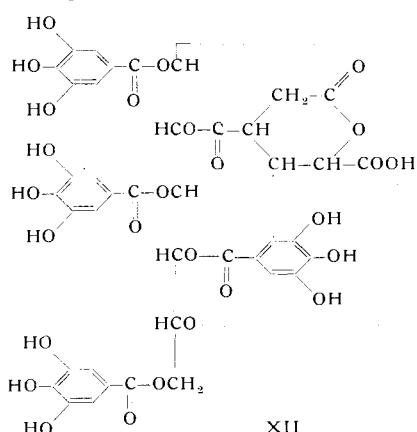
von Isocitronensäure und Citronensäure bei den angeführten Reaktionen, führte zur Struktur IV<sup>18</sup>). Die Bestätigung dieser Konstitution durch die Synthese der optisch aktiven Verbindung IV ist, da sie drei asymmetrische C-Atome enthält, erst neuerdings<sup>21</sup>) gelungen.

Trimethyl-chebulsäure-triamid verhält sich beim Abbau mit alkalischem Hypochlorit<sup>22</sup>) wie das Amid einer  $\alpha$ -Oxysäure. Das bestätigt Formel III und schließt eine sonst mögliche Formel aus, bei welcher das C-Atom 1 der Säure IV aus dem aromatischen Kern stammen würde<sup>18</sup>). Eine bestätigende Ergänzung des Beweises der Konstitution III erbrachten R. D. Haworth und L. B. de Silva<sup>23</sup>), die Trimethyl-chebulsäure mit Kaliumeisen(III)-cyanid und KOH abbauten und Trimethoxy-phthalsäure V erhielten.

Die von K. Freudenberg für die Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure vermutete<sup>24</sup>) Konstitution XI ist zutreffend. Sie wurde von O. Th. Schmidt, S. Berg und H. H. Baer<sup>25</sup>) durch Darstellung einiger Methyl- und Äthyl-digalloyl-gluco-furanoside und -pyranoside und deren Verhalten gegen Perjodat bewiesen und von O. Th. Schmidt und A. Schach<sup>26</sup>) durch die Synthese (Formeln VI bis XI) bestätigt.



Für die Gesamtkonstitution der Chebulinsäure, deren Bruttoformel nach Aufklärung der Chebulsäure in  $C_{41}H_{32}O_{27}$  geändert werden muß, hat sich XII als z. Z. wahrscheinlichste Formel ergeben.



<sup>21)</sup> R. Schweiger, Diplomarbeit Heidelberg 1954.

<sup>22)</sup> R. A. Weermann, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 37, 16 [1917].

<sup>23)</sup> J. chem. Soc. [London] 1951, 3511.

<sup>24)</sup> K. Freudenberg: Tannin, Cellulose, Lignin; Berlin 1933, S. 33.

<sup>25)</sup> Liebigs Ann. Chem. 577, 19 [1951].

<sup>26)</sup> Ebenda 577, 29 [1951].

Der oben beschriebenen Entstehung der 3,6-Digalloyl-glucose bei der Hydrolyse der Chebulinsäure mit kochendem Wasser (20 h) gehen zwei interessante Reaktionsstufen voraus, die polarimetrisch und papierchromatographisch verfolgt und präparativ erfaßt werden können, besonders, wenn man bei tieferer Temperatur ( $60^{\circ}\text{C}$ ) hydrolysiert<sup>27, 28</sup>). Als erstes erscheint im Chromatogramm neben Chebulinsäure ein neuer Fleck kleineren  $R_f$ -Wertes, ohne daß gleichzeitig Chebulsäure, Gallussäure, Digalloyl-glucose oder gar Glucose auftritt. Der neue Fleck stammt von einem Umwandlungsprodukt der Chebulinsäure, welches noch alle Bausteine enthält. Es ist kristallisiert erhalten worden<sup>28</sup>), besitzt die Formel  $C_{41}H_{34}O_{28}$  und soll „Neocatebulinsäure“ genannt werden. Die Umwandlung (Wasseraufnahme) muß sich im Bereich der Chebulsäure abspielen. Sie könnte in der Öffnung des  $\delta$ -Lactons oder in der Lösung einer der beiden (ungleichen) Ester-Bindungen von der Chebulsäure zur Glucose bestehen. Da die Neocatebulinsäure eine konstante Drehung besitzt, ist die Lacton-Öffnung unwahrscheinlich, denn sie sollte zu einem von beiden Seiten zu erreichen Gleichgewicht führen. Im weiteren Verlauf der Hydrolyse wird als erster Baustein die Chebulsäure ganz abgespalten. Sie ist in Formel XII wegen der Ungleichheit der beiden Esterbindungen und aus genetischen Überlegungen (siehe I C) anders angenommen als in Formel III, geht aber nach der Abspaltung in Form III über. Gleichzeitig mit der Chebulsäure tritt ein neues „Reststück“ auf, die 1,3,6-Trigalloyl-glucose, die isoliert wurde<sup>27, 28</sup>). Sie ist amorph und reagiert nicht mit Anilinphthalat; erst wenn bei weiterer Hydrolyse die Gallussäure in 1-Stellung abgespalten wird, ist dieser Test auf freie reduzierende Gruppen positiv. Auch die 1,3,6-Trigalloyl-glucose ist vor kurzem synthetisiert worden<sup>29</sup>). Somit ergibt sich das Strukturbild der Chebulinsäure XII, dessen linker Teil völlig gesichert ist. Auch die Konstitution der Chebulsäure ist gesichert, indessen bedarf ihre Anordnung noch der exakten Prüfung.

## B. Ellagen-Gerbstoffe

Als Ellagen-Gerbstoffe bezeichnet man solche pflanzlichen Gerbstoffe, die, sei es durch Hydrolyse mit Säuren, sei es auch nur beim Stehen der Extrakte, Ellagsäure abscheiden. Mitunter tritt diese Abscheidung auch beim Gerben ein, es bilden sich auf den Häuten Kristallhäufchen, an deren Stelle das rohe Leder dann Flecke aufweist, die der Gerber als „Blume“ bezeichnet. Ellagen-Gerbstoffe werden in durchaus verschiedenen Pflanzenarten gefunden. Die Gerbmittel dieser Klasse sind technisch bedeutend. Ihre wichtigsten Vertreter sind:

Valonea (die Fruchtbecher von *Quercus Valonea*, einer kleinasiatischen Eiche, oder von *Quercus macrolepis* (aus Griechenland)),

Myrobalanen (die getrockneten, in frischem Zustand pflaumenartigen Früchte von *Terminalia chebula* aus Indien) und

Dividivi und Algarobilla (die getrockneten Fruchtschoten von *Caesalpinia coriaria* und *Caesalpinia brevifolia*, zweier Akazienarten aus Mittel- und Südamerika).

Aber auch die Gerbstoffe aus unserer Edelkastanie (*Castanea vesca*) und Eichenrinde spalten bei der Hydrolyse Ellagsäure ab. Ein wenig Ellagsäure wird auch bei der Spaltung des türkischen Gallotannins (aus den Zweigallen von *Quercus infectoria*, den sog. „Aleppogallen“) erhalten. Reicher an Ellagsäure bildenden Gerbstoffen sind die Schalen der Granatäpfel, sowie die Wurzel- und Zweig-

<sup>27)</sup> K. Demmler, Dissert. Heidelberg 1952.

<sup>28)</sup> H. Bittermann, Diplomarbeit 1954.

<sup>29)</sup> G. Klinger, Dissert. Heidelberg 1955.

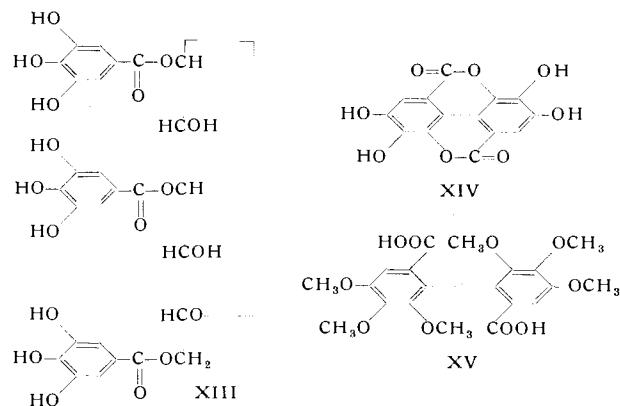
rinde des Granatbaumes (*Punica granatum*, einer *Myrtaceae*). Auch die Knopfern (gallenähnliche Auswüchse, die sich an jungen Früchten der Stieleiche, *Quercus pedunculata*, durch den Stich der Knopfern-Wespe bilden) enthalten Ellagen-Gerbstoffe. Wie gezeigt werden wird, kann man sicher einen Teil der Ellagen-Gerbstoffe zur Klasse der hydrolysierbaren Gerbstoffe rechnen.

Es ist immer wieder versucht worden, Verbindungen, die neben anderen Bausteinen (Zucker, Gallussäure) auch Ellagsäure enthalten, aus den Gerbstoffgemischen der Pflanzenextrakte abzutrennen und rein darzustellen. Dies ist bis vor einigen Jahren in keinem Fall mit Sicherheit gelungen, und alle analytischen Angaben über solche Ellagen-Gerbstoffe bedürfen der Nachprüfung, sobald die Stoffe einmal in einheitlicher Form erhalten werden.

1948 entdeckten O. Th. Schmidt und W. Nieswandt in den *Myrobalanen* neben der gerade besprochenen Chebulinsäure den ersten einheitlichen und kristallisierten Ellagen-Gerbstoff, die „Chebulagsäure<sup>30a, b)</sup>. Zu ihrer Darstellung wurden ursprünglich noch ausschließlich die klassischen Arbeitsmethoden verwandt: Extraktion bei verschiedenem pH, fraktionierte Fällungen mit Zink, fraktionierte Kristallisation. Zwei Jahre später fanden O. Th. Schmidt und R. Lademann<sup>31)</sup> denselben Gerbstoff auch in *Dividivi* und kurz darauf ebenfalls in *Dividivi* einen zweiten kristallisierten Ellagen-Gerbstoff, der „Corilagin“ genannt wurde<sup>32)</sup>. Schließlich konnte Corilagin auch in *Myrobalanen* nachgewiesen werden<sup>33)</sup>. Bei der Isolierung der beiden Gerbstoffe aus *Dividivi* hat die Gegenstromverteilung gute Dienste geleistet.

## 1. Corilagin

Corilagin ( $C_{27}H_{22}O_{18}$ ), (Formel XIII) besitzt die Acidität eines Polyphenols und eine auffallend hohe spezifische Drehung von  $-246^\circ$  (Äthanol). Bei der Hydrolyse mit verd. Säuren ergibt es je 1 Mol Glucose, Gallussäure und



Ellagsäure (XIV), mit Diazomethan eine Enneamethyl-Verbindung<sup>32)</sup>, anschließend mit Methyljodid eine Hendekamethyl-Verbindung<sup>34, 35)</sup> und mit Essiganhidrid eine Hendeka-acetyl-Verbindung<sup>36)</sup>. Wird Enneamethyl-corilagin (alkalisch) hydrolysiert, so wird an Stelle der Ellagsäure Hexamethoxy-diphensäure (XV) erhalten<sup>36)</sup>. Es ergibt sich die bemerkenswerte Tatsache, daß die Ellagsäure in ihrer doppelt Lacton-offenen Form als Hexaoxy-diphensäure, und, wie schon die Methoxyl-Bilanz ergibt,

<sup>30</sup>a) O. Th. Schmidt u. W. Nieswandt, Naturwissenschaften 35, 191 [1948]; b) O. Th. Schmidt u. W. Nieswandt, Liebigs Ann. Chem. 568, 165 [1950].

