

Klaus Weinges, Johannes Perner und Hans-Dieter Marx

Zur Kenntnis der Proanthocyanidine, XVI¹⁾

Synthese des Octamethyl-diacetyl-procyanidins B 3²⁾

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 18. März 1970)



Aus (2*R*:3*R*)-(+)-3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flanon (**1**) ((+)-Taxifolin) und (2*R*:3*S*)-(+)-3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flanon (**3**) ((+)-Catechin) wird das Octa-*O*-methyl-di-*O*-acetyl-procyanidin B 3 **11** synthetisiert. IR-, NMR- und Massenspektren stimmen mit denen des entsprechenden Derivats des natürlichen Procyanidins B 3 überein.

Contributions to the Proanthocyanidins, XVI¹⁾

Synthesis of the Octamethyldiacetyl Procyanidin B 3²⁾

The octa-*O*-methyl-di-*O*-acetyl procyanidin B 3 **11** is synthesized from (2*R*:3*R*)-(+)-3.5.7.3'.4'-pentahydroxyflavanone (**1**) ((+)-Taxifolin) and (2*R*:3*S*)-(+)-3.5.7.3'.4'-pentahydroxyflavan (**3**) ((+)-Catechin). The i. r., n. m. r., and mass spectra are identical with those of the corresponding derivative of the natural procyanidin B 3.



Die Procyanidine mit der Summenformel C₃₀H₂₆O₁₂ (Gruppe B)³⁾ kommen in den meisten Früchten vor und sind für gewisse Qualitätseigenschaften der Fruchtsäfte verantwortlich⁴⁾. Ihre Konstitution³⁾ und Konfiguration⁵⁾ wurden durch die Massen- und NMR-Spektren der Deca-*O*-acetyl- und Octa-*O*-methyl-di-*O*-acetyl-Derivate aufgeklärt. Sie besitzen 5 Chiralitätszentren und können deshalb in 32 optisch aktiven und 16 racemischen Formen vorkommen. Vier optisch aktive Isomere haben wir isoliert und mit B 1–B 4 bezeichnet^{3,5)}.

Die Synthese der als Modellverbindungen hergestellten 4-arylsubstituierten Polymethoxy-flavane¹⁾ wurde auf die des Octa-*O*-methyl-di-*O*-acetyl-procyanidins **11** übertragen. Als Ausgangsverbindungen dienten natürliches (2*R*:3*R*)-(+)-3.5.7.3'.4'-Pentahydroxy-flanon (**1**) ((+)-Taxifolin)⁶⁾ und (2*R*:3*S*)-(+)-3.5.7.3'.4'-Penta-

1) XV. Mitteil.: K. Weinges, H.-D. Marx und K. Göritz, Chem. Ber. **103**, 2336 (1970), vorstehend.

2) Vorläufige Mitteil.: K. Weinges und J. Perner, Chem. Commun. **1967**, 351.

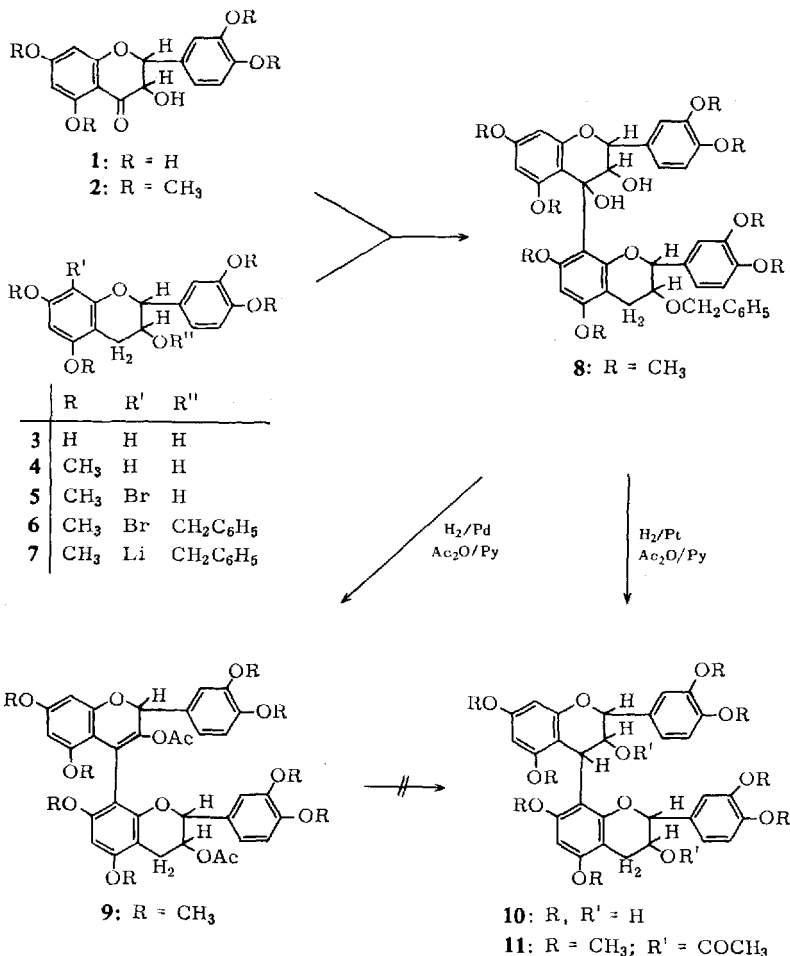
3) K. Weinges, W. Kaltenhäuser, H.-D. Marx, E. Nader, F. Nader, J. Perner und D. Seiler, Liebigs Ann. Chem. **711**, 184 (1968).

