

Klaus Weinges, Hans-Dieter Marx und Klaus Göritz

Zur Kenntnis der Proanthocyanidine, XV¹⁾

Die Rotationsbehinderung an der C(sp²)—C(sp³)-Bindung der 4-arylsubstituierten Polymethoxyflavane

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 3. März 1970)



Als Modellsbstanzten für die natürlichen C₃₀H₂₆O₁₂-Procyanidine **1** werden die 4-aryl-substituierten Polymethoxyflavane **2** und **3** hergestellt. Durch die Temperaturabhängigkeit ihrer NMR-Spektren wird bewiesen, daß für die Rotationsbehinderung an der C(sp²)—C(sp³)-Bindung des am C-Atom 4 stehenden Ringes C notwendig sind: 1. zwei Substituenten in *ortho*-Position des angegliederten Kerns C und 2. ein Substituent an C-3 oder C-5 der Flavonoid-Einheit. Beide Bedingungen sind bei den natürlichen Procyanidinen **1** erfüllt, so daß durch die große „untere“ Molekülhälfte Konformationsisomere von **1** in der Natur auftreten können.

Contributions to the Proanthocyanidins, XV¹⁾

Rotational Hindrance at the C(sp²)—C(sp³) Linkage of the 4-Aryl-substituted Polymethoxyflavans

The 4-aryl-substituted polymethoxyflavans **2** and **3** are prepared as model substances for the natural C₃₀H₂₆O₁₂-procyanidins **1**. It is shown on the basis of the temperature dependence of the n. m. r. spectra that for the rotational hindrance at the C(sp²)—C(sp³) linkage of the ring C (attached at C-atom 4): 1. two substituents in the *ortho*-position of the joined nuclei C and 2. a substituent at C-3 or C-5 of the flavonoid unit are necessary. Both conditions are fulfilled by the natural procyanidins **1**, so that, as a result of the large “lower“ half of the molecule, conformational isomers of **1** may be found in nature.



Während die Trennung von Konformationsisomeren (Atropisomere) an der C(sp²)—C(sp²)-Bindung von Biphenyl-Derivaten lange bekannt ist, berichteten *Siddal* und *Stewart*²⁾ 1969 erstmalig über die Isolierung eines C(sp²)—C(sp³)-Konformationsisomeren beim 9-[2-Methyl-naphthyl-(1)]-fluoren. Rotationsbehinderung beobachtete man auch an der C(sp²)—C(sp³)-Bindung von Toluol-Derivaten³⁾, vor allem dann, wenn in den *ortho*-Stellungen große Substituenten stehen. Uns interessieren diese Ergebnisse im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über die dimeren

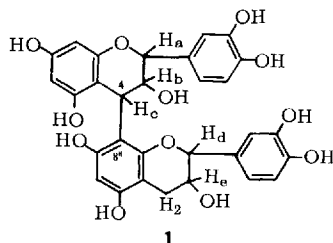
¹⁾ XIV. Mitteil.: K. Weinges, H. Gorissen und R. Lontie, Ann. Physiol. vég., im Druck (1970).

²⁾ T. H. Siddal, III und W. E. Stewart, J. org. Chemistry **34**, 233 (1969).

³⁾ A. Mannschreck und L. Ernst, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 5939. Dort weitere Literaturangaben.

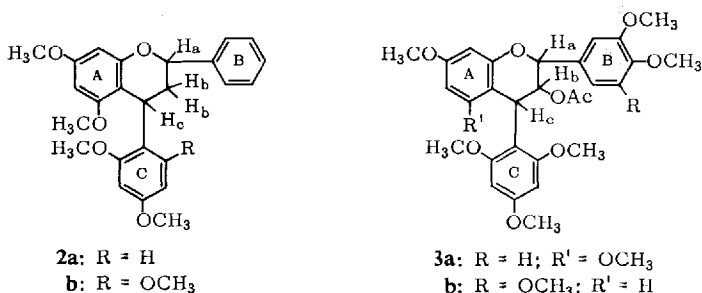
Procyanidine⁴⁾ **1**, bei denen die freie Drehbarkeit um die C-4—C-8''-Bindung der beiden Flavonoid-Einheiten aufgehoben ist und damit das Auftreten von Konformationsisomeren in der Natur ermöglicht.