<sup>31</sup>) Liebigs Ann. Chem. 569, 149 [1950].

<sup>32</sup>) Ebenda 571, 232 [1951].

<sup>33</sup>) O. Th. Schmidt u. D. M. Schmidt, ebenda 578, 31 [1952].

<sup>34</sup>) R. Lademann, Dissert. Heidelberg 1951.

<sup>35</sup>) O. Th. Schmidt, D. M. Schmidt u. J. Herok, Liebigs Ann. Chem. 587, 67 [1954].

<sup>36</sup>) O. Th. Schmidt, F. Blinn u. R. Lademann, Liebigs Ann. Chem. 570, 75 [1952].

mit beiden Carboxyl-Gruppen an den Zucker gebunden ist. Die beim Abbau isolierte Hexamethoxy-diphensäure ist optisch aktiv (+ 25,8 °), und zwar infolge von Atropisomerie. Sowohl die „beidarmige“ Bindung einer Dicarbonäure mit einem Mol Zucker wie das Auftreten von Atropisomerie bei einem Naturstoff sind am Corilagin (und gleichzeitig an der Chebulagsäure, s. unten) zum ersten Mal beobachtet worden. Bei der sauren Hydrolyse des Corilagins selbst wird die (optisch aktive) Hexaoxy-diphensäure abgespalten und sofort in Ellagsäure umgewandelt, wodurch die Asymmetrie aufgehoben wird. Die Betrachtung des Kalottenmodells zeigt übrigens, daß der aus Hexaoxy-diphensäure und dem Zucker gebildete 12gliedrige Ring spannungsfrei ist.

Die papierchromatographische Verfolgung der Hydrolyse des Corilagins mit Wasser<sup>36)</sup> zeigt, daß zuerst Gallussäure abgespalten und dadurch gleichzeitig eine reduzierende Gruppe freigelegt wird, woraus hervorgeht, daß die Gallussäure glucosidisch gebunden ist. Der Abbau des Hendekamethyl-corilagins führt zu 2,4-Dimethyl-glucose<sup>35)</sup>, wodurch Konstitution XIII bewiesen wird. Die Konfiguration des Corilagins am C-Atom 1 stellt sich als β-glucosidisch heraus, da das linksdrehende Hendekaacetyl-corilagin bei der Behandlung mit Bortrifluorid in das anomere, rechtsdrehende Hendekaacetyl-α-corilagin übergeht<sup>35)</sup>. Diese, von B. Lindberg<sup>37)</sup> beschriebene Reaktion wurde zuvor am Glucogallin (1-Galloyl-β-D-glucose) studiert: Heptaacetyl-glucogallin läßt sich mit Bortrifluorid in Heptaacetyl-α-glucogallin umwandeln<sup>38)</sup>. Der Methode dürfte zu Konfigurationsbestimmungen am glykosidischen C-Atom allgemeinere Bedeutung zukommen\*).

Corilagin ist der erste natürliche Gerbstoff der Gallo-tannin- und Ellagen-Klasse, der vollständig aufgeklärt worden ist.

## 2. Chebulagsäure

Chebulagsäure ist eine Monocarbonsäure<sup>39)</sup> der Formel  $C_{41}H_{30}O_{27}$ . Bei der durchgreifenden Hydrolyse mit verd. Schwefelsäure zerfällt sie in je 1 Mol Glucose, Gallussäure, Ellagsäure und Chebulagsäure<sup>30b)</sup>. Die mit Diazomethan erhaltene Tridekamethyl-chebulagsäure führt bei der (alkalischen) Hydrolyse zu Trimethyl-gallussäure, Trimethyl-chebulagsäure und (+)-Hexamethoxydiphensäure<sup>36)</sup>. Der schrittweise Abbau der Chebulagsäure mit Wasser bei  $60^\circ\text{C}$ <sup>40)</sup> läßt sich schön polarimetrisch und papierchromatographisch verfolgen und ist ein Musterbeispiel für die Verwendung der Papierchromatographie zum Studium von Reaktionsabläufen. Die erste Veränderung vollzieht sich, ähnlich wie bei der Chebulinsäure, ohne Abspaltung eines der 4 Bausteine, es entsteht die „Neocatebulagsäure“. Als erstes Spaltstück tritt dann die Chebulagsäure auf, dann die Gallussäure. Unterbricht man die Hydrolyse beim ersten Anzeichen von freier Gallussäure, so kann man das Dreierstück (Chebulagsäure abzüglich Chebulagsäure) isolieren. Es erwies sich als Corilagin und man kann so Corilagin aus Chebulagsäure präparativ darstellen. Auch die Neocatebulagsäure läßt sich präparativ fassen, wenn man die Hydrolyse beim ersten Anzeichen von abgespaltener

<sup>37</sup>) Acta chem. Scand. 2, 426, 534 [1948].

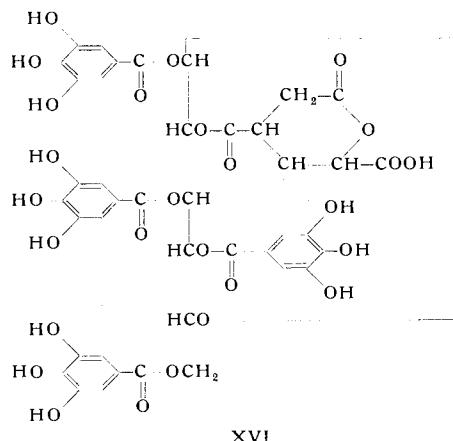
<sup>38</sup>) O. Th. Schmidt u. J. Herok, Liebigs Ann. Chem. 587, 63 [1954].

<sup>39</sup>) Wir schlagen vor, diese durch  $\text{BF}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$  und ähnliche Mittel erfolgende Anomerisierung von Glykosiden „Glykosid-Anomerisierung“ zu nennen, da die bisherige Bezeichnung „Transglykosidierung“ [B. Lindberg, Acta chem. Scand. 3, 1153 [1949]; W. W. Pigman u. R. M. Goepf, „Carbohydrate Chemistry“ New York 1948, S. 198; O. Th. Schmidt u. J. Herok, Liebigs Ann. Chem. 587, 63 [1954]; O. Th. Schmidt, D. M. Schmidt u. J. Herok, Liebigs Ann. Chem. 587, 67 [1954]] analog zur „Transaminierung“ auch für die Übertragung eines Zuckers auf einen anderen Zucker verwendet wird.

<sup>40</sup>) H. Will, Diplomarbeit Heidelberg 1951.

<sup>41</sup>) O. Th. Schmidt u. D. M. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 578, 25 [1952].

Chebulsäure abbricht<sup>41)</sup>). Neochebulagsäure  $C_{11}H_{32}O_{28}$  unterscheidet sich durch den Mehrgehalt 1  $H_2O$  von Chebulagsäure und hier wie bei der Neochebulinsäure ist es wahrscheinlich, daß eine Esterbindung von der Chebulagsäure zum Zucker gelöst ist. Als vorläufige Konstitutionsformel für Chebulagsäure kann XVI gelten, deren linker Teil, das Corilagin repräsentierend, gesichert ist. Über die Anordnung und Bindung der Chebulsäure ist das Gleiche zu sagen, wie bei der vorläufigen Formel der Chebulinsäure (XII). Wahrscheinlich stimmen Chebulin- und Chebulagsäure miteinander überein mit Ausnahme der



Tatsache, daß in 3- und 6-Stellung der Chebulinsäure 2 Mole Gallussäure und der Chebulagsäure (+)-Hexaoxy-diphensäure gebunden ist.

### 3. Hexaoxy-diphensäure

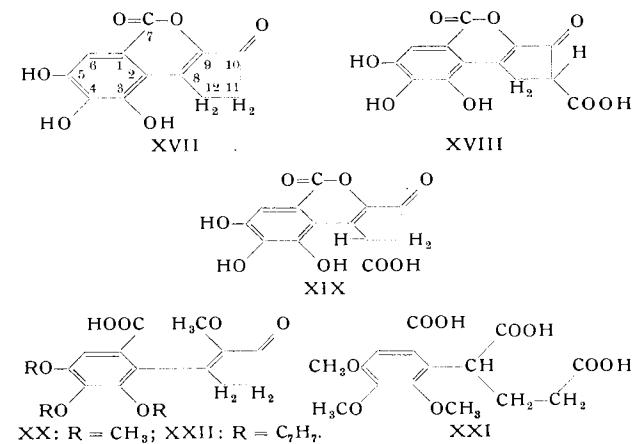
Offenbar kommt der Hexaoxy-diphensäure für die Chemie der Ellagen-Gerbstoffe besondere Bedeutung zu. O. Th. Schmidt und K. Demmler unterzogen sie daher einem eingehenden Studium. Die racemische Hexamethoxy-diphensäure<sup>42)</sup> wurde in die Antipoden zerlegt, deren rechtsdrehende Form mit den aus den beiden methylierten Gerbstoffen gewonnenen Präparaten identisch war. Die Halbwertszeit der Racemisierung in siedender Natronlauge beträgt 14 h 45 min mit einer Aktivierungswärme von 25000 cal<sup>43)</sup>. Sodann wurde Hexabenoxy-diphensäure<sup>44)</sup> ebenfalls in die Antipoden gespalten. Die aktiven Formen lassen sich nicht racemisieren<sup>45)</sup>. Durch Hydrogenolyse wurde aus rac. Hexabenoxy-diphensäure die rac. Hexaoxy-diphensäure in kristallisiertem Zustand und aus den aktiven Hexabenoxy-Verbindungen die aktiven Hexaoxy-diphensäuren in Lösung gewonnen. Diese racemisieren schon während der Darstellung. Die Halbwertszeit in Methanol bei 20 °C beträgt 280 min. Der Einfluß der Substituenten an den OH-Gruppen für die Behinderung der freien Drehbarkeit um die Diphenyl-Bindung ist also sehr groß. Schließlich wurde die Stabilität der Hexaoxy-diphensäure in Bezug auf ihren Übergang in Ellagsäure geprüft. Dabei zeigte sich, daß dieser Übergang in methanolischer Lösung sich bei 20 °C allmählich vollzieht, aber durch Erwärmen oder Zugabe von Wasser sehr stark beschleunigt wird. Obgleich sich dabei (Wasser) schon nach Minuten Ellagsäure ausscheidet, kann Hexaoxy-diphensäure doch noch nach Tagen nachgewiesen werden. Andererseits gelingt es aber nicht, von Ellagsäure aus direkt auch nur Spuren von Hexaoxy-diphensäure zu bilden. Durch Zu-

satz von Mineralsäuren zu methanolischen Lösungen wird Hexaoxy-diphensäure in wenigen Minuten vollständig in Ellagsäure umgewandelt<sup>45)</sup>.

Es ist nach dem Gesagten nicht damit zu rechnen, daß optisch aktive Hexaoxy-diphensäure frei in Gerbextrakten angetroffen wird. Aber auch die racemische Hexaoxy-diphensäure ist, wie besondere Versuche gezeigt haben<sup>46)</sup>, in Myrobalanen-Extrakten nicht zu finden, wenn die Früchte vor der Extraktion durch kurzes Erhitzen auf 115 °C sterilisiert wurden. Es ist also höchst unwahrscheinlich, daß bei der Entstehung der Chebulagsäure oder des Corilagins in der Pflanze Hexaoxy-diphensäure aus Gallussäure vorggebildet und dann mit dem Zucker verknüpft wird. Sehr viel wahrscheinlicher ist es, daß sich aus zwei am Zucker in geeigneter Position gebundenen Gallussäuren durch Dehydrierung *in situ* die Hexaoxy-diphensäure bildet<sup>46)</sup>.