4) K. Weinges, R. Wild und W. Kaltenhäuser, Z. Lebensmittel-Unters. u. -Forsch. **140**, 129 (1969).

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

6) K. Weinges, Liebigs Ann. Chem. **615**, 203 (1958).

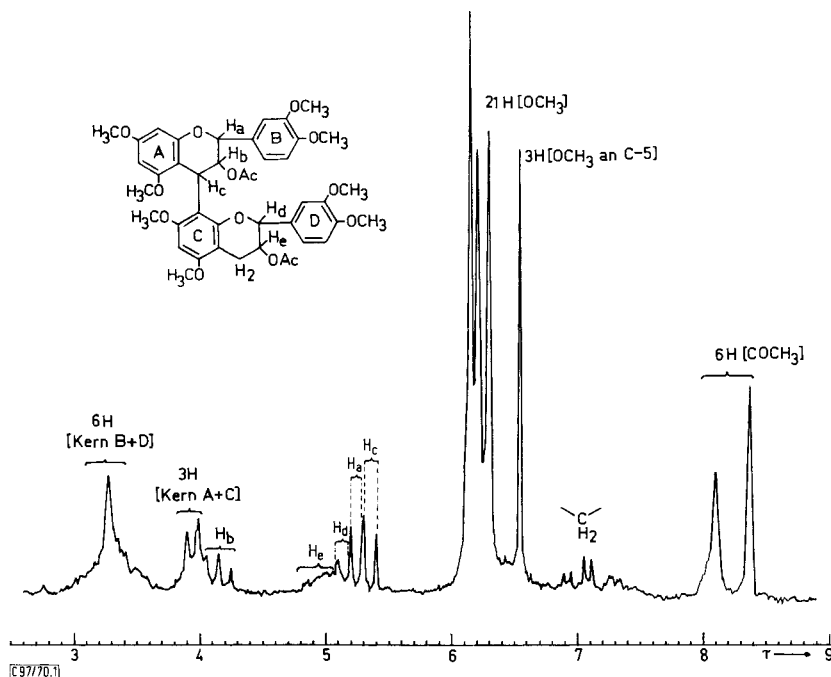
hydroxy-flavan (3) ((+)-Catechin)⁷⁾. Durch die gegebenen Konfigurationen von 1 und 3 konnte nur das Procyanidin B 3 entstehen, dessen Konfiguration in den beiden Flavonoid-Einheiten der des (+)-Catechins entspricht. (+)-Taxifolin (1) wurde methyliert⁸⁾ und das erhaltene Tetramethyl-Derivat 2 mit 8-Lithio-5.7.3'.4'-tetramethyl-3-benzyl-(+)-catechin (7) kondensiert. 7 wurde aus 8-Brom-tetra-O-methyl-catechin (5) nach Benzilyerung der sekundären Hydroxylgruppe an C-3 zu 6 mit *n*-Butyllithium hergestellt. Das Kondensationsprodukt 8 wurde nicht isoliert,