Aus den Schoten der Glycinie (*Wistaria sinensis*) isolierten wir zwei Procyanidine **1** als kristalline Decaacetate⁵⁾, deren R_F -Werte und Massenspektren übereinstimmen, die aber verschiedene Schmelzpunkte (171 und 231°) und spezif. Drehwerte zeigen. Das eine Produkt (Schmp. 171°) ist identisch mit dem Decaacetyl-procyanidin B 4, das wir aus vielen anderen Früchten isolieren konnten⁴⁾. Aus den Kopplungskonstanten für die aliphatischen Protonen H_a — H_e des Decaacetyl-procyanidins mit dem Schmp. 231° läßt sich entnehmen, daß die Konfigurationen der fünf Chiralitätszentren mit denen des Decaacetyl-procyanidins B 4 übereinstimmen müssen. Die NMR-Spektren der beiden Isomeren unterscheiden sich in dem Bereich der aromatischen



Protonen und in dem der aliphatischen Acetylprotonen. Die gleiche Konfiguration der Chiralitätszentren und die übereinstimmenden Massenspektren der beiden Decaacetyl-procyanidine lassen vermuten, daß es sich um Konformationsisomere handelt. Die experimentellen Untersuchungen sind jedoch noch nicht abgeschlossen.

Um Aussagen über die Rotationsbehinderung der dimeren Procyanidine **1** machen zu können, begannen wir vor einiger Zeit⁶⁾, 4-arylstudierte Flavane **2** und Flavane-(3) **3** herzustellen. Die Synthese gelingt auf zwei Wegen: Entweder kondensiert man 4-Hydroxy-flavane in saurer Lösung mit Phenolen⁷⁻⁹⁾ oder setzt Flavane-(4)



4) K. Weinges, W. Kaltenhäuser, H.-D. Marx, E. Nader, F. Nader, J. Perner und D. Seiler, Liebigs Ann. Chem. **711**, 184 (1968).

5) K. Weinges, K. Göritz und F. Nader, Liebigs Ann. Chem. **715**, 164 (1968).

6) S. I. c. ⁴⁾, Anmerkung 16b).

7) B. R. Brown, W. Cummings und J. Newbould, J. chem. Soc. [London] **1961**, 3677.

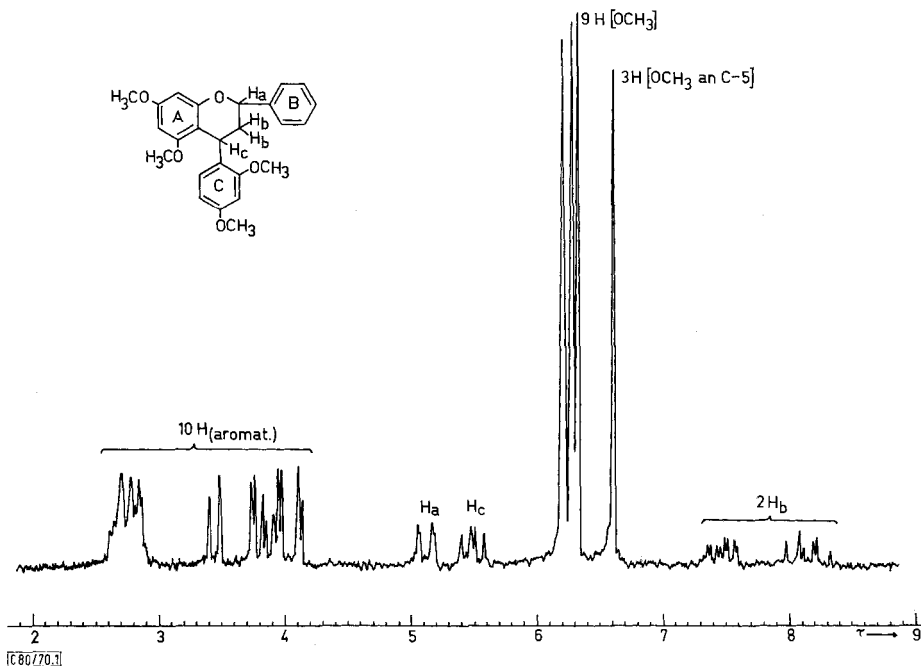
8) T. A. Geissman und N. N. Yoshimura, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 2669.