### 4. Brevifolin

Bei der Untersuchung von „*Algarobilla*“ isolierten O. Th. Schmidt und K. Bernauer<sup>47)</sup> einen neuen, kristallisierten, gelben Ellagen-Gerbstoff, das „Brevilagin“, das noch der eingehenden Untersuchung harrt. Bei der Spaltung des Brevilagins wurde ein neuer Gerbstoffbaustein aufgefunden, die „Brevifolinicarbonsäure“ ( $C_{13}H_8O_8$ ), die ziemlich leicht unter Verlust von  $CO_2$  in „Brevifolin“ ( $C_{12}H_8O_6$ ) übergeht. Brevifolin und Brevifolinicarbonsäure sind gelb und können auch ohne Isolierung des Brevilagins dargestellt werden. Insbes. Brevifolin, der Ellagsäure sehr ähnlich, fällt bei der Hydrolyse der Gerbextrakte mit dieser an und kann von ihr getrennt werden. Formel XVII zeigt die Konstitution von Brevifolin, Formel XVIII die wahrscheinliche und XIX die weniger wahrscheinliche Formel von Brevifolinicarbonsäure.



Brevifolin gibt eine grünstichige blaue Eisenchlorid-Reaktion, ein Triacetat, und mit Diazomethan eine Trimethyl-Verbindung; diese geht mit Dimethylsulfat und Alkali unter Lacton-Öffnung in Tetramethylbrevifolsäure (XX) über. Verbindung XX und ihr Methylester sind farblos. Die Enoläther-Gruppe am 5-Ring wird von verd. Säuren in der Hitze hydrolysiert. Trimethylbrevifolin liefert ein Dinitro-phenylhydrazon. Eine Methylen-Gruppe in Nachbarschaft der Carbonyl-Gruppe gibt sich durch die Bildung von Benzal-brevifolin zu erkennen. Damit sind alle funktionellen Gruppen festgelegt.

Der Abbau des Trimethyl-brevifolins mit Kalium-eisen(III)-cyanid und Alkali führte zu Trimethoxy-phthalsäure, mit Kaliumpermanganat zu Bernsteinsäure (C-Atome 10, 11, 12, 8). Die Oxydation mit alkalischem Hydroperoxyd ergab unter Aufspaltung zwischen C 9 und

<sup>41)</sup> R. H. Henster, Diplomarbeit Heidelberg 1954.

<sup>42)</sup> J. Herzig u. J. Pottak, Mh. Chem. 29, 267 [1908].

<sup>43)</sup> Liebigs Ann. Chem. 576, 85 [1952].

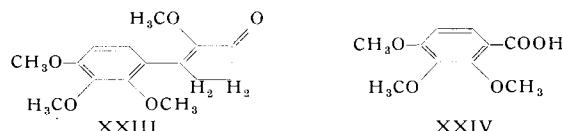
<sup>44)</sup> O. Th. Schmidt, H. Voigt, W. Püff u. R. Köster, Liebigs Ann. Chem. 586, 165 [1954].

<sup>45)</sup> Ebenda 586, 179 [1954].

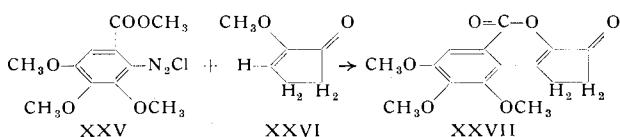
<sup>46)</sup> O. Th. Schmidt u. K. Demmler, ebenda 587, 75 [1954].

<sup>47)</sup> Liebigs Ann. Chem. 588, 211 [1954].

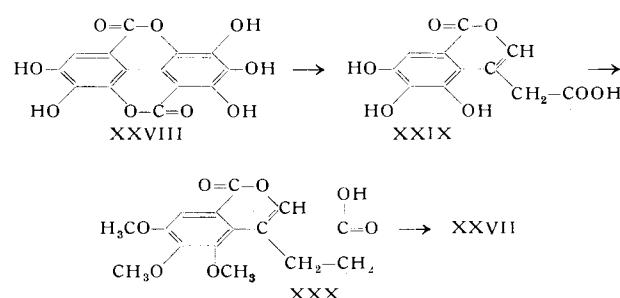
10 eine Tricarbonsäure, der Konstitution XXI zukommen muß. Zur Feststellung der Stellung der Carboxyl-Gruppe und der Verknüpfung der beiden Ringe des Brevifolins wurde dieses über den Tribenzyläther in Methyl-tribenzyl-brevifolsäure XXII übergeführt, dann entbenzyliert und decarboxyliert, mit Diazomethan methyliert und die erhaltene „Decarboxy-tetramethyl-brevifolsäure“ (XXIII) mit Kalium-eisen(III)-cyanid zu 2,3,4-Trimethoxy-benzoësäure (XXIV) abgebaut.



Die so abgeleitete Konstitution ist durch zwei Synthesen des Trimethyl-brevifolins bestätigt worden. Unter Anwendung einer Reaktion von *H. Meerwein*<sup>48)</sup> setzte *K. Bernauer*<sup>49)</sup> diazotierten Trimethyläther-amino-gallussäure-methylester (XXV) in Gegenwart von Kupfer(II)-acetat mit Cyclopenten(1)-ol(2)-on(3)-methyläther (XXVI)<sup>50)</sup> um. Unter Abspaltung von Chlorwasserstoff, Stickstoff und Methanol (Hydrolyse der Ester- und Enoläther-



Gruppe, Lacton-Schluß) entstand direkt Trimethyl-brevifolin (XXVII). *R. D. Haworth* und *J. Grimshaw*<sup>51)</sup> oxyderten Flavellagsäure (XXVIII) mit Peroxyd auf zu XXIX, das durch Methylierung und Kettenverlängerung in die homologe Säure XXX umgewandelt wurde.



Von hier aus führte der Ringschluß ebenfalls zu Trimethyl-brevifolin (XXVII).

Brevifolin dürfte eben gebaut sein. Bei der Lacton-offenen Tetramethyl-brevifolsäure (XX) indessen scheint, wie *K. Bernauer* in einer Studie über die „Zusammenhänge zwischen Konstitution, sterischen Verhältnissen und UV-Spektren bei Derivaten des Brevifolins“<sup>50)</sup> darlegt, der ebene Bau durch Behinderung der freien Drehbarkeit ähnlich wie bei Hexamethoxy-diphensäure ausgeschlossen. Versuche, Tetramethyl-brevifolsäure (XX) oder Tribenzyl-methyl-brevifolsäure (XXII) in Antipoden zu spalten, waren aber andererseits ergebnislos<sup>52)</sup>.

## 5. Dehydro-digallussäure

Aus jungen Blättern und Trieben der Edelkastanie isolierte *W. Mayer* 1952<sup>53)</sup> einen neuen Gerbstoff-Baustein, die „Dehydro-digallussäure“ ( $C_{14}H_{10}O_{10}$ ) und klärte ihre

<sup>48)</sup> *H. Meerwein, E. Büchner u. K. van Emster, J. prakt. Chem.* 152, 237 [1939].

<sup>49)</sup> *K. Bernauer u. O. Th. Schmidt, Liebigs Ann. Chem.* 591, 153 [1955].

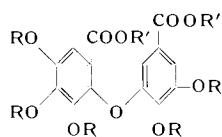
<sup>50)</sup> *K. Bernauer, ebenda* 588, 230 [1954].

<sup>51)</sup> *Chem. and Ind.* 1955, 199.

<sup>52)</sup> *A. Lohmann, Diplomarbeit Heidelberg 1953.*

<sup>53)</sup> *W. Mayer, Liebigs Ann. Chem.* 578, 34 [1952].

Konstitution (Formel XXXI) auf. Dehydro-digallussäure ist farblos, gibt eine blaue Eisenchlorid-Reaktion, einen Pentamethyläther (XXXII) und dessen Dimethyl- (XXXIII)



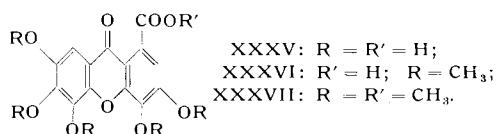
XXXI:  $R = R' = H$

XXXII:  $R' = H, R = CH_3$

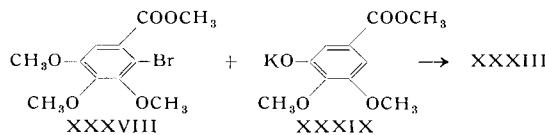
XXXIII:  $R = R' = CH_3$

XXXIV:  $R = CH_3, R' = CH_2 - C - \text{Br}$

und Di-p-bromphenacyl-ester (XXXIV). Das 10. Sauerstoffatom hat Äther-Funktion. Gegen wäßrige Mineralsäuren ist Dehydro-digallussäure stabil, wird aber von verd. Lauge in der Hitze gespalten, wobei als einziges Spaltstück nahezu 50% an Gallussäure gefaßt werden können. Der Pentamethyl-äther XXXII ist dagegen gegen Alkali völlig stabil. Durch kurzes Erwärmen in konz. Schwefelsäure entsteht aus Dehydro-digallussäure die (gelbe) Pentaoyxanthon-carbonsäure XXXV, von welcher der Pentamethyläther XXXVI und der Ester XXXVII dargestellt wurden. Die Pentamethoxy-xanthon-carbonsäure kann auch aus Verbindung XXXII oder XXXIII mit konz. Schwefelsäure dargestellt werden.



Den endgültigen Beweis für die Formel XXXI erbrachte die Synthese des Pentamethyl-dehydro-digallussäure-dimethylesters. Hierzu wurde Brom-trimethyläther-gallussäure-methylester XXXVIII mit dem Kaliumphenolat des 3,4-Dimethyläther-gallussäure-methylesters (XXXIX) nach *Ullmann* kondensiert. Auch die Synthese der freien



Dehydro-digallussäure ist vor kurzem gelungen<sup>54)</sup>. Ferner wurde neuerdings in der Rinde der Edelkastanie Dehydro-digallussäure an Zucker gebunden aufgefunden<sup>55)</sup>.

## 6. Valoneasäure

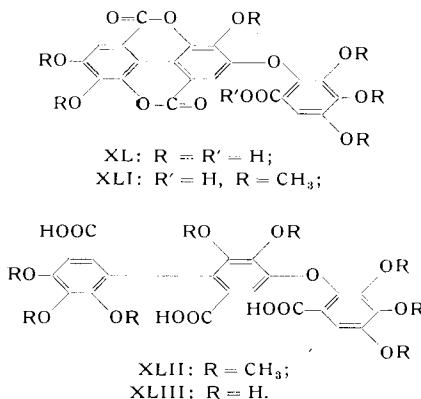
Es ist noch nicht gelungen, aus Valonea einen einheitlichen Gerbstoff rein darzustellen. Indessen haben *O. Th. Schmidt* und *E. Komarek*<sup>56)</sup> aus diesem Material einen neuartigen Gerbstoff-Baustein isoliert und seine Konstitution aufgeklärt. Die neue Verbindung, der Ellagsäure sehr ähnlich, wird bei der Hydrolyse von Valonea-Extrakten mit heißer verd. Schwefelsäure mit Ellagsäure zusammen gewonnen und von dieser getrennt. Sie besitzt die Formel  $C_{21}H_{10}O_{13}$ , ist farblos, optisch inaktiv und gibt in Methanol eine dunkelgrüne, auf Zusatz von Wasser dunkelblaue Eisenchlorid-Reaktion. Die neue Verbindung, in Wasser unlöslich, löst sich in verd. Alkalien. Gegen verdünnte Säuren ist sie auch in der Hitze stabil. Mit konz. Schwefelsäure oder verd. Alkalien in der Hitze erleidet sie tiefgreifende Umwandlungen. Die Verbindung  $C_{21}H_{10}O_{13}$  („Valoneasäure-dilacton“, Formel XL) ist eine Monocarbon-

<sup>54)</sup> *W. Mayer u. R. Fikentscher, unveröffentl.*

<sup>55)</sup> *W. Mayer u. G. Baum, unveröffentl.*

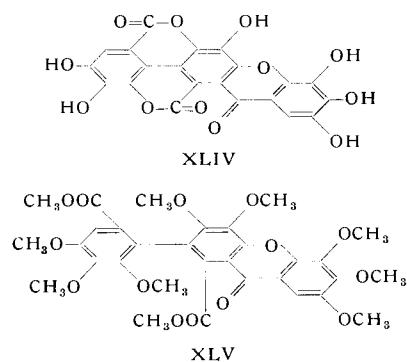
<sup>56)</sup> *Liebigs Ann. Chem.* 591, 156 [1955].

säure, die noch zwei Lacton-Gruppen enthält. Sie gibt ein Hexaacetat, einen Hexamethyl-äther (XL) und dessen Methylester. Die Dilacton-Anordnung läßt sich durch indirekte Titration nachweisen und wird bestätigt durch Weitermethylieren von XLI zur Ringoffenen Octamethyl-valoneasäure (XLII).