⁷⁾ Die beiden Naturprodukte 1 und 3 besitzen die gleiche absolute Konfiguration, obwohl die Konfigurationsbezeichnung nach dem *RS*-System an den C-Atomen 3 verschieden ist. Da die Carbonylgruppe an C-4 in 1 nach der Sequenzregel Priorität vor der Benzyläthergruppierung an C-2 besitzt, hat (+)-Taxifolin an C-3 *R*-Konfiguration. Dagegen hat in 3 C-4 keine Priorität mehr, so daß man beim (+)-Catechin eine *S*-Konfiguration des C-3 erhält.

⁸⁾ K. Weinges, Liebigs Ann. Chem. **627**, 229 (1959).

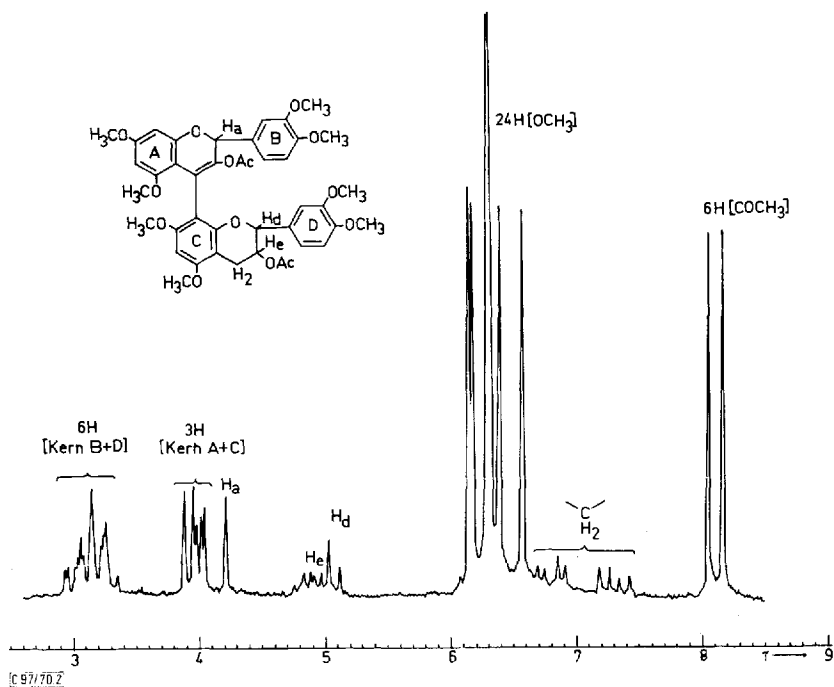
sondern sofort hydriert (Pt) und anschließend acetyliert, wobei das Octa-*O*-methyl-di-*O*-acetyl-procyanidin B 3 **11** in 5proz. Ausbeute entsteht. Das 100-MHz-NMR-Spektrum von **11** (Abbild. 1) stimmt mit dem entsprechenden Derivat des natürlichen Procyanidins B 3 überein.



Abbild. 1. NMR-Spektrum von synthetischem und natürlichem **11**
(100 MHz; in CDCl_3)

Hydriert man **8** dagegen mit Palladium als Katalysator, so erhält man das Flaven **9**, welches durch Wasserabspaltung aus **8** und Acetylierung entsteht. Versuche, **9** katalytisch oder mit LiAlH_4 zu **11** zu hydrieren, schlugen fehl. Im NMR-Spektrum (Abbild. 2) von **9** ist das Singulett bei $\tau = 4.22$ ppm für das Proton H_a deutlich zu erkennen, übereinstimmend mit der chemischen Verschiebung ($\tau = 4.13$ ppm) des entsprechenden Protons des als Modellsubstanz hergestellten 5.7.3'.4'-Tetramethoxy-3-acetoxy-4-[2.4.6-trimethoxy-phenyl]-flavens (s. exp. Teil). Das H_a -Proton der hydrierten Substanz **11** (Abbild. 1) wird nach höherem Feld ($\tau = 5.24$ ppm) verschoben und spaltet zu einem Dublett ($J = 8.2$ Hz) auf, was die *trans*-Stellung der Protonen H_a und H_b bestätigt. Die Zuordnung der Protonen H_b — H_e wurde durch Entkopplung ermittelt und ist der Abbild. 1 zu entnehmen. Es ist auffallend, daß H_a in **9** die gleiche chemische Verschiebung wie H_b in **11** besitzt. Diese Verschiebung kann durch den Anisotropieeffekt erklärt werden. Die Temperaturabhängigkeit dieser Spektren wird zur Zeit von uns untersucht.