9) L. Jurd und R. Lundin, Tetrahedron [London] **24**, 2653 (1968).

mit Aryl-Grignard-Verbindungen um, wobei man zunächst 4-arylsubstituierte Flavene erhält, die zu den entsprechenden Flavanen katalytisch hydriert werden. Wir haben je nach Ausbeuten den einen oder anderen Syntheseweg eingeschlagen (s. exp. Teil).

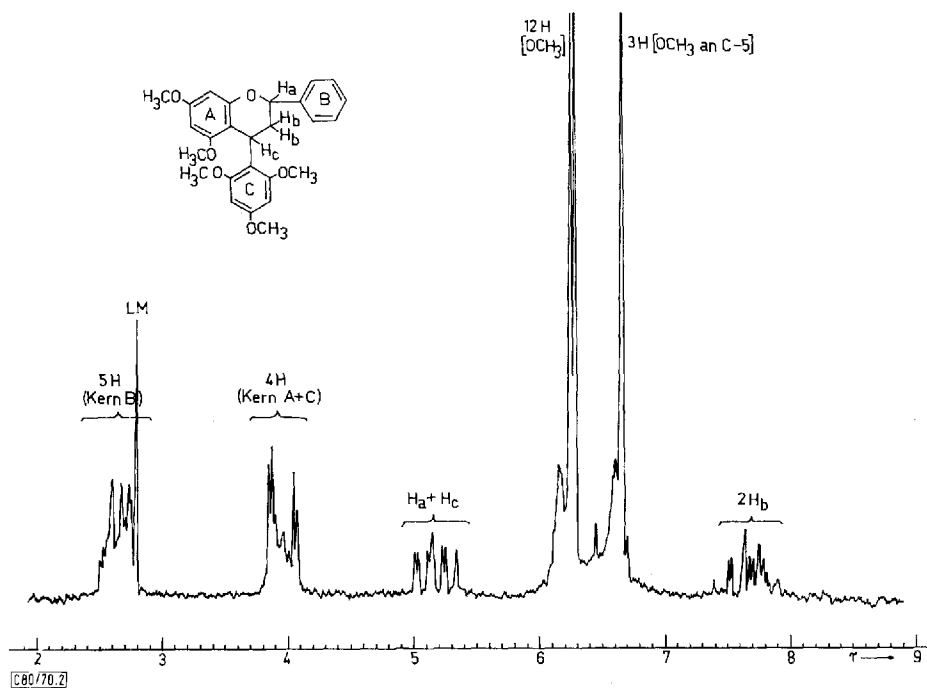
Da sich die Rotationsbehinderung an der C-4-Achse der Substanzen **2** und **3** durch Temperaturabhängigkeit der NMR-Spektren bemerkbar machen sollte, wurden die NMR-Spektren bei verschiedenen Temperaturen gemessen.

2a (Abbild. 1) zeigt keine Temperaturabhängigkeit zwischen -30 und $+50^\circ$, d. h. eine Rotationsbehinderung des Rings C ist in diesem Temperaturbereich nicht feststellbar. Die Zuordnung der Protonen ist in dem Spektrum (Abbild. 1) angegeben. Das Signal der Methoxygruppe an C-5 ist zu höherer Feldstärke hin verschoben, da sie in den Einflußbereich des aromatischen Kerns C gerät (s. S. 2340).

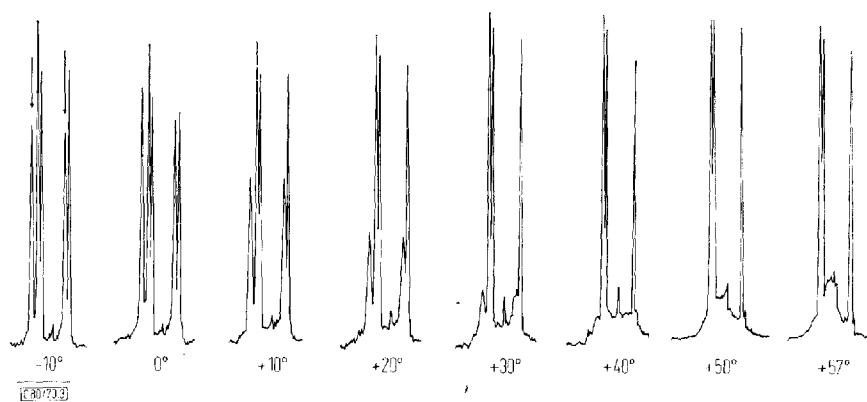


Abbild. 1. NMR-Spektrum von **2a** (100 MHz; in CDCl_3)

