

189. Die absolute Konfiguration des (+)-Catechins

von E. Hardegger, H. Gempeler und A. Züst.

(25. VII. 57.)

Vor kurzem wurde von *K. Freudenberg*, auf Grund seiner früheren Arbeiten über optisch aktive Mandelsäure²⁾ und das (–)-Ephedrin³⁾, die absolute Konfiguration des (+)-Catechins gemäss Formel I abgeleitet.

Im Zusammenhang mit unseren Versuchen zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Naturstoffen durch erschöpfende Ozonisierung⁴⁾ erschien eine von *Freudenberg's* Untersuchungen unabhängige Ermittlung der absoluten Konfiguration des (+)-Catechins und verwandter Verbindungen wünschenswert und in einfacher Weise möglich.

Die Versuche mit (+)-Catechin wurden im Herbst 1956 begonnen und kamen infolge unerwarteter experimenteller Schwierigkeiten erst vor kurzem zu einem vorläufigen Abschluss. Herrn Prof. *Freudenberg*, der die Arbeiten grosszügig unterstützte und förderte, möchten wir herzlich danken. Wir haben uns zur Publikation der bisherigen Ergebnisse entschlossen, da über denselben Gegenstand von *A. J. Birch, J. W. Clark-Lewis & A. V. Robertson*⁵⁾ demnächst eine Mitteilung zu erwarten ist, und *A. B. Kulkarni & C. G. Joshi*⁶⁾ ebenfalls im Hinblick auf die Bestimmung der absoluten Konfiguration Versuche zum Ozonabbau von Catechin und ähnlichen Verbindungen ankündigten.

Erschöpfende Ozonisierung von (+)-Catechin (I) sollte zu jener optisch aktiven α, β -Dihydroxy-glutarsäure (V) führen, welche schon von *Kiliani*⁷⁾ aus Digitoxonsäure (IV) durch Oxydation mit Salpetersäure erhalten wurde. Die Dihydroxysäure V enthält die beiden asymmetrischen C-Atome des (+)-Catechins in unveränderter Konfiguration. Die absolute Konfiguration der Säure V ist auf Grund ihrer Herstellungsweise bekannt. Die Isolierung von V aus den Ozonisationsprodukten des (+)-Catechins beweist also dessen absolute Konfiguration gemäss der von *Freudenberg*¹⁾ abgeleiteten Formel I.

Die erschöpfende Ozonisierung des (+)-Catechins führte nach Oxydation mit Perameisensäure und Entfernung der Oxalsäure in

¹⁾ Angew. Chem. **67**, 728 (1955); Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. **27**, 153 (1956).

²⁾ *K. Freudenberg, F. Brauns & H. Siegel*, Ber. deutsch. chem. Ges. **56**, 193 (1923); *K. Freudenberg & L. Markert*, ibid. **58**, 1753 (1925).

³⁾ *K. Freudenberg & F. Nikolai*, Liebigs Ann. Chem. **510**, 223 (1934).

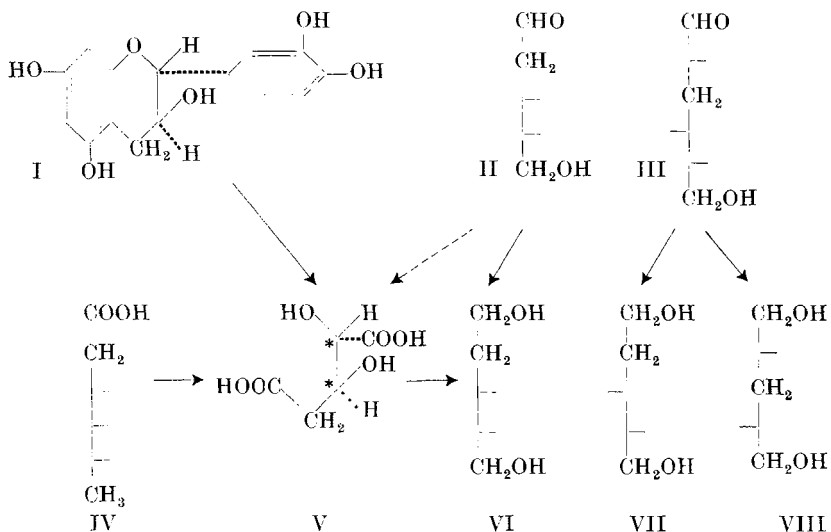
⁴⁾ *H. Corrodi & E. Hardegger*, Helv. **38**, 2030, 2038 (1955); **39**, 889 (1956).