Führt man diese Synthese statt mit (+)-Catechin mit dem entsprechenden Derivat des (−)-Epicatechins aus, so sollte man zu dem Octa-*O*-methyl-di-*O*-acetyl-pro-



Abbild. 2. NMR-Spektrum von 9 (100 MHz; in CDCl_3)

cyanidin B 4 als Endprodukt kommen, das eine (+)-Catechin-/(-)-Epicatechin-Konfiguration besitzt. Die Tabelle zeigt die physikalischen Konstanten der (+)-Catechin- und (-)-Epicatechin-Derivate 4–6.

Physikalische Konstanten der dargestellten (+)-Catechin- und (-)-Epicatechin-Derivate 4–6

		-(+)-catechin		-(-)-epicatechin	
	Schmp.		$[\alpha]_{578}^{25}$ *)	Schmp.	$[\alpha]_{578}^{25}$ *)
Tetra- <i>O</i> -methyl-	4	143–144°	–13.6°	154–156°	–61.0°
8-Brom-tetra- <i>O</i> -methyl-	5	174°	–105.2°	175°	–82.1°
8-Brom-3- <i>O</i> -benzyl-tetra- <i>O</i> -methyl-	6	139–140°	–44.3°	117–118°	–117.5°

*) $c = 2$ in Chloroform.

Bisher ist es aber nicht gelungen, das Octa-*O*-methyl-di-*O*-acetyl-procyanidin B 4 rein zu erhalten. Die säulenchromatographischen Trennungen der Reaktionsprodukte führten immer zu amorphen Substanzgemischen, die nicht weiter zerlegt werden konnten. Im Dünnschichtchromatogramm und im Massenspektrum ($M^+ 774$) ist das Octamethyl-diacetyl-procyanidin B 4 nachweisbar.

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

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. — Die Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer gemessen. — Die Dünnschichtchromatogramme wurden mit Schwefelsäure/Formalin (9 : 1) besprüht und bei 120° entwickelt. — Für die säulenchromatographischen Trennungen setzten wir Kieselsäure (Mallinckrodt) und Celite (535) der Fa. C. Roth, Karlsruhe, ein. — Die Massenspektren wurden mit dem Gerät CEC 21—110, hochauflösend (Bell & Howell, Monrovia, Calif.), aufgenommen.

Ausgangsverbindungen

(2*R*:3*S*)-(–)-8-Brom-5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavanol-(3) (5) (8-Brom-5.7.3'.4'-tetra-*O*-methyl-(+)-catechin): Zur erkalteten Lösung von 5.0 g 5.7.3'.4'-Tetra-*O*-methyl-(+)-catechin (4), durch Methylierung des natürlichen (+)-Catechins hergestellt, in 150 ccm heißem Äthanol tropft man die ber. Menge einer 1 proz. Brom-Lösung in Eisessig und rührt bis zur Entfärbung. Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen und das ausgefallene Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 174°. $[\alpha]_{578}^{25}$: –105.2° ($c = 2$ in CHCl_3), Ausb. quantitativ.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrO}_6$ (425.3) Ber. C 53.67 H 4.98 Br 18.79 4 OCH₃ 29.16
Gef. C 53.45 H 4.98 Br 19.46 OCH₃ 29.07

(2*R*:3*R*)-(–)-8-Brom-5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavanol-(3) (5) (8-Brom-5.7.3'.4'-tetra-*O*-methyl-(–)-epicatechin): Wie vorstehend aus 5.7.3'.4'-Tetra-*O*-methyl-(–)-epicatechin. Nach fraktionierter Kristallisation aus sehr viel Äthanol farblose Prismen vom Schmp. 175° (Zers.), Ausb. ca. 60%, $[\alpha]_{578}^{25}$: –82.1° ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrO}_6$ (425.3) Ber. C 53.67 H 4.98 Br 18.79 4 OCH₃ 29.16
Gef. C 53.43 H 5.08 Br 18.76 OCH₃ 29.33