Während Hexamethyl-valoneasäure-dilacton (XL) gegen Alkalien völlig stabil ist, wird die unmethylierte Verbindung (XL) von siedender verd. Natronlauge oder Soda-Lösung in ähnlicher Weise leicht gespalten wie Dehydro-digallussäure (XXXI). Aus Valoneasäure-dilacton entsteht Ellagsäure und Gallussäure in einer Gesamt-ausbeute von weniger als 50% d.Th. Es entsteht keine Oxy-ellagsäure (Flavellagsäure, XXVIII) und keine Oxy-gallussäure. Der Mechanismus dieser Spaltung ist noch unklar.

Auch das Valoneasäure-dilacton läßt sich, ähnlich wie Dehydro-digallussäure, durch kurzes Erhitzen mit konz. Schwefelsäure in ein Xanthan-Derivat („Valoneaxanthon“, XLIV) überführen, das durch ein Hexaacetat, einen



Hexamethyl-äther und durch einen Lacton-offenen (mit Dimethyl-sulfat und Alkali) Octamethyl-valonea-xanthondimethylester (XLV) belegt ist.

Die Valoneasäure selbst (XLIII) ist nicht dargestellt worden und wird sich aus den Extraktten ebensowenig gewinnen lassen wie Hexaoxy-diphensäure. Daß aber auch Valoneasäure ähnlich wie Hexaoxy-diphensäure in der Lacton-offenen Form über ihre Carboxyl-Gruppen (vermutlich an Zucker) gebunden ist, ließ sich zeigen<sup>57)</sup>. Wenn Valonea-Extrakte mit Diazomethan methyliert und dann alkalisch hydrolysiert werden, so kann Octamethyl-valoneasäure (XLII) isoliert werden. Beim gleichen Versuch ließ sich übrigens die linksdrehende Form der Hexamethoxy-diphensäure fassen. Bei der sauren Hydrolyse von nicht methylierten Valonea-Extrakten werden die beiden ursprünglich Lacton-offen gebundenen Säuren abgespalten und gehen in Valoneasäure-dilacton und in Ellagsäure über.

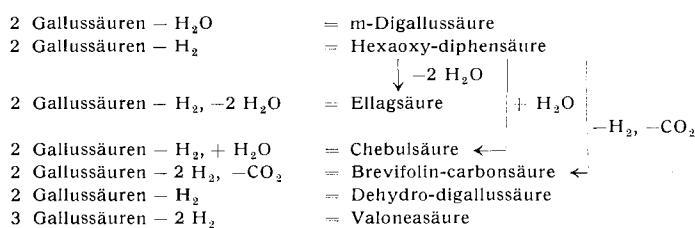
<sup>57)</sup> O. Th. Schmidt u. H. Grünwald, unveröffentl.

In der Valoneasäure finden wir die beiden Dehydrierungsarten vereinigt: die „Kern-Dehydrierung“, die von 2 Molekülen Gallussäure zur Hexaoxy-diphensäure führt, und die „Phenol-Dehydrierung“, die Dehydro-digallussäure entstehen läßt.

### C. Mögliche genetische Beziehungen

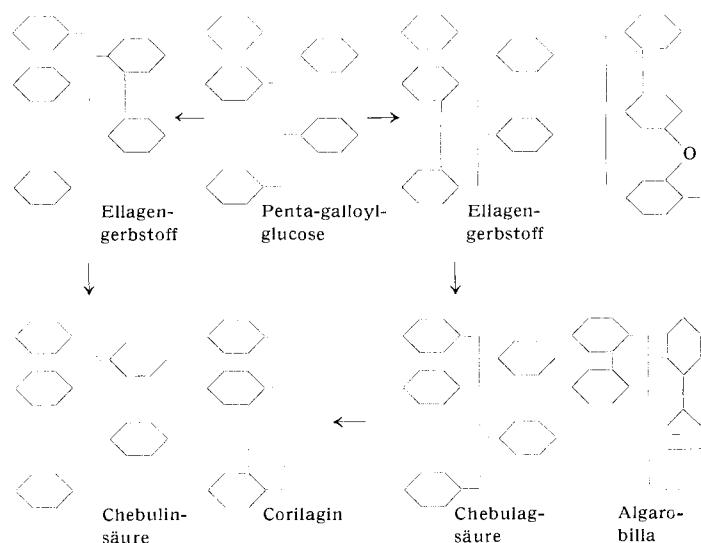
Bei der Besprechung der Chebulagsäure ist darauf hingewiesen worden, daß wahrscheinlich die Hexaoxy-diphensäure durch Dehydrierung zweier an Zucker gebundener Gallussäuren entsteht. Eine Stütze dieser Hypothese bietet die Feststellung Erdtmans<sup>58)</sup>, daß in vitro Ellagsäure durch Dehydrierung von Gallussäure mit Luftsauerstoff in alkalischer Lösung nur dann gebildet wird, wenn man veresterte Gallussäure verwendet.

Überblickt man alle bisher in Gallotanninen und Ellagen-Gerbstoffen gefundenen Phenol-carbonsäuren, so ergibt sich, daß alle auf Gallussäure zurückgehen und zu ihr in einer formelmäßig einfachen Beziehung stehen<sup>59)</sup> (s. Schema 1).



Schema 1  
Zusammenhänge zwischen Gallussäure und verschiedenen Gerbstoff-Bausteinen

Wir glauben, daß auch in der Pflanze diese Übergänge sich unter dem Einfluß von Fermenten so einfach abspielen, daß also die Chebulsäure und die Brevifolin-carbonsäure aus Hexaoxy-diphensäure entstehen, und daß alle diese Umwandlungen *in situ*, d. h. an den gebundenen Molekülen, vor sich gehen. Schließlich halten wir es für möglich, daß aus vorgegebenen Oligo- oder Poly-galloyl-glucosen die verschiedenen Typen von Gerbstoffen dieser Klasse entstehen (Schema 2).

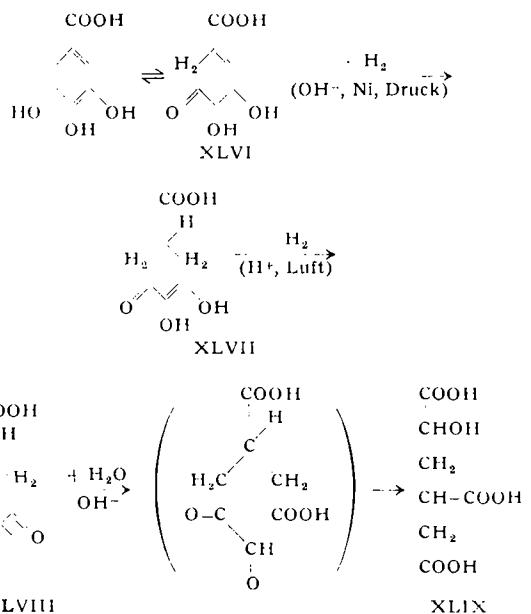


Schema 2  
Zur Gerbstoff-Bildung in der Pflanze

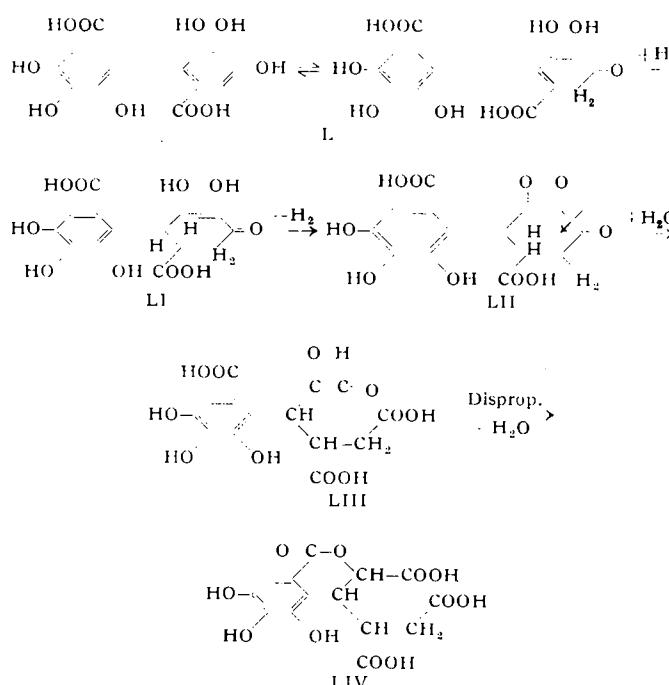
<sup>58)</sup> H. Erdtman, Svensk Kem. Tidskr. 47, 223 [1935].

<sup>59)</sup> W. Mayer: „Die Chemie der Phenol-carbonsäuren der hydrolysierbaren Gerbstoffe“, Habilitationsschrift Heidelberg, 1952.

Das ist jedenfalls eine Hypothese, die uns sinnvoll erscheint. Aber es ist vielleicht schon etwas mehr, insbesondere was die Beziehungen z. B. der Chebulsäure zur Hexaoxy-diphensäure anbelangt. Zu dieser Frage haben W. Mayer, R. Bachmann und F. Kraus<sup>60</sup>) einen aufschlußreichen Modellversuch unternommen: Gallussäure (XLVI) wird in alkalischer Lösung in Dihydro-gallussäure (XLVII) umgewandelt; diese wird (als cyclisches Redukton) dehydriert und bildet Cyclohexantrion-carbonsäure (XLVIII).



Mit bemerkenswerter Leichtigkeit wird Verbindung XLVIII von verd. wäßrigen Alkalien gespalten, um in 2-Oxy-4-carboxy-adipinsäure (XLIX) überzugehen. Ganz analog könnte aus Hexaoxy-diphensäure (L) die Chebulsäure (LIV) (Formeln L bis LIV) entstehen, und ähnlich könnte man von LII aus durch oxydative Ringöffnung, Ringverengung und Decarboxylierung zu Brevifolin-carbonsäure (XVIII oder XIX) kommen.

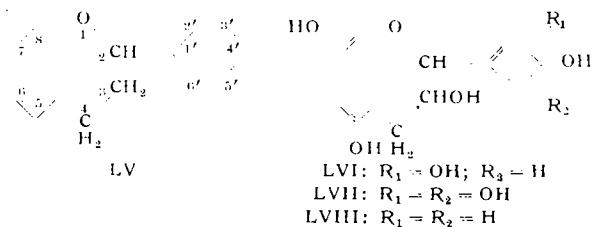


<sup>60)</sup> Chem. Ber. 88, 316 [1955].