⁵⁾ J. chem. Soc. **1957**, Aprilheft, Seite X; vgl. auch Chemistry & Ind. **42**, 664 (1956). Nachschrift bei der Korrektur: inzwischen erschienen in J. chem. Soc. **1957**, 3586; bestätigt ebenfalls die von *Freudenberg*¹⁾ erstmals abgeleitete absolute Konfiguration I des (+)-Catechins.

⁶⁾ J. Indian chem. Soc. **34**, 217 (1957).

⁷⁾ *H. Kiliani*, Ber. deutsch. chem. Ges. **38**, 4042 (1905); **48**, 344 (1915).

guter Ausbeute zu einem fast farblosen, grösstenteils kristallisierten, optisch aktiven Präparat⁸⁾, aus dem trotz grossem Arbeitsaufwand weder die Säure V, noch eine andere einheitliche Verbindung isoliert werden konnte. Auch die Herstellung der α,β -Dihydroxy-glutarsäuren mit erythro- und threo-Konfiguration aus 2-Desoxy-D-ribose, 3-Desoxy-D-glucose, 3-Desoxy-D-galactose und den entsprechenden On-säuren wollte nicht gelingen.



Wir fanden schliesslich, dass sich nach Veresterung der Ozonisationsprodukte und Reduktion der Ester mit Lithiumaluminiumhydrid die optisch aktive 2-Desoxy-pentit-Fraktion durch Destillation anreichern liess. Umsetzung mit Phenylisocyanat führte, allerdings in geringer Ausbeute, zum Tetraphenylurethan des 2-Desoxy-D-adonits (VI) als einziger in kristallisierter Form isolierbaren Verbindung. Das Urethan war nach Smp., Mischprobe und spezifischer Drehung identisch mit einem aus 2-Desoxy-D-ribose (II) hergestellten Vergleichspräparat. Einige weitere kristallisierte Derivate des aus 2-Desoxy-D-ribose hergestellten 2-Desoxy-D-adonits (VI) werden im experimentellen Teil beschrieben.

Aus 3-Desoxy-D-galactose (III) wurden durch Oxydation mit Natriumperjodat⁹⁾, Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, Umsetzung mit Phenylisocyanat und fraktionierte Kristallisation die Tetraphenylurethane des 2-Desoxy-D-xylits VII und des 3-Desoxy-L-lyxits VIII gewonnen, die beide in Smp., Mischprobe und spezifischer Drehung keine Verwechslung mit dem Tetraphenylurethan des 2-Desoxy-D-adonits (VI) zulassen. Die IR.-Spektren der drei Tetraphenylurethane sind dagegen praktisch identisch.

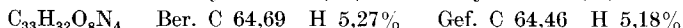
Mit der Isolierung des 2-Desoxy-D-adonits (VI) aus den reduzierten Ozonisationsprodukten von (+)-Catechin ist die Richtigkeit der *Freudenbergschen* Konfigurationsbestimmung bewiesen.

Wir danken der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁰⁾.

