

Byung-Zun Ahn und F. Gstirner

Gewinnung von Catechin-Dimeren durch Säurekondensation

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

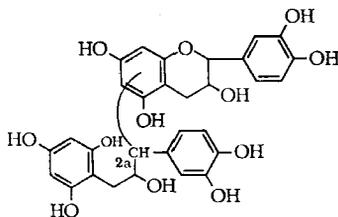
(Eingegangen am 3. November 1969)

Durch Säurekondensation gelang es, gleichzeitig drei Catechin-Dimere zu gewinnen, von denen zwei den Catechin-Dimeren von *K. Freudenberg* und *W. Mayer* entsprechen, und das bisher umstrittene dritte Dimer als ein Ringsomer des Dimers von *W. Mayer* erkannt wurde. Die Säurekondensation verläuft vermutlich nach dem Mechanismus der Methylokondensation in der Bakelitsynthese.

Preparation of Catechin-Dimers by Acid-Condensation

Three catechin-dimers were obtained simultaneously by acid-condensation. Two of these dimers correspond to those which *K. Freudenberg* and *W. Mayer* have found and the other, whose constitution was hitherto controversial, turned out to be a ring isomer of *Mayer's* dimer. The acid-condensation probably takes place according to the mechanism of the methylokondensation in the bakelite synthesis.

Allgemein wird die Entstehung der kondensierten Gerbstoffe in der Pflanzenzelle durch Säurekondensation angenommen, obwohl auch eine enzymatische Kondensation nicht ausgeschlossen werden kann. Zur Bestätigung der Säurekondensation versuchten *K. Freudenberg* und *I. M. Alanso* ein Dimer des Catechins durch Säureeinwirkung in stark saurem Medium (pH unter 2) bei Raumtemperatur zu gewinnen¹). Es gelang ihnen, ein Dimer des Catechins zu isolieren, dem sie die Konstitution I zusprechen:



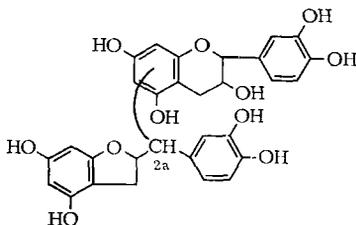
I

Sie nehmen eine Öffnung des Heteroringes an, so daß am C-2a das zweite Catechinmolekül in noch unbekannter Art angelagert werden kann. *K. Weinges* und *D. Nagel*²) haben durch Massenspektrometrie diese Konstitution bestätigt.

¹) Liebigs Ann. Chem. 612, 78 (1958).

²) Phytochemistry 7, 157 (1968).

W. Mayer und Mitarb.³⁾ führten die Kondensation des Catechins zwar bei höherer Temperatur, aber in schwach saurer Lösung aus und erhielten ein Dimer mit einem Heterofünfring der Konstitution II:



II

Denselben Autoren gelang es nicht, das Dimer I von *Freudenberg* und *Alonso* zu gewinnen, weshalb sie es nicht als Zwischenprodukt für das Dimer II ansehen können. Dagegen konnten *K. Freudenberg* und *K. Weinges*⁴⁾ feststellen, daß das I durch Erwärmen in Säurelösung in II übergehen würde. *W. Mayer*³⁾ vertritt die Meinung, daß II nicht über I gebildet werden würde und versuchte, den Dimerisierungsmechanismus mit einer *Wagner-Meerwein-Umlagerung* zu erklären.

Es sollte nun versucht werden, diese gegensätzlichen Ansichten zu klären. Dazu wurde die Säurekondensation des Catechins nach *Freudenberg* und *Alonso* bei pH unter 2 und Raumtemperatur, aber 8 Tage lang (*Freudenberg*: 4 Tage) durchgeführt. Um bei OH-haltigen Verbindungen für die Massenspektrometrie eine genügende Thermostabilität und Flüchtigkeit zu erhalten, werden die OH-Gruppen methyliert oder acetyliert. Besser bewährte sich die Trimethylsilylierung, die erfolgreich bei Zuckern⁵⁾ dem OH-gruppenreichen Antibioticum *Filipin*⁶⁾ und Polyhydroxyphenolen⁷⁾ angewandt wurde.

Das Reaktionsprodukt stellte ein schwach gelbliches Öl dar, von dem ein Massenspektrum aufgenommen wurde (Schema I, Abb. 1). Dieses zeigt zwei Molekülpeaks mit Massenzahlen 1372 und 1210. Die Massenzahl 1372 des Moleküliions I entspricht dem Mol.-Gew. des Dimeres I und die Massenzahl 1210 des Moleküliions II dem Mol.-Gew. des Dimeres II.

³⁾ *Chem. and Ind.* 1959, 468.

⁴⁾ *Tetrahedron Letters* (London) 2, 1073 (1962).

⁵⁾ *C. C. Sweely, R. Bentley, M. Makita und W. W. Wells*, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2497 (1963).