## II. Catechine und kondensierte Gerbstoffe

### A. Die Klasse der Catechine

Catechine sind die farblosen, phenolischen Derivate des Flavans (LV) oder 2-Phenyl-benzo-dihydropyrans. Alle bisher in der Natur vorgefundenen Catechine besitzen zudem in der Stellung 3 eine aliphatische Hydroxyl-Gruppe, man kann sie somit auch als Oxyflavanole bezeichnen. Sie besitzen eigentümlicherweise darüber hinaus einen Phloroglucin-Kern in der Benzopyran-Anordnung. Das gewöhnliche, in der Natur ungemein verbreitete Catechin ist 5,7,3',4'-Tetraoxy-flavanol-3 (LVI). Die zwei asymmetrischen Kohlenstoffatome verursachen Diastereomerie; es sind also zwei Racemate nebst ihren aktiven



Komponenten denkbar. Sie sind tatsächlich alle bekannt, doch scheinen in der Natur primär nur zwei der stereoisomeren Catechine vorzukommen, das *d*-Catechin und das *l*-Epicatechin, die jedoch Umwandlungen in die Stereoisomeren erleiden können. Außer diesen Catechinen wurden bisher in der Natur nur die entspr. Gallocatechine (5,7,3',4',5'-Pentaoxyflavanol-3, LVII)<sup>61)</sup> und das *l*-Epiafzelechin (5,7,4'-Trihydroxyflavanol-3, LVIII)<sup>62)</sup> gefunden. Die Variationsbreite der Catechin-Gruppe erscheint damit gegenüber der Fülle der Anthocyane oder Anthoxanthine stark eingeschränkt. Selbst wenn man noch den Catechinen die weit verbreiteten Leuko-anthocyanidine vom Typ eines Oxyflavandiols-3,4 zurechnet, kann diese Zusammenstellung nur um einen aus pflanzlichem Material gewonnenen, definierten Vertreter erweitert werden. Es ist dies das von F. E. King und W. Bottomy<sup>63)</sup> im Holz von *Acacia melanoxylon* gefundene Melacacidin (7,8,3',4'-Tetraoxyflavandiol-3,4). Dieses Leuko-anthocyanidin zeigt in vieler Hinsicht ein Verhalten wie ein Catechin, geht jedoch auch leicht in das entsprechende Anthocyanidin (3,7,8,3',4'-Pentaoxyflavyliumsalz) über<sup>64)</sup>.

### 1. Catechin

Die rechtsdrehende Form des Catechins, welches am besten aus Gambir, einem Extrakt aus Blättern und Zweigen der malaiischen Liane *Uncaria gambir*, gewonnen werden kann<sup>65)</sup>, wird als *d*-Catechin bezeichnet. Dieses bildet mit seinem optischen Antipoden das racemische oder *d,l*-Catechin. Eine entspr. Epi-Reihe leitet sich vom linksdrehenden Catechin, dem *l*-Epicatechin, aus dem Kernholz einer vorderindischen Akazie (*Acacia catechu*) ab, aus dem es sich mit einer Ausbeute von etwa 5% isolieren lässt<sup>66)</sup>. Der pflanzliche Organismus scheint primär nur *d*-Catechin und *l*-Epicatechin zu produzieren, die anderen Stereoisomeren dürften erst durch Umlagerung daraus entstehen.

<sup>61)</sup> M. Tsujimura, Sci. Pap. Inst. phys. chem. Res. [Tokio] 27, 149 [1934]; Y. Oshima, J. Agric. Chem. Soc. Japan 15, 636 [1939].

<sup>62)</sup> F. E. King, J. W. Clark-Lewis u. (z.T.) W. F. Forbes, J. chem. Soc. [London] 1955, 2948.

<sup>63)</sup> J. chem. Soc. [London] 1954, 1399.

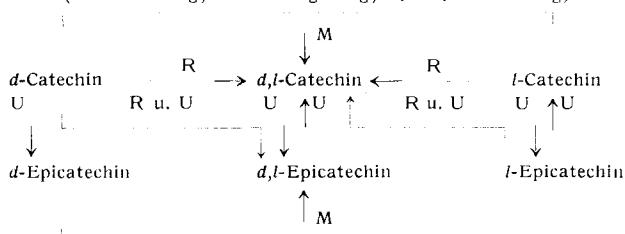
<sup>64)</sup> Ein gleiches Verhalten zeigen auch die von K. Freudenberg und D. Roux (Naturwissenschaften 41, 450 [1954]) durch Hydrierung von Dihydro-robinetin und Dihydro-quercetin dargestellten Polyoxyflavandiols-3,4.

<sup>65)</sup> K. Freudenberg u. L. Purrmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1185 [1923].

<sup>66)</sup> K. Freudenberg u. L. Purrmann, Liebigs Ann. Chem. 437, 274 [1942].

K. Freudenberg und L. Purrmann<sup>66)</sup> konnten, wie die Übersicht zeigt, diese Umwandlungen auch experimentell durchführen.

(M = Mischung; U = Umlagerung; R = Racemisierung)



Catechin liefert mit Bleiacetat einen farblosen, mit Brom einen gefärbten Niederschlag. Mit Eisen(III)-salzen entsteht eine dunkelgrüne Färbung, die auf Zusatz von Na-acetat nach Violett umschlägt. Leimlösung wird gefällt, obwohl das Catechin keine gerberischen Fähigkeiten besitzt. Auf Grund der Phloroglucin-Gruppierung kuppelt es leicht mit diazotierten Aminen und liefert mit Vanillin-Salzsäure eine prächtig rote Färbung. Beide Reaktionen finden in der papierchromatographischen Methodik Verwendung.

Die Acetylierung führt zu Pentaacetyl-catechin, die Methylierung mit Dimethylsulfat und Alkali je nach den Bedingungen zu Tetra- oder Pentamethyl-catechin.

Die wichtigsten physikalischen Daten des Catechins bzw. seiner Derivate sind in Tabelle 1 aufgeführt<sup>67)</sup>.

| Kristallform  | Catechin   |  | Epicatechin                    |                                   |
|---|--|--|--------------------------------|-----------------------------------|
|   | d  | d,l  | l                              | d,l                               |
| Kristallwasser  | dünne Nadeln   | dünne Nadeln   | dicke Prismen                  | dicke Prismen u. Nadeln 1         |
| Fp (Zers., sehr unscharf)   | 0 oder 4 mit Wasser<br>93–95 °C<br>ohne Wasser<br>174–175 °C | sehr unscharf<br>212–214 °C<br>sintert wasserhalt. über 100 °C,<br>zers. bei<br>212–214 °C | 4; wird an der Luft wasserfrei | Prismen 4, Nadeln 1<br>224–226 °C |
| R <sub>F</sub> <sup>1)</sup>  | 0,76   | 0,74   | 0,65                           | —                                 |
| [α] <sub>D</sub> <sup>28</sup> in Äthanol                                       | ± 0 °  | —  | −69 ° (7 %)                    | —                                 |
| [α] <sub>D</sub> <sup>28</sup> in Aceton-Wasser (1:1)                           | + 17,1 °   | —  | −60 ° (4 %)                    | —                                 |
| Pentaacetyl-Verb.<br>Fp   | 131–132 °C   | 164–165 °C   | 151–152 °C                     | 167 °C                            |
| [α] <sub>D</sub> <sup>28</sup> in C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | + 40,6 °   | —  | −12 °                          | —                                 |
| Tetramethyl-Verb.<br>Fp   | 143–144 °C   | 142 °C   | 153–154 °C                     | 141–142 °C                        |
| [α] <sub>D</sub> <sup>28</sup> in C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | −13,4 °  | —  | −61,5 °                        | —                                 |

<sup>1)</sup> Butanol, Eisessig, Wasser 4:1:5, Whatman Nr. 1, absteigende Methode. E. C. Bate-Smith, Biochem. Biophys. Acta 4, 427 [1950].

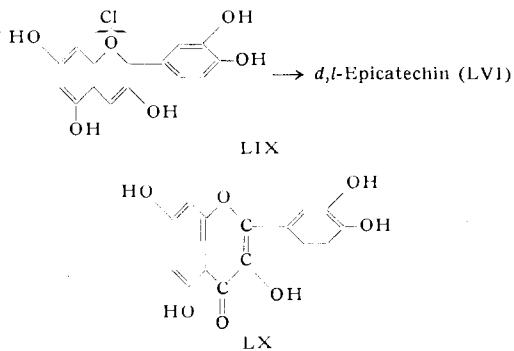
Tabelle 1. Catechin und -Derivate

Obgleich es St. v. Kostanecki und V. Lampe<sup>68)</sup> schon 1907 gelungen war, das Catechin in ein Derivat des  $\alpha,\gamma$ -Diphenylpropans zu überführen, machte die weitere Strukturermittlung große Schwierigkeiten. Der langwährende Streit um die endgültige Konstitution des Catechins wurde erst 1925 durch die Synthese des Catechins von K. Freudenberg und seiner Schule beendet. K. Freudenberg, H. Fikentscher,

<sup>67)</sup> Zum größten Teil entnommen aus K. Freudenberg: Tannin-Cellulose-Lignin, Verlag J. Springer, Berlin 1933, S. 58.

<sup>68)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 720 [1907].

M. Harder und O. Th. Schmidt<sup>69)</sup> hydrierten das Cyanidin (LIX) mit Platin und Wasserstoff zum *d,l*-Epicatechin (LVI), welches sich, wie erwähnt, zum *d,l*-Catechin umlagern lässt.



Entsprechend ließen sich auch die Pentamethyläther des Cyanidins<sup>69)</sup> und des Quercetins (LX) zum Pentamethyl-*d,l*-epicatechin hydrieren<sup>70)</sup>.

## 2. Gallocatechin

1934 isolierte M. Tsujimura<sup>71)</sup> aus japanischem grünem Tee ein neues Catechin der Zusammensetzung C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>, dem sie den Namen Gallocatechin gab. Wie die bekannten Catechine kondensiert es leicht mit Säuren und liefert dabei ein rötlich-braunes Phlobaphen. Es ist ebenfalls ein Derivat des Phloroglucins und gibt als solches eine positive Fichtenspanreaktion. Durch Erhitzen mit 50 proz. Kalilauge wird Phloroglucin freigesetzt. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion erzeugt eine blau-violette, langsam verblassende Färbung und weist auf das Vorhandensein einer Pyrogallol-Gruppierung hin. Die Acetylierung liefert ein Hexaacetyl-Derivat, in welchem alle Hydroxyl-Gruppen verestert sind. Das durch schonende Methylierung gewonnene Pentamethyl-Derivat lässt sich oxydativ zu Trimethyläthergallussäure abbauen. Aus diesen Befunden wurde auf die Konstitution LVII geschlossen<sup>71)</sup>.

In der Folgezeit wurde dieses Gallocatechin auch in formosenschem<sup>72)</sup>, javanischem<sup>73)</sup> und ceylonesischem<sup>74)</sup> grünem Tee, sowie in der Weintraube<sup>75)</sup> aufgefunden.

Auf Grund des optischen Drehvermögens, das auch in seinen Derivaten, wie die Tabelle 2 zeigt, mit dem *l*-Epicatechin vergleichbar ist, wird allgemein auf das Vorliegen von *l*-Epigallocatechin geschlossen.