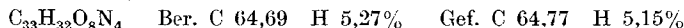
Abbau von (+)-Catechin (I) mit Ozon. Durch eine Lösung von 3 g (+)-Catechin in 50 cm³ Methanol-Chloroform 1:1 wurde in einer Gaswaschflasche mit Fritte bei 20° 5-proz. Ozon (ca. 200 cm³ pro Min.) geleitet. Die Lösung färbte sich bald dunkelbraun und hellte dann zusehens auf; bei Abbruch der Ozonisation nach ca. 2 Std. war sie hellgelb. Nach Zugabe von je 5 cm³ 100-proz. Ameisensäure und Perhydrol wurde die Mischung 16 Std. stehengelassen und nach Zugabe von Wasser mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde mit wenig gebrauchtem Platin-Katalysator auf dem Wasserbad erwärmt, bis keine Gasentwicklung mehr sichtbar war. Oxalsäure wurde mit Calciumacetat gefällt; überschüssiges Calcium wurde mit Wofatit KS entfernt. Die Lösung wurde im Wasserstrahlvakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, ein dickflüssiger Sirup, wurde in je 25 cm³ Methanol und Chloroform gelöst, nochmals 15 Min. ozonisiert und wie oben aufgearbeitet. Die nur leicht gelblichen Abbausäuren wogen 2,5 g und waren nach einigen Tagen grösstenteils kristallisiert.

Isolierung von 2-Desoxy-D-adonit (VI) als Tetraphenylurethan aus den reduzierten Abbauprodukten. 3 g Abbausäuren wurden in methanolischer Lösung mit Diazomethan verestert. Die im Hochvakuum getrockneten Ester (2,6 g) wurden in trockenem Tetrahydro-furan gelöst und portionenweise zu 6 g LiAlH₄ in 50 cm³ Tetrahydro-furan gegeben. Die Mischung wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht, mit Essigester, Alkohol und Wasser zersetzt, mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert und mit Natronlauge neutralisiert. Na-, Li- und Al-Sulfat wurden abfiltriert, mehrmals mit Methanol gewaschen und die Filtrate im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, ein leicht gelbliches Öl (1,53 g), wurde im Kugelrohr mehrmals destilliert. Die bei 200–230° im Hochvakuum destillierte Desoxy-pentit-Fraktion (230 mg) wurde mit 1 g Phenylisocyanat kurz auf 150° erhitzt. Die Mischung kristallisierte beim Abkühlen. Überschüssiges Isoocyanat wurde mit Benzol entfernt und das Urethan aus Dioxan-Äther mehrmals umkristallisiert. Ausbeute 25 mg. Smp. 211–213°. $[\alpha]_D = -18^\circ$ (c = 1 in Dioxan). Misch-Smp. mit dem Urethan von 2-Desoxy-D-adonit (VI) aus Desoxy-D-ribose (II) ohne Depression.

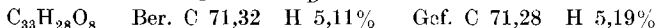


2-Desoxy-D-adonit-tetraphenylurethan aus 2-Desoxy-D-ribose (II). Zu einer methanolischen Lösung von 4 g 2-Desoxy-D-ribose wurden unter Eiskühlung und Rühren portionenweise 8 g NaBH₄ gegeben. Die Mischung wurde kurz aufgeköcht, bei 20° mit konz. HCl eben angesäuert und eingedampft. Das Abdampfen mit Methanol wurde mehrmals wiederholt, um die Borsäure zu entfernen. Der Rückstand wurde in 200 cm³ Chloroform aufgenommen, vom NaCl abfiltriert und eingedampft. Der Desoxy-adonit VI destillierte im Hochvakuum bei 200–220° im Kugelrohr als farbloses, viskoses Öl (3 g), $[\alpha]_D = -18^\circ$ (c = 0,6 in Methanol).

730 mg Subst. gaben wie oben 450 mg Tetraphenylurethan. Smp. 211°. $[\alpha]_D = -18^\circ$ (c = 1 in Dioxan).



Derivate des 2-Desoxy-D-adonits (VI). *Tetrabenzoyl-Derivat*. Hergestellt in Pyridin mit Benzoylchlorid. Sdp. ca. 300° im Kugelrohr im Hochvakuum. Umkristallisiert aus Chloroform-Äther. Smp. 129°. $[\alpha]_D = -14^\circ$ (c = 1 in Chloroform).



⁸⁾ Vgl. dagegen *H. Richtzenhain*, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 269 (1942).

⁹⁾ Vgl. dazu *P. A. J. Gorin & J. K. N. Jones*, Nature **172**, 1051 (1953).