Im NMR-Spektrum von **2b** (Abbild. 2), das eine weitere Methoxygruppe in *ortho*-Stellung des Ringes C enthält, treten von den insgesamt fünf Methoxygruppen nur drei als scharfe Signale auf. Die beiden restlichen Methoxyle absorbieren unscharf im mittleren Methoxybereich. Abbild. 3 zeigt die Kernresonanzspektren der Methoxyprotonen von **2b** in einem Temperaturbereich von -10 bis $+57^\circ$. Bei -10° und auch noch bei 0° erscheint für jeden Methoxylsubstituenten gesondert ein scharfes Signal, von denen die der beiden *ortho*-ständigen Methoxygruppen (s. Pfeile) mit zunehmender Temperatur breiter werden. Mit steigender Energiezufuhr wird die Rotation um die Bindungsachse des Kerns C beschleunigt, bis die Signale bei etwa 40° zusammenfallen.



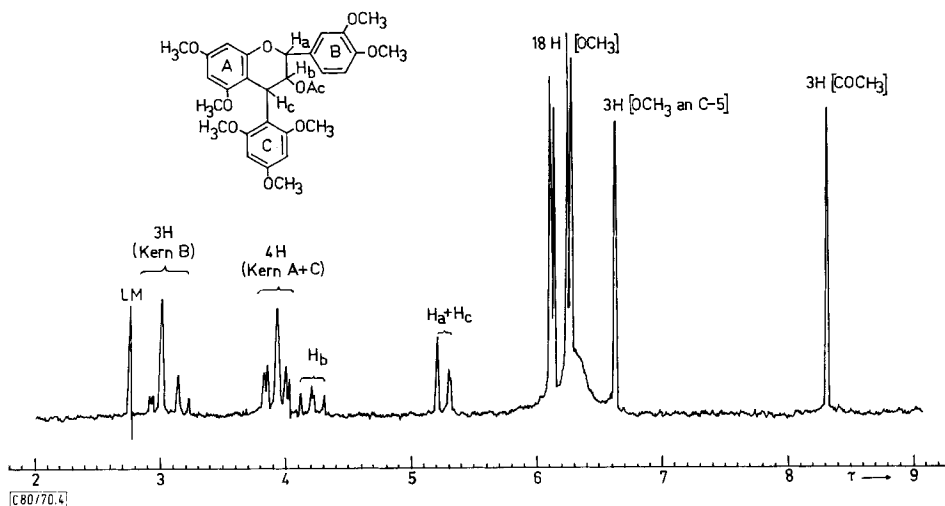
Abbild. 2. NMR-Spektrum von **2b** (100 MHz; aufgenommen in CDCl_3)



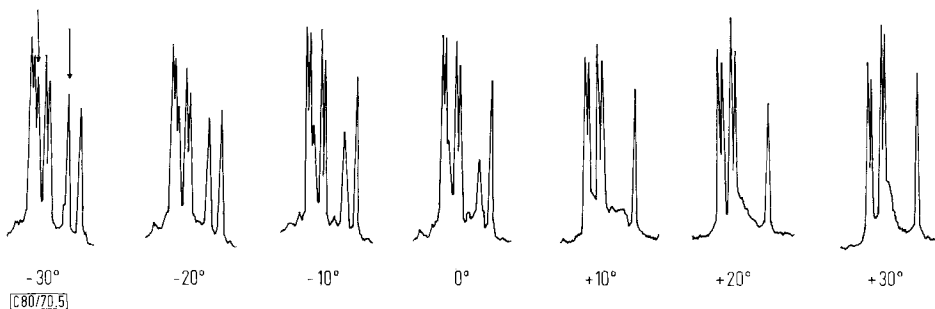
Abbild. 3. NMR-Spektren des Methoxybereichs von **2b** bei verschiedenen Temperaturen (100 MHz; aufgenommen in CDCl_3)

