

PROCYANIDINO-(-)-EPICATECHIN,
EIN ZWEIARMIG VERKNÜPFTES, KONDENSIERTES PROANTHOCYANIDIN
AUS AESCULUS HIPPOCASTANUM

Walter Mayer, Ludwig Goll, Ernst Moritz von Arndt
und Albrecht Mannschreck

Organisch-chemisches Institut der Universität Heidelberg

(Received 22 November 1965)

Aus den unreifen, noch weißen Samenschalen (Testae) und aus der Spiegelrinde der Roßkastanie (*Aesculus hippocastanum*) läßt sich durch Extrahieren mit Aceton neben (-)-Epicatechin eine farblose Verbindung¹⁾ gewinnen, die eine grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion und mit Säuren eine intensive Rotfärbung gibt. Bei der Einwirkung von konzentrierter Salzsäure läßt sich unter anderem Cyanidin und beim Behandeln mit sehr verdünnter Salzsäure auch (-)-Epicatechin²⁾ chromatographisch nachweisen.

1) Die Verbindung wurde von uns erstmals 1959 isoliert; siehe die Zulassungsarbeit zum Staatsexamen für das Lehramt an Gymnasien, E. Eisenlohr, Heidelberg 1960.

2) Vergleiche hierzu W. Mayer und F. Merger, Liebigs Ann. Chem. 644, 66 (1961).

Die Verbindung kristallisiert aus Wasser und besitzt die Zusammensetzung³⁾ $C_{30}H_{24}O_{12} \cdot 2H_2O$. Sie färbt sich beim Erhitzen auf 300° rot, ohne jedoch zu schmelzen. Sie zeigt den R_f 0.14 bzw. 0.72 (Wasser bzw. n-Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:5, organische Phase; Schleicher & Schüll-Papier Nr. 2043 b mg1) und die spezifische Drehung $[\alpha]_{578}^{20} = +63.7^\circ$ ⁴⁾. Die Verbindung weist im IR-Spektrum keine Carbonylabsorption auf. Die Umsetzung mit Acetanhydrid/Pyridin liefert ein Nonaacetyl-derivat $C_{48}H_{42}O_{21}$ vom Schmp. $158-159^\circ$ und $[\alpha]_{578}^{24} = -94.0^\circ$. Die Methylierung mit Diazomethan führt zu einem Heptamethyläther $C_{37}H_{38}O_{12}$ mit $[\alpha]_{578}^{24} = +43.3^\circ$ und einem Octamethyläther $C_{38}H_{40}O_{12}$ mit $[\alpha]_{578}^{24} = +18.7^\circ$, die beide im IR-Spektrum keine Carbonylbande zeigen. Ihre Acetylierung ergibt einen Diacetyl-heptamethyläther $C_{41}H_{42}O_{14}$ vom Schmp. $186-187^\circ$ und $[\alpha]_{578}^{24} = +25.3^\circ$ bzw. einen Monoacetyl-octamethyläther $C_{40}H_{42}O_{13}$ vom Schmp. $143-145^\circ$ und $[\alpha]_{578}^{24} = -12.5^\circ$. Hepta- und Octamethyläther lassen sich mit Jodmethan und Silberoxid zu einem Nonamethyläther $C_{39}H_{42}O_{12}$ mit $[\alpha]_{578}^{24} = -27.4^\circ$ methylieren.

Die Verbindung ist somit ein kondensiertes Proanthocyanidin, das sich aus einem Procyanidin-Teil und einem (-)-Epicatechin-Teil zusammensetzt. Sie besitzt 7 phenolische und 2 aliphatische Hydroxylgruppen. Die restlichen 3 Sauerstoffe müssen, da eine Carbonylgruppe ausgeschlossen wurde, als Äther-Sauerstoffatome vorliegen.

3) Alle Verbindungen sind durch Analysen und osmometrische bzw. massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmungen belegt.

4) Alle Drehungen in Aceton, $c = 2$.

Die Protonenresonanz-Spektren des Diacetyl-heptamethyläthers (Abb.1), des Heptamethyläthers (Abb.2) und des Nonaacetyl-derivates zeigen außer den Signalen der Acetyl- bzw. Methoxylgruppen jeweils 9 aromatische sowie 6 weitere Protonen, deren τ -Werte in Tab.1 aufgeführt sind.

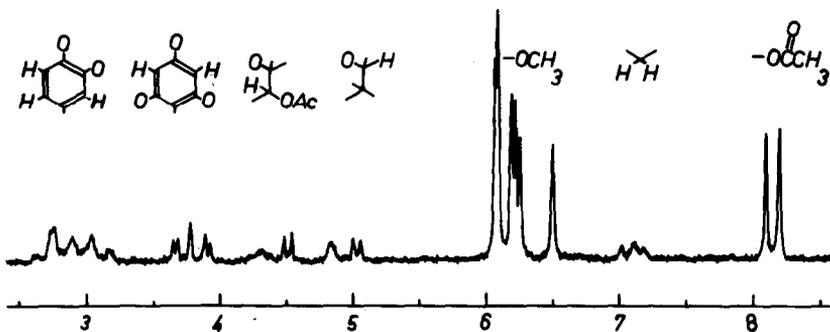


Abb.1. Diacetyl-heptamethyläther in CDCl_3 .