Weniger gesichert erscheint jedoch die sterische Einreihung des später von Y. Oshima<sup>76)</sup> aus der Rinde von Casuarina equisetifolia isolierten Casuarins als *d*-Gallocatechin. Das Casuarin zeigt alle chemischen Eigenschaften

<sup>69)</sup> Liebigs Ann. Chem. 444, 135 [1925].

<sup>70)</sup> K. Freudenberg u. A. Kammüller, Liebigs Ann. Chem. 451, 209 [1927].

<sup>71)</sup> Sci. Pap. Inst. physic. chem. Res. 24, 149 [1934].

<sup>72)</sup> Y. Oshima, Bull. agric. chem. Soc. Japan 12, 103 [1936].

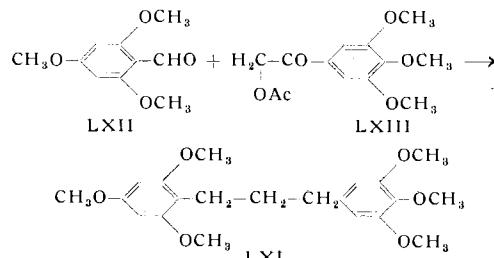
<sup>73)</sup> W. B. Deijls, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 58, 805 [1939].

<sup>74)</sup> A. E. Bradfield, M. Penney u. (z.T.) W. B. Wright, J. chem. Soc. [London] 1947, 32.

<sup>75)</sup> C. V. Durmishidze, Doklady Akad. Nauk USSR 77, 859 [1951]; Chem. Abstr. 45, 8089 [1951].

<sup>76)</sup> Bull. agric. chem. Soc. Japan 15, 108 [1939]; Chem. Abstr. 34, 2832 [1940].

eines Gallocatechins und bildet gleichfalls ein Hexaacetyl-Derivat. Eine starke Stütze findet die vorgeschlagene Struktur LVII in der Überführung des Pentamethylcasuarins in  $\alpha$ -(2,4,6-Trimethoxyphenyl)- $\gamma$ -(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-propan (LXI)<sup>76</sup>. LXI ist auch aus *l*-Epigallocatechin und synthetisch durch Kondensation von Trimethyläther-phloroglucin-aldehyd (LXII) mit  $\omega$ -Acetoxy-3,4,5-trimethoxyacetophenon (LXIII) und anschließender Hydrolyse und Hydrierung erhalten worden<sup>77</sup>.



Außer diesen beiden Gallocatechinen ist vor einigen Jahren ein racemisches Gallocatechin bekannt geworden, welches von A. E. Bradfield, M. Penney und W. B. Wright<sup>78</sup> in kleiner Menge aus grünem Tee isoliert wurde.

|  | Casuarin (O.) <sup>1)</sup>              | 1-Epigallocatechin (T.) <sup>1)</sup>                       | rac. Gallo- oder Epigallocatechin (B.) <sup>1)</sup> |
|--|--|---|--|
| Kristallform                               | dünne Nadeln                             | Nadeln  | Gemisch, Nadeln u. Rhomben                           |
| Fp °C                                      | 181–183 °C                               | 218 °C (T.),<br>212–215 °C (B.)<br>227 °C (O.)              | etwa 160 °C bzw. etwa 195 °C                         |
| R <sub>F</sub> <sup>2)</sup>               | 0,57 <sup>a)</sup>                       | 0,47  | 0,57   |
| [α] <sub>D</sub>                           | + 19,7 ° (Aceton,<br>Wasser 1:1)         | - 67,5 ° (Alkohol,<br>18 °)<br>60 ° (Alkohol,<br>22 °) (B.) | ± 0 ° (Alkohol und Wasser,<br>Alkohol 1:1, 20 °)     |
| Hexaacetyl-Verb.,<br>Fp, [α] <sub>D</sub>  | 127–128 °C<br>+ 34,3 ° (Aceton,<br>20 °) | 189–190 °C<br>- 21,3 ° (Aceton)(O.)<br>- 14 ° (Aceton)(B.)  | 158,5–159,5 °C, ± 0 ° (Aceton)                       |
| Pentamethyl-<br>Verb., Fp [α] <sub>D</sub> | 156–158 °C<br>+ 29,2 ° (Aceton,<br>29 °) | 183 °C<br>- 15,2 ° (Aceton,<br>25 °) (O.)                   | —  |

<sup>1)</sup> (B.) = A. E. Bradfield u. Mitarb.; (O.) = Y. Oshima; (T.) = M. Tsujimura.

<sup>2)</sup> Butanol, Eisessig, Wasser 4:1:5. Whatman Nr. 1. A. E. Bradfield u. E. C. Bate-Smith, Biochem. Biophys. Acta 4, 441 [1950].

<sup>a)</sup> E. A. H. Roberts, Chem. and Ind. 22, 631 [1955].

Tabelle 2  
Physikalische Daten von Casuarin und Gallocatechin-Derivaten

Da die von Y. Oshima beschriebenen Drehwerte für das Pentamethyl-casuarin und Pentamethyl-*l*-epigallo-catechin (s. Tabelle 2) unerklärlicherweise von jenen der entspr. Catechin-Verbindungen stark divergieren, insbes. beim Casuarin, erscheint eine Überprüfung dieser Derivate zur Sicherstellung der sterischen Verhältnisse notwendig.

### 3. *l*-Epiafzelechin

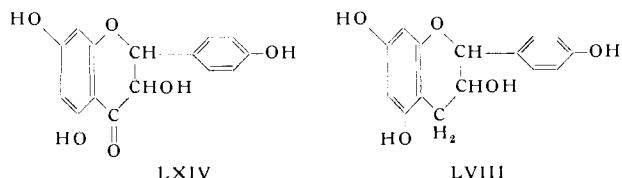
Aus dem Kerzholz verschiedener *Afzelia*-Arten konnten neuerdings F. E. King, J. W. Clark-Lewis und W. F. Forbes<sup>62)</sup> neben Dihydro-kämpferol (LXIV) ein neues dieser Substanz verwandtes Catechin der Konstitution LVIII isolieren, dem sie nach Prüfung der sterischen Zugehörigkeit den Namen *l*-Epiafzelechin geben.

Die Formulierung LVIII wird durch die folgenden Belege begründet: Die Substanz zeigt das Verhalten eines Catechins und liefert beispielsweise beim Kochen mit Salz-

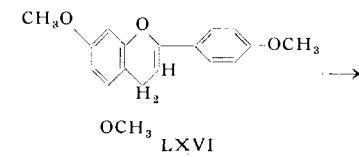
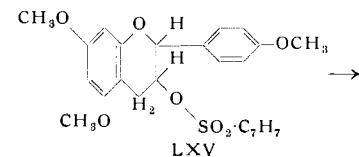
<sup>77)</sup> Y. Oshima, Bull. agric. chem. Soc. Japan 12, 189 [1936].

<sup>78)</sup> J. chem. Soc. [London] 1947, 34.

säure ein rötlich gefärbtes Phlobaphen. Die Acetylierung führt zu einem Tetraacetat. Von den so festgestellten vier Hydroxyl-Gruppen sind drei phenolischer Natur, wie die Bildung eines Alkali-unlöslichen Trimethyläthers beweist.



Hierin läßt sich die aliphatische Hydroxyl-Gruppe leicht mit Essigsäure oder p-Toluolsulfonsäure verestern. Das freie *l*-Epiafzelechin gibt ferner mit Vanillin-Salzsäure eine rote Färbung, die für das Vorliegen einer Phloroglucin-Anordnung spricht. Der zweite aromatische Kern erweist sich durch die Permanganat-Oxydation des Trimethyläthers zur p-Anissäure als eine p-Oxyphenyl-Gruppierung. Einen umfassenden Aufschluß gewährte die Dehydratisierung und Dehydrierung des Afzelechins bis zur Anthocyanidin-Stufe. Das Mono-p-toluolsulfonat des Trimethyl-*l*-epiafzelechins (LXV) liefert nämlich ganz analog dem Verhalten des *l*-Epicatechins<sup>79)</sup> beim Erhitzen mit Hydrazinhydrat das Flav-2-en (LXVI), welches in einer Lösung von Chlorwasserstoff in Chloroform-Benzol durch den Sauerstoff der Luft langsam zum Apigenin-trimethyläther (LXVII) dehydriert wird:



Kommt in der Reaktion von LXV nach LXVI schon eine große Ähnlichkeit mit dem *l*-Epicatechin zum Ausdruck, so zeigt der Vergleich der physikalischen Daten, vor allem der optischen Drehwerte, mit jenen des *l*-Epicatechins vollends, daß dem Afzelechin ohne allen Zweifel die *l*-Epi-Konfiguration zukommt<sup>62)</sup>.

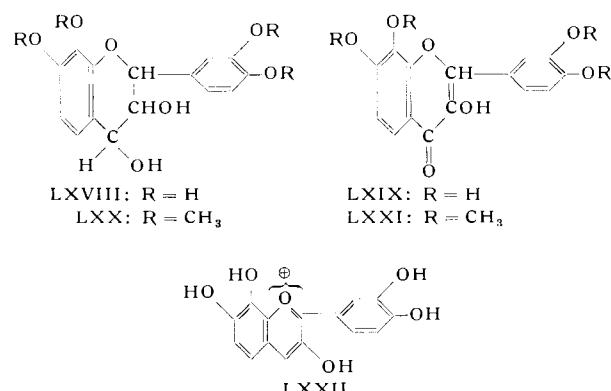
| <i>l</i> -Epiafzelechin   | <i>l</i> -Epicatechin  |
|---|--|
| feine Nadeln, Fp 240–243 °C<br>[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -59 ° (5 %, Äthanol)                          | dicke Prismen, Fp 237–239 °C<br>[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -69 ° (7 %, Äthanol)  |
| 5,7,4'-Trimethyläther, Fp<br>110 °C<br>[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -67 ° (2 %, Äthanol)                  | 5,7,3',4'-Tetramethyläther,<br>Fp 153–154 °C<br>[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -61,5 ° (4 %, C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ) |
| Trimethyläther-acetat, Fp<br>133 °C<br>[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -73,8 ° (2 %, CHCl <sub>3</sub> )     | Tetramethyläther-acetat, Fp<br>91–92 °C<br>[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -71,2 ° (5 %, C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> )      |
| Trimethyläther-p-toluolsulfonat, Fp 165 °C<br>[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -9 ° (3 %, CHCl <sub>3</sub> ) | Tetramethyläther-p-toluolsulfonat, Fp ~ 165 °C<br>[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -16,9 ° (C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> )    |

Tabelle 3  
Physikalische Daten von *l*-Epiafzelechin und *l*-Epicatechin

<sup>62)</sup> K. Freudenberg, H. Fikentscher u. M. Harder, Liebigs Ann. Chem. 441, 157 [1925].

#### 4. Melacacidin

Kürzlich konnten F. E. King und W. Bottomly<sup>63)</sup> aus australischem Schwarzhölz (Acacia melanoxylon) einen Catechin-artigen Stoff, das Melacacidin (LXVIII), neben geringen Mengen des entsprechenden 7,8,3',4'-Tetraoxyflavonols (LXIX) isolieren.



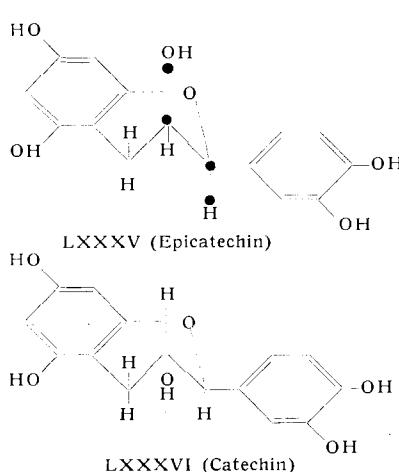
Melacacidin (LXVIII) ist zwar amorph, liefert aber einen kristallisierten (optisch aktiven) Tetramethyläther (LXX), der sich mit Permanganat zu 2-Oxy-3,4-dimethoxybenzoësäure und Veratrumsäure abbauen lässt. Die Oppenauer-Oxydation führt zu 7,8,3',4'-Tetramethoxyflavonol (LXXI). Damit ist für das Melacacidin die Struktur eines 7,8,3',4'-Tetraoxyflavandiols-3,4 (LXVIII) sichergestellt<sup>63)</sup>.