(2*R*:3*S*)-(–)-8-Brom-5.7.3'.4'-tetramethoxy-3-benzyloxy-flavan (6) (8-Brom-5.7.3'.4'-tetra-*O*-methyl-3-*O*-benzyl-(+)-catechin): Zur Lösung von 6.0 g (+)-Catechin-Derivat 5 in 70 ccm dest. Dimethylformamid gibt man 10 g frisch vorbereitetes Silberoxid und 11 g Benzyljodid und rührt 15 Stdn. bei Raumtemperatur. Man zentrifugiert, gießt die überstehende Lösung auf 2 l Wasser, dem eine Spatelspitze KCN zugefügt wurde, und schüttelt dreimal mit je 400 ccm Chloroform aus. Das abzentrifugierte Silberoxid wird ebenfalls dreimal mit wenig Chloroform gewaschen. Die vereinigten Chloroformauszüge werden fünfmal mit je 1 l Wasser gewaschen. Die Chloroformlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Äthanol. Farblose Nadeln vom Schmp. 139–140°, Ausb. 85%, $[\alpha]_{578}^{25}$: –44.3° ($c = 2$ in CHCl_3).

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{BrO}_6$ (515.4) Ber. C 60.63 H 5.28 Br 15.52 4 OCH₃ 24.10
Gef. C 60.68 H 5.23 Br 15.94 OCH₃ 24.14

(2*R*:3*R*)-(–)-8-Brom-5.7.3'.4'-tetramethoxy-3-benzyloxy-flavan (6) (8-Brom-5.7.3'.4'-tetra-*O*-methyl-3-*O*-benzyl-(–)-epicatechin): Wie vorstehend aus dem entsprechenden (–)-Epicatechin-Derivat 5. Die Reinigung des Produktes erfolgt an einer Kieselsäure/Celite-Säule (5 : 1) mit Benzol/Aceton (98 : 2) als Elutionsmittel. Als erste Fraktion erhält man reines 6. Feine Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 117–118°, Ausb. ca. 50%, $[\alpha]_{578}^{25}$: –117.5° ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{BrO}_6$ (515.4) Ber. C 60.63 H 5.28 Br 15.52 4 OCH₃ 24.10
Gef. C 60.50 H 5.39 Br 15.77 OCH₃ 24.16

Kondensationen

5.7.3'.4'-Tetramethoxy-3-acetoxy-4-[2.4.6-trimethoxy-phenyl]-flaven: In 30 ccm Tetrahydrofuran wird unter Reinststickstoff aus 1.0 g 2-Brom-1.3.5-trimethoxy-benzol und der äquimolaren Menge *n*-Butyllithium in Pentan der metallierte Phloroglucin-trimethyläther hergestellt. Zu der Lösung werden bei –70° 0.54 g 5.7.3'.4'-Tetra-*O*-methyl-(+)-taxifolin⁸ (2) gegeben. Man erwärmt auf Raumtemp. und rührt (Magnetrührer) 1/2 Stde. Dann wird in 300 ccm Eiswasser

hydrolysiert, mit 20 ccm verd. *Essigsäure* angesäuert, im Kühlschrank stehengelassen, mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das getrocknete Reaktionsgemisch wird mit 3 ccm absol. *Pyridin* und 3.5 ccm *Acetanhydrid* 15 Stdn. bei Raumtemp. acetyliert. Beim Eingießen in Eiswasser erhält man ein Öl, das in Chloroform gelöst wird. Der Rückstand der Chloroformlösung wird in 15 ccm *Acetanhydrid* mit 2 g wasserfreiem Natriumacetat ca. 10 Min. unter Rühren bis zum Sieden erhitzt, wobei eine zunehmend intensive Rotfärbung eintritt. Noch heiß wird auf 800 ccm Eiswasser gegossen und das ausgefallene Öl in Chloroform aufgenommen. Nach Neutralwaschen mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung wird die getrocknete (Na_2SO_4) Chloroformlösung eingedampft und der Rückstand an einer Kieselsäure/Celite-Säule (5 : 1) mit Chloroform/Essigester (9 : 1) getrennt. Nach dem nicht umgesetzten Phloroglucin-trimethyläther kommt als Hauptfraktion das Kondensationsprodukt. Kristalle aus Äthanol vom Schmp. 165–166°, Ausb. 20%.