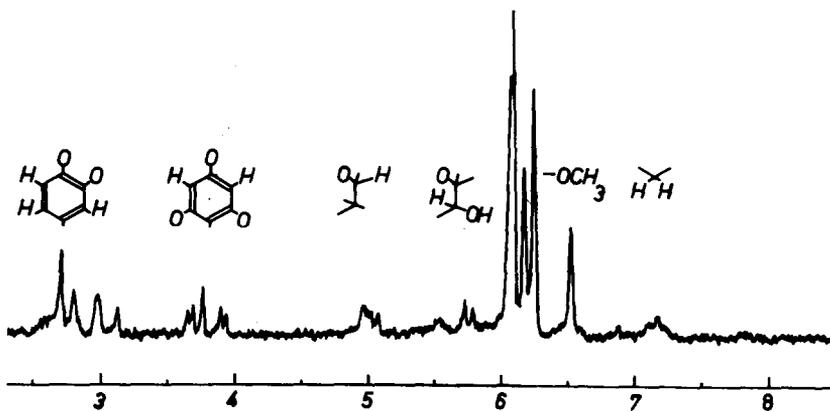


Abb.2. Heptamethyläther in CDCl_3 , nach Schütteln der Lösung mit D_2O .

Tab. 1. Protonenresonanz-Daten⁵⁾ (CDCl₃).

| | τ_a | τ_b | τ_c | τ_d | $\tau_{e,f}$ |
|---|--------------|--------------|----------|----------------------|--------------|
| Heptamethyläther, nach Schütteln der Lösung mit D ₂ O. | 5.78 d(3) | 4.9 bis 5.1 | | 5.5-5.7 m | ~7.2 m |
| Tetramethyläther- (-)-epicatechin | | | 5.1 s | 5.7-5.9 m | 7.13 d(3) |
| Diacetyl- heptamethyläther | 4.50 d(3) | 5.03 d(3) | 4.8 s | 4.2-4.4 m | ~7.1 m |
| Monoacetyl- tetramethyläther- (-)-epicatechin | | | 5.0 s | 4.54 t(4) d(1) | 7.06 d(4) |
| s = verbreitertes Singulett d(3) = Dublett (J = 3 Hz) t(4) = Triplett (J = 4 Hz) m = Multipllett | | | | | |

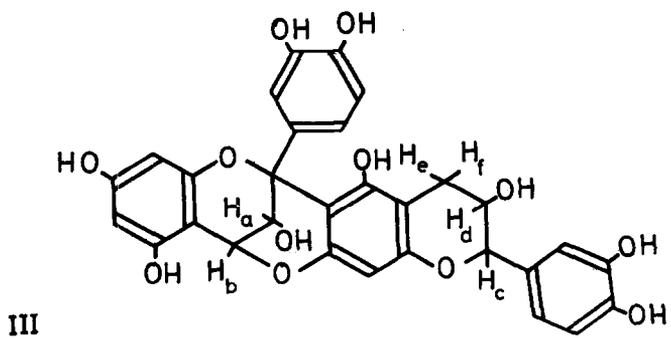
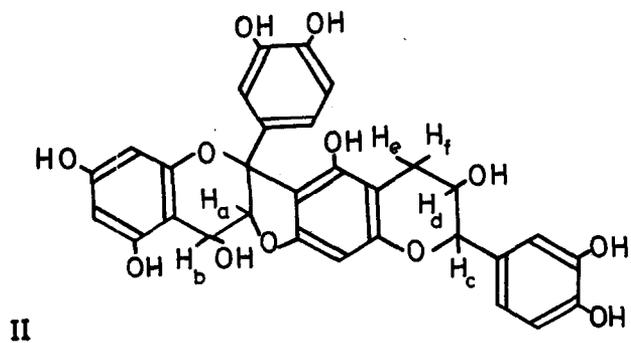
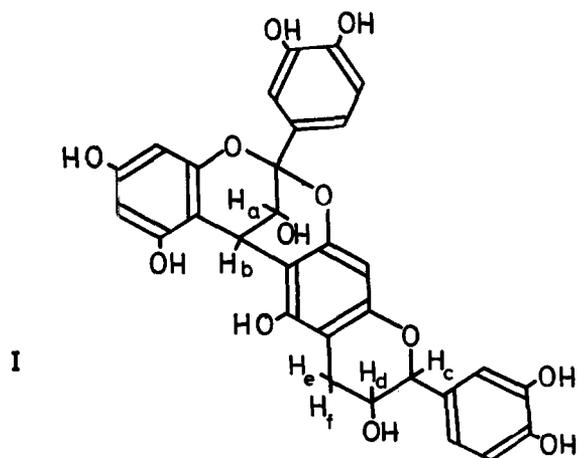
Von den aromatischen Wasserstoffatomen gehören 6 zu den Brenzcatechin- und 3 zu den Phloroglucin-Bausteinen des Moleküls. Die Verknüpfung des Procyanidin-Teils mit dem (-)-Epicatechin-Teil muß danach mit dem Verlust eines Phloroglucin-Protons und einer freien phenolischen Hydroxylgruppe verbunden sein. Bei einfacher Verknüpfung genügen dieser Forderung nur Diphenyläther, deren Procyanidin-Teil ein Flaven darstellt. Eine solche Struktur