Den von uns isolierten natürlichen Procyanidinen **1** kommt die Substanz **3a** in ihrer Konstitution am nächsten, deren Temperaturabhängigkeit schon von *Jurd* und *Lundin*⁹⁾ erwähnt wurde. Im NMR-Spektrum von **3a** (Abbild. 4) treten die aliphatischen Protonen an den C-Atomen 2 und 4 bei $\tau = 5.2\text{--}5.4$ ppm als übereinanderliegende Dubletts auf. Sie koppeln mit dem Proton an C-3, dessen Signal wegen seiner

Nachbarschaft zur Acetoxygruppe zu niedrigerer Feldstärke hin verschoben ist ($\tau = 4.2$ ppm) und dementsprechend als Triplett vorliegt. Die Phloroglucinprotonen ($\tau = 3.85\text{--}4.02$ ppm) der Kerne A und C zeigen das gleiche Bild, wie es schon von vielen Beispielen her bekannt ist¹⁰⁾.



Abbild. 4. NMR-Spektrum von **3a** (100 MHz; aufgenommen in CDCl_3)



Abbild. 5. NMR-Spektren des Methoxybereichs von **3a** bei verschiedenen Temperaturen (100 MHz; aufgenommen in CDCl_3)

Besonders auffallend ist wiederum eine breite Bande im Bereich der Methoxyprotonen, herrührend von zwei Methoxygruppen. Während die Protonen der restlichen fünf Methoxyle über den ganzen Temperaturbereich als scharfe Signale erscheinen (Abbild. 5, C-5-Methoxyl ist wieder nach höheren τ -Werten verschoben), läßt sich die Bande erst bei Temperaturen $< -10^\circ$ in Singulets auflösen. Bei Betrachtungen der möglichen Konformationsisomeren von **3a** am Kalottenmodell fällt auf, daß jeweils ein *ortho*-Substituent des Kerns C im Einflußbereich des aromatischen Kerns A

¹⁰⁾ K. Weinges, Y. Naya und F. Toribio, Chem. Ber. **96**, 2870 (1963).

liegt. Im „eingefrorenen“ Molekül (-30°) absorbieren die Protonen dieses Substituenten bei einer höheren Feldstärke, während die Protonen der unbeeinflussten Methoxygruppe bei niedrigerer Feldstärke erscheinen.

Bei dem aus natürlichem Robidanolon zugänglichen Flavanol-Derivat **3b**, bei dem die Methoxygruppe an C-5 fehlt, ist ebenso eine Temperaturabhängigkeit zu beobachten. Die Methoxygruppen am Kern B haben keinen Einfluß auf unsere Untersuchungen. Bei **3b** muß die Acetoxygruppe an C-3 für die Rotationsbehinderung des Kerns C verantwortlich sein. Bei etwa $+30^\circ$ gehen auch hier die Peaks zweier Methoxygruppen in eine breite Bande über. Die in den Spektren von **2a** und **b** sowie **3a** (Abbild. 1, 2 und 4) nach höheren Feldstärken verschobene Methoxybande tritt in dem NMR-Spektrum von **3b** nicht auf, d. h. dieser Peak muß der Methoxygruppe an C-5 zugeordnet werden.

Die erhaltenen NMR-spektroskopischen Ergebnisse der vier Substanzen **2a, b** und **3a, b** ergeben die folgenden Voraussetzungen für die Rotationsbehinderung der 4-arylsubstituierten Polymethoxyflavane: 1. mindestens ein Substituent mit ausreichender Raumerfüllung an den C-Atomen 3 oder 5 der Flavonoid-Einheit. 2. Substituenten an den beiden *ortho*-Positionen des angegliederten Rings C. Die natürlichen $C_{30}H_{26}O_{12}$ -Procyanidine (Gruppe B)⁴⁾ **1** erfüllen beide Bedingungen; die Rotation der großen unsymmetrischen „unteren“ Molekülhälfte ist so stark behindert, daß bei Raumtemperatur stabile Konformationsisomere auftreten können.