$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$ (552.6) Ber. C 65.21 H 5.83 7 OCH_3 39.31 1 COCH_3 7.85
 Gef. C 65.12 H 5.83 OCH_3 38.98 COCH_3 8.07
 Mol.-Gew. 552 (massenspektrometr.)

NMR (CDCl_3): 3 H (aromatisch) $\tau = 2.85\text{--}3.27$ ppm (m); 2 H (Phloroglucinkern C) 3.85 (s); 2 H (Phloroglucinkern A) 3.88 (d) und 4.04 (d) ($J = 2.6$ Hz); 1 H (aliphatisch) 4.13 (s); 18 H (6 CH_3O) 6.16–6.36; 3 H (1 CH_3O) 6.68 (s); 3 H (1 CH_3CO) 8.31 (s).

(2*R*)-(+) -5.7.3'.4'-Tetramethoxy-3-acetoxy-4-[(2*R*:3*S*)-5.7.3'.4'-tetramethoxy-3-acetoxyflavanyl-(8)]-flaven-(3) (9): Zur Lösung von 3.09 g 8-Brom-5.7.3'.4'-tetra-O-methyl-3-O-benzyl-(+)-catechin (6) in 40 ccm absol. Tetrahydrofuran in einem Schlenk-Rohr tropft man unter Reinstickstoff bei -70° unter Rühren (Magnetrührer) eine äquimolare Menge von *n*-Butyllithium in Pentan, entfernt dann die Kühlung und bringt auf 20° . Nach erneutem Abkühlen auf -70° gibt man 1.08 g 5.7.3'.4'-Tetra-O-methyl-(+)-taxifolin (2) zu und läßt unter kräftigem Rühren auftauen. Dabei tritt Gelbfärbung ein. Nachdem man noch 15 Min. bei Raumtemp. gerührt hat, gießt man in ca. 800 ccm Wasser und neutralisiert mit verd. *Essigsäure*. Im Laufe einiger Stdn. scheidet sich beim Stehenlassen im Kühlschrank ein Öl ab. Man dekantiert das Wasser und löst das Öl in Chloroform. Die getrocknete (Na_2SO_4) Chloroformlösung wird eingedampft und der Rückstand in Essigester bei Raumtemp. mit Pd als Katalysator hydriert, bis keine Wasserstoff-Aufnahme mehr erfolgt. Die Lösung wird bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 7.5 ccm absol. *Acetanhydrid* und 6 ccm absol. *Pyridin* acetyliert. Nach 15 Stdn. bei Raumtemp. gießt man auf Eiswasser und knetet das ausgefallene Produkt so lange, bis es festgeworden ist. Die Mischung wird im Vakuumexsikkator getrocknet und an einer Kieselsäure/Celite-Säule (5 : 1) mit Chloroform/Essigester (9 : 1) getrennt. Nach geringen Verunreinigungen erhält man als zweite Fraktion reines 9. Farblose Prismen aus Äthanol vom Schmp. 189–190°. Ausb. 15%, $[\alpha]_{578}^{25} +46.7^\circ$ ($c = 2$ in symm. $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$).

$\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{O}_{14}$ (772.7) Ber. C 65.27 H 5.75 8 OCH_3 32.12 2 COCH_3 11.13
 Gef. C 65.04 H 5.78 OCH_3 32.05 COCH_3 11.07
 Mol.-Gew. 772 (massenspektrometr.)

5.7.3'.4'.5''.7''.3'''.4'''-Octa-O-methyl-3.3''-di-O-acetyl-procyanidin B 3 (11): Wie vorstehend aus 2 und 7. Die Hydrierung wird mit Pt als Katalysator ausgeführt. Amorphes Pulver aus Essigester/Petroläther. Ausb. ca. 5%.

$\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{O}_{14}$ (774.7) Ber. C 65.17 H 5.95 8 OCH_3 32.02 2 COCH_3 11.10
 Gef. C 64.94 H 5.83 OCH_3 31.74 COCH_3 10.98
 Mol.-Gew. 774 (massenspektrometr.)

Das Produkt ist identisch mit dem entsprechenden Derivat des natürlichen Procyanidins B3.