5) Die Zuordnungen beziehen sich auf Struktur III. Sie ergeben sich aus den Spin-Kopplungen und aus den "Acetylierungs-Verschiebungen". Bei den Derivaten des (-)-Epicatechins beziehen sich τ_c , τ_d und $\tau_{e,f}$ auf die entsprechenden Wasserstoffatome am Heterocyclus.

kann jedoch ausgeschlossen werden, weil im Spektrum des Nonaacetylderivates die entsprechenden Resonanzen fehlen. 3.5.7.3'.4'-Pentaacetoxy-flaven-(2) zeigt nämlich bei $\tau = 6.42$ eine Methylengruppe und 3.5.7.3'.4'-Pentaacetoxy-flaven-(3) ein Vinylproton bei $\tau = 4.07^6)$. Dies stimmt auch mit den negativen Reaktionen auf eine olefinische Doppelbindung überein⁷⁾. Tab.1 zeigt darüber hinaus, daß der Übergang vom Heptamethyläther zu seiner Diacetylverbindung zwei Protonen nach niedrigerer Feldstärke verschiebt, wie es für $>\text{CHOH}$ -Gruppen zu erwarten ist⁸⁾. Eine Formulierung unserer Verbindung als Flaven würde jedoch nur eine solche Gruppe enthalten. Damit kommt nur noch eine z w e i a r m i g e Verknüpfung in Betracht.

Da von vornherein einige Möglichkeiten der zweiarmigen Verknüpfung ausgeschlossen sind, diskutieren wir im folgenden nur noch die Strukturen I, II und III⁹⁾.

-
- 6) Die beiden Pentaacetoxy-flavene wurden nach der Vorschrift von B.J. Bergot und L. Jurd (Tetrahedron [London] 21, 657 (1965)) dargestellt und erstmals getrennt.
 - 7) Demnach dürfte unsere Verbindung nicht identisch sein mit dem kürzlich aus der Preiselbeere isolierten Proanthocyanidin, dem seine Entdecker eine olefinische Doppelbindung zuschreiben (K. Weinges und K. Freudenberg, Proc. chem. Soc. [London] 1965, 220).
 - 8) N.S. Bhacca und D.H. Williams, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 83, San Francisco 1964.
 - 9) Der Epicatechin-Teil ist über seinen Phloroglucinkern gebunden. Die Verknüpfungsstellen an diesem Phloroglucinkern sind jedoch noch nicht bekannt.



Eine Entscheidung zwischen I, II und III ist mit Hilfe der Chemischen Verschiebungen von H_a und H_b möglich. So kann I ausgeschlossen werden, weil darin H_b bei höherer Feldstärke¹⁰⁾ absorbieren sollte, als dies beobachtet wird. Gegen II spricht zunächst der Befund, daß sich der Heptamethyläther gegenüber Mangandioxid als beständig erwies¹¹⁾. Ferner kann die Absorption bei $\tau = 5.78$ im Heptamethyläther herangezogen werden, die hier - im Gegensatz zu I und III - H_b zukommt, weil nur dieses Proton beim Übergang vom Heptamethyläther zum Diacetylheptamethyläther eine "Acetylierungs-Verschiebung" nach $\tau = 4.50$ erfahren kann. Sein τ -Wert (5.78) sollte dem von H_c (~ 5.0), d.h. der Lage an einem benzyllischen, mit Sauerstoff verbundenen C-Atom, etwa entsprechen, was nicht der Fall ist. Mit einer solchen Lage ist jedoch die Chemische Verschiebung von H_b (~ 5.0) in III gut vereinbar. Damit steht nur Struktur III in vollem Einklang mit den experimentellen Befunden.

10) Siehe hierzu L. Jurd und A.C. Waiss Jr., Tetrahedron [London] 21, 1476 (1965).

11) Mangandioxid oxidiert die der Formel II entsprechende benzylalkoholische Hydroxylgruppe im Peltogynol-trimethyläther zur Carbonylgruppe (W.R. Chan, W.G.C. Forsyth und C.H. Hassal, J. chem. Soc. [London] 1958, 3175), während der Cyanomaclurin-trimethyläther, der Struktur III vergleichbar ist, unter diesen Bedingungen nicht angegriffen wird (P.N. Nair und K. Venkataraman, Tetrahedron Letters [London] 1963, 318).