⁶⁾ *B. T. Golding, R. W. Richards und M. Barber*, *Tetrahedron Letters* (London) 1964, 2615.

⁷⁾ *Tom J. Mabry, J. Kagan und H. Rösler*, *Phytochemistry* 4, 177, 487 (1965); *L. Hörhammer, H. Wagner und H. Reinhardt*, *The Botanical Magazine* (Tokyo) 79, 510 (1966).

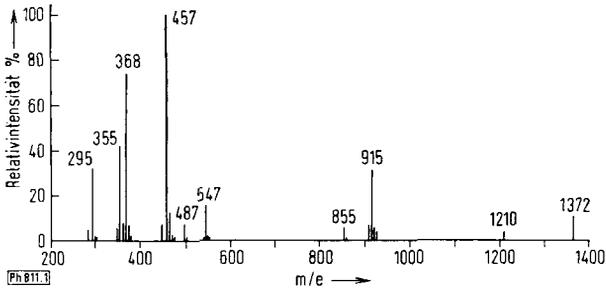
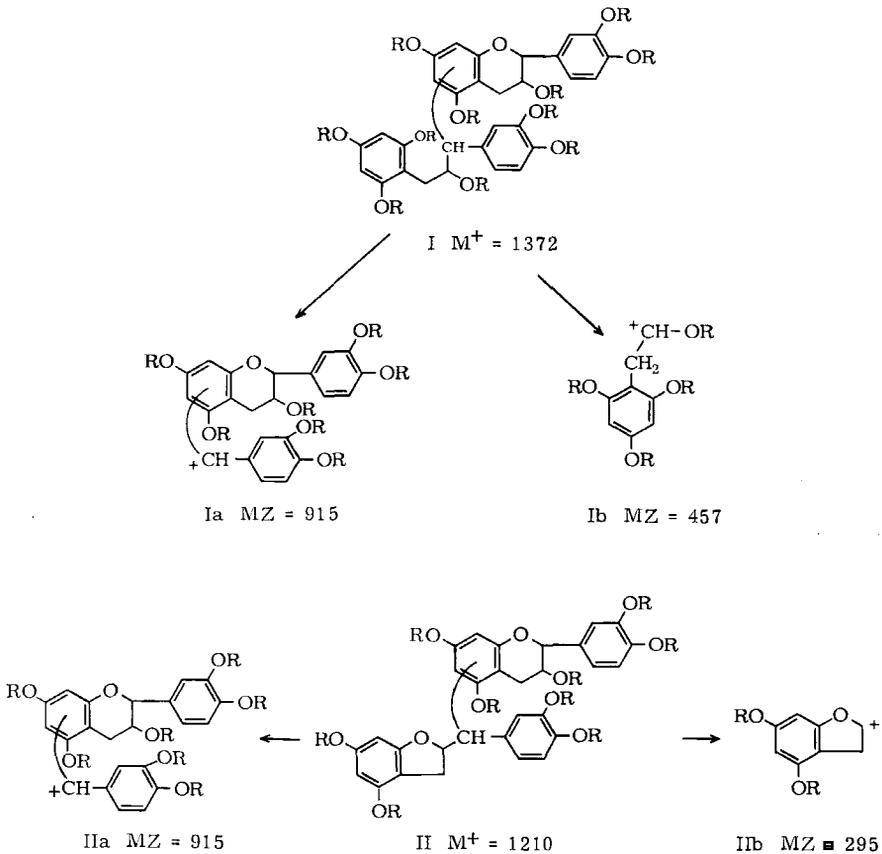


Abb. 1. Massenspektrum des Säurekondensationsproduktes

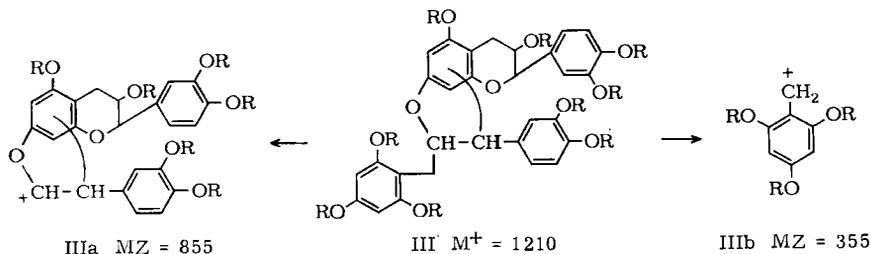


Schema I. Bruchstückbildung des Säurekondensationsproduktes, R = Trimethylsilylgruppe

Somit gelang es, durch eine verlängerte Kondensationszeit sowohl I von *Freudenberg* als auch II von *Mayer* gleichzeitig zu erhalten. Das Bruchstück der Massenzahl 915 (Ia, IIa) gehört sowohl I als auch II an. Das Bruchstück der Massenzahl 457

(Ib) ist spezifisch und ergänzt das Bruchstück der Massenzahl 915 (Ia) zum Molekülion 1372 (I), das Bruchstück der Massenzahl 295 ist ebenfalls spezifisch und ergänzt das Bruchstück der Massenzahl 915 (II a) zum Molekülion 1210 (II). Damit dürfte die Konstitution der Dimere I und II bis auf die Verknüpfungsstelle der beiden Moleküle an C-6 oder C-8 des einen Moleküls aufgeklärt sein.