Wir danken den Herren Dr. J. C. Jochims und Dr. G. Schilling, Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, für die 100-MHz-NMR-Spektren. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Bereitstellung von Sachmitteln.

Beschreibung der Versuche

Isomere Decaacetyl-procyanidine (Acetate von 1) aus den Schoten der Glycinie (Wistaria sinensis): Die Trennung des äthanolischen Extraktes der Glycinien-Schoten wurde von uns schon beschrieben⁵⁾. Die acetylierte Fraktion der Procyanidine enthält 3 Produkte, die an einer Kieselsäure/Celite-Säule mit Benzol/Aceton (8 : 2) getrennt werden.

Die erste Fraktion enthält ein bekanntes *Nonaacetyl-procyanidin*⁵⁾ (Schmp. $166-167^\circ$) mit dem R_F -Wert 0.36 (Benzol/Aceton 8 : 2; DC-Fertigplatten der Fa. Merck, Darmstadt).

Die zweite Fraktion enthält zwei isomere *Decaacetyl-procyanidine* (Schmp. 171 und 231°) mit den Summenformeln $C_{50}H_{46}O_{22}$, die den gleichen R_F -Wert von 0.32 zeigen. Säulenchromatographisch lassen sich die beiden Acetate, auch bei Verwendung anderer Laufmittel, nicht trennen. Man erhält sie nur durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol rein. Das Decaacetyl-procyanidin mit dem Schmp. 231° ist in Äthanol schwerer löslich als das mit dem Schmp. 171° .

Decaacetyl-procyanidin mit dem Schmp. 171° : Kristalle aus Äthanol. Alle physikalischen Konstanten erwiesen sich mit denen des aus anderen Pflanzen isolierten Decaacetyl-procyanidins B ⁴⁾ als identisch.

Decaacetyl-procyanidin mit dem Schmp. 231° : Kristalle aus Äthanol. $[\alpha]_{578}^{20}$; -140.2° ; $[\alpha]_{546}^{20}$; -160.6° ($c = 2$ in absol. Aceton).

$C_{50}H_{46}O_{22}$ (998.8) Ber. C 60.10 H 4.66 10 COCH₃ 43.00
Gef. C 59.70 H 4.70 COCH₃ 43.77

Das Mol.-Gew. des Diacetyl-octamethyläthers wurde massenspektrometrisch zu 774 bestimmt, was dem Mol.-Gew. von 998 für das Decaacetat entspricht.

Die chemischen Verschiebungen und die Spin-Spin-Kopplungskonstanten der aliphatischen Protonen H_a – H_e (s. Formel **1**) sind bei den beiden Acetaten identisch: H_a τ = 5.2 (d), $J_{a,b}$ = 9.5 Hz; H_b 4.25 (t), $J_{b,c}$ 9.5; H_c 5.45 (d); H_d 5.00 (d), $J_{d,e}$ 1; H_e 4.80 ppm (m).

Modellsubstanzen

5.7-Dimethoxy-4-[2.4-dimethoxy-phenyl]-flavan (2a): In 40 ccm Eisessig werden 350 mg PtO_2 vorhydriert; man gibt 500 mg *5.7-Dimethoxy-4-[2.4-dimethoxy-phenyl]-flaven-(3)*⁴⁾ zu und hydriert ca. 30 Min. bei Raumtemp. (ca. 1.5fache H_2 -Aufnahme). Das Platin wird abfiltriert, der Eisessig i. Vak. vollständig abgedampft und der Rückstand über Kieselsäure/Celite (5 : 1) mit Benzol/Cyclohexan (98 : 2) säulenchromatographisch fraktioniert. Fraktionen 1 und 2 werden verworfen, 3 liefert aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 124–125°. Ausb. 40%.

$C_{25}H_{26}O_5$ (406.4) Ber. C 73.86 H 6.45 4 OCH₃ 30.54

Gef. C 73.69 H 6.32 OCH₃ 30.66 Mol.-Gew. 406 (massenspektrometr.)