Melacacidin zeigt wie die übrigen Catechine eine ausgesprochene Neigung zur Phlobaphen-Bildung. Beim Erhitzen mit Mineralsäuren liefert es aber darüber hinaus in einer noch nicht ganz geklärten Dehydrierungs- oder Disproportionierungsreaktion auch etwas des entsprechenden Anthocyanidins (LXXII). Dieser Befund ist leicht zu verstehen, wenn man sich vergegenwärtigt, daß das Melacacidin als ein Derivat des 3,4-Dioxyflavans einer Formulierung entspricht, die G. M. Robinson und R. Robinson<sup>80)</sup> einem Teil der in der Natur weitverbreiteten Leukanthocyanidine zuordnen.

#### B. Stereochemie der Catechine

Bezeichnet man in einem Flavanol-3 die cis-Stellung vom Aryl am C<sub>2</sub> und Hydroxyl am C<sub>3</sub> als cis- und die entsprechende trans-Stellung als trans-Verbindung, so ist das Problem der Diastereoisomerie dieser Substanzklasse aufgezeigt, aber für das Catechin weder in dem einen noch anderen Sinne entschieden, denn die Benennung als Catechin oder Epicatechin enthält zunächst keinen Hinweis

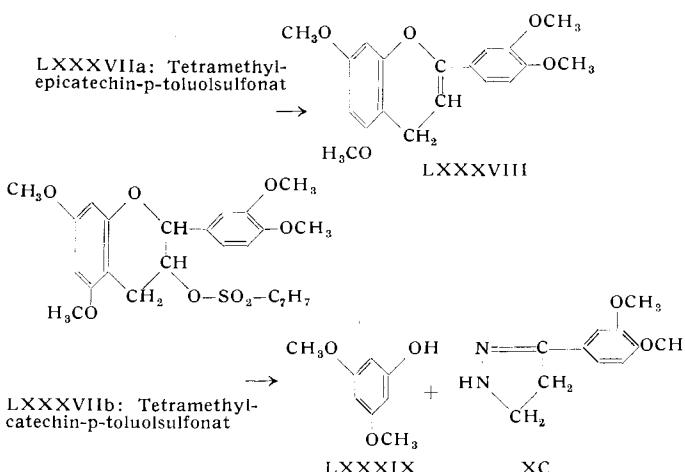
konfigurativer Art. Molekellmodelle zeigen, daß der heterocyclische Ring im Catechin nicht eben sein kann, sondern in einer Art Halbsesselform vorliegen muß, und daß bei der gestreckten stabilen Gestalt der Moleköl die Aryl-Gruppe am C<sub>2</sub> eine äquatoriale Konformation besitzen sollte<sup>62, 81)</sup>. Die beiden isomeren Catechine lassen sich dann durch die nebeneinstehenden Formelbilder (LXXXV und LXXXVI) veranschaulichen.



<sup>60)</sup> Biochemic. J. 27, 206 [1933].  
<sup>61)</sup> E. A. Roberts, Chem. and Ind. 1955, 631.

Mit der Feststellung der wahren Konfiguration der diastereomeren Catechine befaßten sich verschiedene Arbeiten, ohne zu einer sicheren Entscheidung zu gelangen. Im allgemeinen wurde dem Epicatechin die cis-Form zugeschrieben, aber mancherorts wurde auch die gegenteilige Meinung vertreten<sup>82)</sup>. In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung hält E. A. H. Roberts<sup>81)</sup> auch die cis-Konfiguration für das Catechin (und das Gallocatechin) für möglich, die nach seiner Meinung unter Berücksichtigung der obigen Konformation durch Ausbildung einer nur hier möglichen Protonen-Brücke zwischen sekundärem Hydroxyl und Brückensauerstoff den höheren R<sub>F</sub>-Wert (in Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:5) der Catechine verursacht.

Dagegen sprechen gewichtige chemische Befunde, wie sie gleicherweise von F. E. King, J. W. Clark-Lewis und W. F. Forbes<sup>82)</sup> und gleichzeitig von J. W. Clark-Lewis<sup>83)</sup> zur Begründung der cis-Konfiguration des Epicatechins ins Feld geführt wurden. Sie stützen sich im wesentlichen auf die unterschiedlichen Reaktionen der diastereomeren Catechine, die schon vor rund 30 Jahren von K. Freudenberg und seiner Schule gefunden worden waren, und die jetzt im Sinne der modernen Theorien der organischen Chemie eine Ausdeutung zu Gunsten der cis-Konfiguration der Epi-Reihe erfahren. So führt die Einwirkung von Hydrazin auf den p-Toluolsulfonsäureester des Tetramethyl-epicatechins (LXXXVIIa) unter relativ milden Bedingungen zum  $\Delta^2$ -Flaven (LXXXVIII)<sup>79)</sup>, während die Reaktion beim entsprechenden Catechin-Derivat LXXXVIIb viel schwerer verläuft und unter Spaltung der Moleköl Phloroglucin-dimethyläther (LXXXIX) und 3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-pyrazolin (XC) ergibt<sup>84)</sup>.



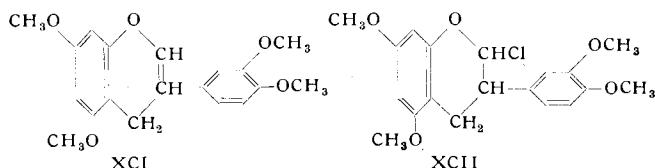
Die Bildung des Flavens wird nun einfach als eine stereospezifische trans-Eliminierung (E<sub>2</sub>) der Tosyl-Gruppe im Epicatechin-Derivat erklärt, in welchem sich die vier teilnehmenden Zentren (in LXXXV durch schwarze Punkte gekennzeichnet) in der begünstigten coplanaren Lage befinden. Die sterische Lage dieser Gruppen ist dagegen im Catechin für die gleiche Abspaltungsreaktion so ungünstig, daß es — vermutlich über das intermediente  $\Delta^3$ -Flaven-Derivat zur Sprengung der C—C-Bindung kommt. Die Auffassung, daß die Eliminierung der Toluolsulfonsäure nach einem E<sub>2</sub>- und nicht nach einem E<sub>1</sub>-Mechanismus abläuft, wird auch durch die Tatsache unterstützt, daß die Spaltung von LXXXVIIb zu LXXXIX und XC ohne vorherige Umlagerung des Kohlenstoffgerüstes vor sich geht.

<sup>62)</sup> Siehe „A Dictionary of Applied Chemistry“, Thorpe, 4. Aufl., Bd. II, S. 43 u. Warburton, Quart. Rev. 8, 67 [1954].

<sup>63)</sup> Chem. and Ind. 1955, 1218.  
<sup>84)</sup> K. Freudenberg, L. Orthner u. H. Fikentscher, Liebigs Ann. Chem. 436, 286 [1924].

Die Umlagerung, die K. Freudenberg, G. Carrara und E. Cohn<sup>85)</sup> bei der Einwirkung von Chinolin auf LXXXVIIb beobachtet haben, wobei das Isoflaven XCI resultiert, wird von F. E. King und Mitarbeitern<sup>62)</sup> mit einer langsamen Heterolyse der C<sub>3</sub>-O-Bindung und einer nachfolgenden Verschiebung des Carbenium-Ions erklärt.

Auch die durch Phosphorpentachlorid bewirkte Umwandlung des Tetramethylcatechins in 2-Chlor-5,7-3',4'-tetramethoxy-isoflavan (XCII)<sup>86, 85)</sup> erklären F. E. King und Mitarb.<sup>62)</sup> und J. W. Clark-Lewis<sup>83)</sup> im Sinne einer 1,2-Umlagerung der trans-Gruppen, wie sie durch einen

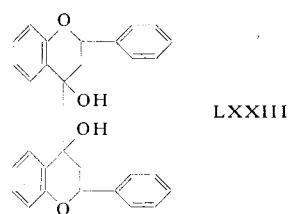


Carbeniumionen-Mechanismus (S<sub>N</sub>2) für ähnliche 1,2-Umlagerungen postuliert wird. Alle diese Befunde sprechen im Verein mit der Tatsache, daß bei der katalytischen Hydrierung der Flavyliumsalze und Flavonole durch die cis-Anlagerung des Wasserstoffs an die ebenen Ringe immer Derivate der Epi-Reihe entstehen für die Ansicht, daß dem Epicatechin die cis-Konfiguration zukommt.

### C. Catechin-Gerbstoffe

Im Gegensatz zu den hydrolysierbaren lassen sich die sog. kondensierten Gerbstoffe nicht durch einfache hydrolytische Mittel in ihre Bausteine zerlegen. Sie zeigen fast ausnahmslos die für Catechine charakteristischen Reaktionen, wie die Phlobaphen-Bildung und die Fällung mit Formaldehyd-Salzsäure oder Bromwasser, weshalb sie auch als Catechin-Gerbstoffe bezeichnet werden. Zu ihnen zählen vor allem die Rindengerbstoffe der Eichen, Fichten, Mangroven, Edelkastanien, Birken, Weiden und bestimmter Akazien- und Eukalyptusarten (z. B. Mimosa- bzw. Malettrinde), aber auch Holzgerbstoffe wie Quebracho und Catechu. Auch in der übrigen Pflanzenwelt sind sie entsprechend dem Vorkommen der Catechine, wenn auch jeweils in sehr geringer Menge, sehr weit verbreitet.

Der Erforschung dieser Gerbstoffe sind eine große Anzahl von Untersuchungen gewidmet worden, ohne daß es aber möglich war, auch nur in einem einzigen Falle, sicher einen Aufschluß über ihren chemischen Aufbau zu erlangen. Es hat zwar im Zuge dieser Arbeiten nicht an diesbezüglichen Vorschlägen und Formulierungen gefehlt; erwähnt sei hier



nur die von A. Russel<sup>87)</sup> für Catechin-Gerbstoffe postulierte Flavipinakon-Struktur (LXXIII), welche sich mancherorts sehr lange gehalten hat, und die erst kürzlich durch die Arbeiten von D. E. White und Mitarbeitern<sup>88)</sup> endgültig widerlegt werden konnte.

Viel gewichtiger erwies sich die von K. Freudenberg und P. Maitland<sup>89)</sup> schon sehr früh vertretene Ansicht, daß die

<sup>85)</sup> Liebigs Ann. Chem. 446, 87 [1925].

<sup>86)</sup> J. Drumm, M. McMahon u. H. Ryan, Proc. Roy. Irish Acad. 36 B, 41 [1923] und 149 [1924].

<sup>87)</sup> Chem. Rev. 17, 155 [1935].

<sup>88)</sup> R. L. Finch u. D. E. White, J. chem. Soc. [London] 1950, 3367. J. Jack, J. C. Watkins u. D. E. White, ebenda 1954, 3684.