¹⁰⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

Tetra-p-nitrobenzoesäureester. Aus Dioxan. Smp. 96° $[\alpha]_D = +8^{\circ}$ ($c = 1$ in Chloroform).

$C_{33}H_{24}O_{16}N_4$ Ber. C 54,10 H 3,30% Gef. C 53,96 H 3,71%

Monobenzal-Verbindung. 0,76 g Desoxy-D-adonit (VI) wurden mit 0,5 g wasserfreiem Zinkchlorid und 3 cm³ frisch destilliertem Benzaldehyd 5 Std. geschüttelt. Nach Zugabe von 7,5 cm³ Wasser und Alkohol wurde die Mischung mit verdünntem Ammoniak alkalisch gemacht, das Zink mit 0,5 g K_2CO_3 gefällt, die Lösung filtriert und zur Trockene eingedampft. Der in Chloroform aufgenommene Rückstand (1 g) wurde an Aluminiumoxyd der Aktivität III chromatographiert. Die Monobenzal-Verbindung (330 mg) wurde mit Methanol eluiert und aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Smp. 96° . $[\alpha]_D = +13^{\circ}$ ($c = 1$ in Chloroform).

$C_{12}H_{16}O_4$ Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 64,11 H 7,30%

2-Desoxy-D-xylyl und 3-Desoxy-L-lyxit aus 3-Desoxy-D-galactose (VII und VIII aus III). Zu 3,9 g 3-Desoxy-D-galactose (III) in 100 cm³ Wasser wurden bei 15° im Verlauf von 20 Min. 250 cm³ 0,1-m. Natriumperjodat-Lösung getropft. Die Lösung wurde mit einem gemischten Austauscher (40 cm³ Wofatit KS und 40 cm³ Dowex 2) von Ionen befreit, zur Trockene eingedampft (2,3 g) und in 50 cm³ Methanol gelöst. Reduktion zu Desoxy-xylyl und Desoxy-lyxit erfolgte durch Zugabe von 2,4 g $NaBH_4$ unter Rühren und Eiskühlung. Die noch 30 Min. unter Rückfluss gekochte Lösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und zur Entfernung der Borsäure mehrmals mit Methanol eingedampft. Der Methanol-lösliche Anteil wurde durch eine Mischung von je 35 cm³ Wofatit KS und Dowex 2 laufengelassen. Das Methanoleluat wog 1,27 g, wovon im Hochvakuum im Kugelrohr bei $185-220^{\circ}$ 400 mg destillierten. Mit Wasser wurden noch 890 mg Substanz eluiert, entsprechend 600 mg Destillat.

Tetraphenylurethan. Beide Destillate wurden separat, wie beim Desoxy-D-adonit beschrieben, in Urethane umgewandelt.

Urethan aus Methanoleluat. Smp. 181° . $[\alpha]_D = +30^{\circ}$ ($c = 1$ in Dioxan). Misch-Smp. mit Urethan von 2-Desoxy-D-adonit: ab 176° .

$C_{33}H_{32}O_8N_4$ Ber. C 64,69% H 5,27 Gef. C 64,74 H 5,19%

Urethan aus Wassereluat. Smp. $205-206^{\circ}$. $[\alpha] = +28^{\circ}$ ($c = 1$ in Dioxan). Misch-Smp. mit Urethan von 2-Desoxy-D-adonit: ab 202° . Misch-Smp. von Desoxy-xylyl- mit Desoxy-lyxit-urethan: ab 178° .

$C_{33}H_{32}O_8N_4$ Ber. C 64,69 H 5,27% Gef. C 64,96 H 5,11%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Abbau von (+)-Catechin mit Ozon und Perameisensäure und Reduktion der veresterten Abbauprodukte mit $LiAlH_4$ führte zu 2-Desoxy-D-adonit, der als kristallisiertes Tetraphenylurethan isoliert und mit einem aus 2-Desoxy-D-ribose hergestellten Vergleichspräparat identifiziert wurde. Dieses Ergebnis beweist die Richtigkeit der von *Freudenberg* für (+)-Catechin abgeleiteten absoluten Konfiguration gemäss Formel I.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.