5.7-Dimethoxy-4-[2.4.6-trimethoxy-phenyl]-flavan (2b): Wie vorstehend aus *5.7-Dimethoxy-4-[2.4.6-trimethoxy-phenyl]-flaven-(3)*⁴⁾. Nach dem Abfiltrieren des Platins wird der Eisessig abdestilliert und der Rückstand in wenig heißem Äthanol gelöst. Nach viertägigem Stehenlassen scheiden sich Kristalle ab, die aus zwei Hauptprodukten bestehen. Chromatographie in Benzol/Cyclohexan (98 : 2) an einer Kieselsäure/Celite-Säule liefert 3 Fraktionen. Die erste und zweite werden verworfen, Fraktion 3 wird eingedampft und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 143–144°. Ausb. 15%.

$C_{26}H_{28}O_6$ (436.4) Ber. C 71.54 H 6.47 5 OCH₃ 35.55

Gef. C 71.39 H 6.36 OCH₃ 35.77 Mol.-Gew. 436 (massenspektrometr.)

5.7.3'.4'-Tetramethoxy-3-acetoxy-4-[2.4.6-trimethoxy-phenyl]-flavan (3a): Die Grignard-Verbindung aus 2 g *Monobromphloroglucin-trimethyläther* wird mit 1.7 g *5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flavanolon*¹¹⁾ (Tetramethyl-taxifolin) umgesetzt. Das zunächst entstehende Flavandiolderivat wird nicht isoliert. Nach der Hydrolyse mit wenig Wasser wird das ausgefallene Magnesiumsalz abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Den Rückstand hydriert man in 20 ccm Essigester/5 ccm Äthanol mit Pd. In 6 Stdn. werden 60 ccm Wasserstoff aufgenommen (53%). Danach filtriert man vom Katalysator ab, dampft das Filtrat ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselsäure/Celite (5 : 1) mit Chloroform/Essigester (9 : 1). Die Hauptfraktion enthält den Alkohol von **3a** (H statt Ac). Kristalle aus Äthanol vom Schmp. 204–205°. Ausb. 5%.

$C_{28}H_{32}O_9$ (512.5) Ber. C 65.68 H 6.30 7 OCH₃ 42.34 Gef. C 65.63 H 6.38 OCH₃ 42.05

Das Produkt wird mit absol. Pyridin/Acetanhydrid bei Raumtemp. zu **3a** acetyliert. Farblose Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 165°. Ausb. quantitativ.

$C_{30}H_{34}O_{10}$ (554.6) Ber. C 65.04 H 6.19 7 OCH₃ 39.21 1 COCH₃ 7.75

Gef. C 64.98 H 6.27 OCH₃ 39.30 COCH₃ 7.66

Mol.-Gew. 554 (massenspektrometr.)

7.3'.4'.5'-Tetramethoxy-3-acetoxy-4-[2.4.6-trimethoxy-phenyl]-flavan (3b): 1 g *7.3'.4'.5'-Tetramethoxy-flavandiold-(3.4)*¹²⁾ (Tetramethyl-robidandiol) und 2 g *Phloroglucin* werden in 80 ccm reinem Dioxan (Uvasol, Merck) und 150 ccm 0.5 n HCl 2 Tage gerührt, anschließend

¹¹⁾ K. Weinges, Liebigs Ann. Chem. **627**, 229 (1959).

¹²⁾ D. G. Roux und K. Freudenberg, Liebigs Ann. Chem. **613**, 56 (1958).

mit einer gesättigten *Natriumcarbonat*-Lösung neutralisiert und mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Äthers wird mit *Dimethylsulfat* und 50proz. *Kaliumhydroxid*-Lösung methyliert, das Methylierungsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers erhält man ein Öl, das aus Phloroglucin-trimethyläther, einem Hauptprodukt und drei Nebenprodukten besteht. Die säulenchromatographische Trennung des Gemisches an Kieselsäure/Celite (5 : 1) mit Benzol/Essigester (7 : 3) ergibt als zweite Fraktion das Hauptprodukt **3b**. Die Fraktion wird eingedampft und mit absol. *Pyridin*/*Acetanhydrid* bei Raumtemp. acetyliert. Man erhält ein chromatographisch reines, amorphes Pulver. Ausb. ca. 5%.

$C_{30}H_{34}O_{10}$ (554.6) Ber. C 65.04 H 6.19 7 OCH₃ 39.21
Gef. C 64.49 H 6.24 OCH₃ 39.12
Mol.-Gew. 554 (massenspektrometr.)

[80/70]