<sup>89)</sup> Liebigs Ann. Chem. 510, 193 [1934].

kondensierten Gerbstoffe aus den Catechinen hervorgehen, und zwar durch ähnliche Vorgänge, wie sie sich bei der Phlobaphen-Bildung *in vitro* abspielen. Bekanntlich wandeln sich die Catechine unter dem Einfluß von Fermenten oder Mineralsäuren, auch schon durch Erhitzen in wäßriger Lösung oder in trockenem Zustand, in amorphe Gerbstoffe um, die anfänglich farblos und wasserlöslich sind, sich dann aber allmählich verfärbten und unlöslich werden (Gerbstoffrote). Danach liegen auch in den natürlichen Catechin-Gerbstoffen sicherlich Gemische verschiedener Kondensationsgrade vor und es ist somit nicht verwunderlich, daß sie der Reindarstellung und Konstitutionsermittlung bis zum heutigen Tage große Schwierigkeiten bereiten. Solange sich nicht definierte Verbindungen isolieren lassen, wird man sich vielleicht auch hier, wie z. B. beim chinesischen Gallotannin, vorerst mit dem Erkennen der Strukturprinzipien zufrieden geben müssen.

Nach eingehendem Studium dieses Problems nehmen K. Freudenberg und K. Weinges<sup>90)</sup> heute für die Entstehung der natürlichen Catechin-Gerbstoffe als Primärreaktion eine dehydrierende Verknüpfung der Catechin-Moleküle durch Dehydrasen an, die vor allem postmortale von einer Polykondensation unter dem Einfluß von Feuchtigkeit und Säuren überlagert wird. Der erste Vorgang kann mit der Lignin-Bildung aus p-Oxy-zimtalkoholen verglichen werden, wobei es durch die fermentative Dehydrierung des Phenolhydroxyls zu spontanen Molekerverknüpfungen kommt. Um dem zweiten Vorgang, der sog. Säurekondensation näher zu kommen, haben K. Freudenberg und K. Weinges<sup>90)</sup> die Säureempfindlichkeit der verschiedenen Flavan-Abkömmlinge in Abhängigkeit von ihrer Hydroxyl-Belastung und -Verteilung studiert. Soweit diese Oxyflavane nicht bekannt waren, wurden sie durch Hydrierung der entspr. Flavyliumsalze gewonnen.

| Beziff. | Bezeichnung                               | Lit.              | Säureempfindl. |
|---------|---|-------------------|----------------|
| LXXIV   | Flaven                                    | <sup>1)</sup>     | —              |
| LXXV    | Flavanol-4                                | <sup>2)</sup>     | —              |
| LXXVI   | 7-Oxyflavan                               | <sup>3)</sup>     | —              |
| LXXVII  | 4'-Oxyflavan                              | <sup>4)</sup>     | +              |
| LXXVIII | 7,4'-Dioxyflavan                          | <sup>4)</sup>     | +++            |
| LXXIX   | 7,3',4'-Trioxyflavan (Butinidan)          | <sup>5), 6)</sup> | +++            |
| LXXX    | 7,3',4'-Trioxyflavanol-3<br>(Fisetinidol) | <sup>5)</sup>     | +++            |
| LXXXI   | Catechin und Epicatechin<br>(Cyanidol)    |                   | ++             |
| LXXXII  | Gallocatechin (Delphinidol)               |                   | ++             |
| LXXXIII | 7,3',4',5'-Tetraoxyflavandiol-3,4         | <sup>7)</sup>     | ++             |
| LXXXIV  | 5,7,3',4'-Tetraoxyflavandiol-3,4          | <sup>7)</sup>     | ++             |

Tabelle 4.  
Catechin-Gerbstoffe

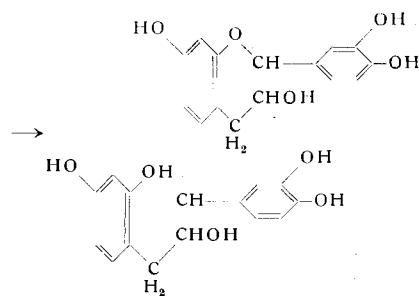
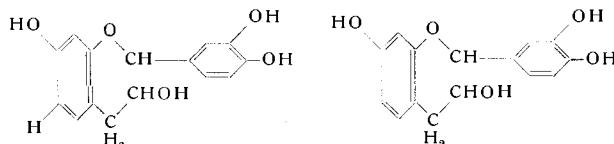
Die Neigung, durch Säuren in Kondensationsprodukte überzugehen, wird nach folgender ungefährer Skala vermerkt:

— keine Neigung                    ++ erhebliche Neigung  
+ vorhandene Neigung            +++ starke Neigung

<sup>1)</sup> C. Harries u. G. Busse, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 380 [1896]. —  
<sup>2)</sup> K. Freudenberg u. L. Orthner, ebenda 55, 1748 [1922]. —<sup>3)</sup> Aus 7-Oxyflavanol, A. Robertson, V. Venkateswaren u. W. B. Watley, J. chem. Soc. [London] 1954, 3137. —<sup>4)</sup> K. Freudenberg u. K. Weinges, Liebigs Ann. Chem. 590, 140 [1955]. —<sup>5)</sup> K. Freudenberg u. P. Maitland, ebenda 510, 193 [1934]. —<sup>6)</sup> Bezeichnung nach K. Freudenberg, Karimullah u. G. Steinbrunn, ebenda 518, 37 [1935]. —<sup>7)</sup> K. Freudenberg u. D. Roux, Naturwissenschaften 41, 450 [1954].

<sup>90)</sup> Liebigs Ann. Chem. 590, 140 [1955].

Zu der Empfindlichkeit gegenüber Säuren tragen die sekundären Hydroxyle im Heterocyclus nicht bei (LXXV; Vergleich von LXXIX und LXXX). Ein Hydroxyl in 4'-Stellung hat eine positive Wirkung (vgl. LXXVI und LXXVIII). Zusätzliches Hydroxyli in 3'- und 5'-Stellung übt keine Wirkung aus (vgl. LXXVIII und LXXIX sowie LXXXI und LXXXII). In allen bekannten Fällen hoher Säureempfindlichkeit ist außer 4'- die 7-Stellung durch ein Hydroxyl besetzt, d. h. es liegt ein Resorcin-Derivat vor, das an C<sub>6</sub> besonders reaktionsfähig ist. Hier ist die erste Reaktionsstelle der Molekeln. Wenn dazu ein Hydroxyl in 5-Stellung steht (Phloroglucin-Derivat), scheint diese Reaktionsstelle um ein geringes abgeschwächt zu sein (vgl. LXXX und LXXXI). Die zweite Reaktionsgruppe der Catechine, die sich wie bifunktionelle Verbindungen verhalten, ist die Benzyläther-Funktion von C<sub>2</sub>. Bei der Polykondensation der Catechine öffnet sich die Ätherbrücke, und C<sub>2</sub> der einen Molekeln kondensiert sich mit C<sub>6</sub> der nächsten, z. B.:



Daß es bei diesem Kondensationsvorgang zunächst nicht zu einer Änderung der Elementarzusammensetzung, aber zu einer Vermehrung phenolischen Hydroxyls kommt, ist durch analytische Befunde belegt. Das obige Kondensationsprodukt, welches noch eine O-Brücke enthält, kann mit einer weiteren Molekeln reagieren, und so kann die Kondensation nach diesem Prinzip kontinuierlich und irreversibel weiterschreiten. Erst bei längerem Kochen mit Säuren kommt es zur Wasserabspaltung durch Reaktion der sekundären Hydroxyl-Gruppen. Diese Kondensation der Catechine ist nach K. Freudenberg<sup>90)</sup> neben den Dehydrierungsreaktionen für die Entstehung der natürlichen Catechin-Gerbstoffe am wahrscheinlichsten.

Eingegangen am 11. November 1955 [A 696]

## Einschlußverbindungen

Von Dr. FRIEDRICH CRAMER, Chemisches Institut der Universität Heidelberg

K. Freudenberg hat durch seine Arbeiten über die Schardinger-Dextrine grundlegende Beiträge zur Chemie der Einschlußverbindungen geliefert. In seinen Arbeiten sind neben stereochemisch-konfigurativen Gedankengängen auch räumlich-konstellative Fragen von besonderer Bedeutung. — Vor vier Jahren wurde über Einschlußverbindungen zusammenfassend berichtet; es erscheint gerechtfertigt, die jüngsten Ergebnisse erneut zusammenzufassen. Behandelt werden Einschlußverbindungen von Harnstoff und Thioharnstoff, Tritrymotid, Phenolen, Wasser, Bis-[N,N'-alkylen-benzidinen], Cyclodextrinen und Makromolekülen, die blaue Jod-Reaktion, Trennung von optischen Antipoden, Katalyse durch Einschlußverbindungen.

### Einleitung

Für das Zustandekommen einer festen Bindung zwischen zwei Atomen oder Atomgruppen sind Bindungskräfte zwischen den Partnern notwendig, die in der Größenordnung von 10<sup>2</sup> kcal/Mol liegen; lockere Assoziate, wie Molekerverbindungen, durch Protonenbrücken verknüpfte Moleküle u. a. m. haben Bindungsenergien in der Größenordnung von 10<sup>1</sup> kcal und die sehr schwachen Assoziationskräfte von etwa 10<sup>0</sup> kcal bezeichnet man als *van der Waalsche Kräfte*. Diese Kräfte reichen gewöhnlich nicht aus, um Verbindungspartner unter normalen Temperaturbedingungen zusammenzuhalten. Wenn aber z. B. eine Molekeln A aus irgendwelchen Gründen von vielen Molekülen B umgeben ist, dann können durch Summierung aller schwachen Kräfte doch Energien gewonnen werden, die zum Zusammenhalt der Verbindung ausreichen.



Voraussetzung hierfür ist aber, daß die räumlichen Verhältnisse so günstig liegen, daß eine solche umhüllende Anordnung möglich wird. Solche Verbindungen bezeichnet man als Einschlußverbindungen. Das Charakteristikum einer Einschlußverbindung ist, daß ein Minimum an tatsächlichen Bindungskräften durch ein Maximum an räumlichem Einpassen ersetzt wird. Die Moleküle B kön-

nen entweder Einzelmoleküle in einem Kristallgitter sein (Gitter-Einschlußverbindung) oder Bestandteile einer größeren, umhüllenden Ringmolekeln (Molekeln-Einschlußverbindung).

Wie im vorigen Bericht<sup>1)</sup>, kann außerdem nach der Form des Hohlraums (Kanal, Käfig und Schicht) unterteilt werden.

### Harnstoff- und Thioharnstoff-Einschlußverbindungen

Die detaillierte röntgenographische Untersuchung hat neue Aufschlüsse über den Feinbau dieser Verbindungen ergeben. Wenn man die Kristallstruktur des gewöhnlichen tetragonalen Harnstoffs<sup>2, 3)</sup> mit der der Einschlußverbindung vergleicht<sup>4)</sup> (Bild 1 und 2), so zeigt es sich, daß schon Harnstoff selbst eine recht „lockere“ Struktur besitzt, die allerdings durch Wasserstoff-Brücken stabilisiert ist. In der Einschlußverbindung ist aber sowohl die bessere Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoff-Brücken als auch die Möglichkeit zur dichten Packung gegeben. Die Bildung der Addukte ist daher begünstigt. Der Abstand C=O in der Carbonyl-Gruppe des tetragonalen Harnstoffs beträgt 1,26 Å, im hexagonalen Harnstoff steigt er auf 1,28 Å, da der Sauerstoff am gegenüberliegenden Proton anteilig

<sup>1)</sup> F. Cramer, diese Ztschr. 64, 437 [1952].

<sup>2)</sup> P. Vaughan u. J. Donohue, Acta crystallogr. 5, 570 [1952].

<sup>3)</sup> R. W. G. Wyckoff u. R. B. Corey, Z. Kristallogr. 89, 102 [1934].

<sup>4)</sup> A. E. Smith, Acta crystallogr. 5, 224 [1952].