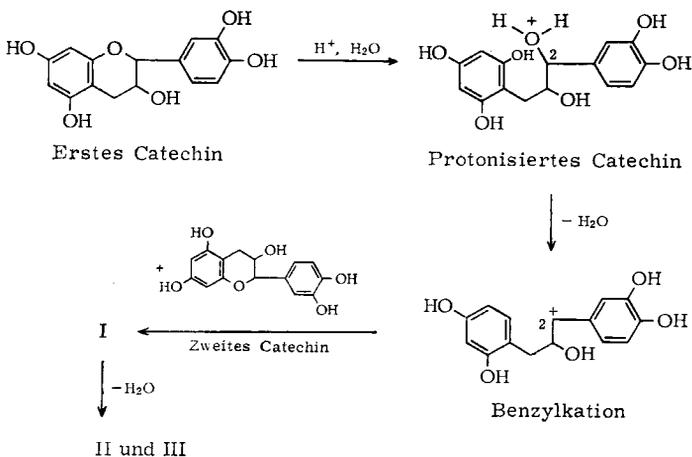
Die Bruchstücke der Massenzahlen 855 und 355 (III a, III b) lassen auf ein drittes Molekülion (Konst. III) mit dem gleichen Mol.-Gew. des Molekülions II folgender Konstitution schließen:



Dieses Dimer war bereits von *Mayer* vermutet worden. Demnach sind durch die Säurekondensation gleichzeitig drei Dimere verschiedener Konstitution gebildet worden.

Nach dem Intensitätsvergleich der spezifischen Bruchstücke ist unter den oben genannten Dimerisierungsbedingungen das Molekülion I als das Hauptprodukt in der größten Menge, das Molekülion II in geringerer Menge und das Molekülion III in geringster Menge gebildet worden (Abb. 1).

Da das Molekülion III mit der Wagner-Meerwein-Umlagerung nicht erklärt werden kann, wird eine Reaktionsmechanismus vorgeschlagen, der der Methylokondensation in der Bakelitsynthese entspricht (Schema II):



Schema II. Vorgeschlagener Dimerisierungsmechanismus des Catechins

Der cyclische Äther des Catechins wird zuerst durch Säureeinwirkung hydrolytisch gespalten. Die neu entstandene Hydroxylgruppe am C-2-Atom wird protoniert und unter Bildung eines Benzylkations freigesetzt. Das nucleophil aktivierte C-8 oder C-6-Atom des zweiten Catechinmoleküls greift das Benzylkation an, wodurch das Dimer I entsteht. Dieses läßt sich unter Wasserabspaltung zu zwei Ringisomeren veräthern, die den Dimeren II und III entsprechen.

Beschreibung der Versuche

Säurekondensation des Catechins

5 g Catechin wurden in 250 ml einer Mischung von Dioxan, Wasser und 35proz. Salzsäure (5 : 4 : 1) gelöst, und die Lösung bei Raumtemperatur unter Stickstoff im Dunkeln 8 Tage lang stehengelassen. Sie färbte sich rot und wurde mit 0,1 n NaOH neutralisiert.

Isolierung der Catechin-Dimere

Die neutrale Lösung wurde i. Vak. unter 20° eingedampft, der Rückstand in etwa 100 ml Aceton aufgenommen, der unlösliche Teil abfiltriert, die klare tiefrote Lösung bis zum Auftreten einer Trübung i. Vak. eingengt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, und das Filtrat bis zur beginnenden Trübung eingengt. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlages wurde das Filtrat zur Trockne eingedampft, und aus dem Rückstand das restliche Catechin mit peroxidfreiem Äther ausgeschüttelt (etwa 2,3 g).

Der ätherunlösliche Teil mit den Dimeren wurde in 10 ml Pyridin aufgenommen, der unlösliche Teil abfiltriert, das Filtrat mit je 1 ml Hexamethyldisilazan und Trimethylchlorosilan versetzt und bei 40° unter Umrühren 30 Min. zur Reaktion gebracht. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels und der Reagenzien wurde der Rückstand mit Hexan ausgeschüttelt und der unlösliche Teil abfiltriert.

Die rötliche Hexanlösung mit dem Trimethylsilylierungsprodukt wurde direkt auf 10 Cellulosedickschichten 20 × 20 cm aufgetragen und in einer gesättigten Kammer mit einer Mischung aus Benzol, Petroläther und Essigester (50 : 50 : 1) chromatographiert. Der unvollkommen trimethylsilylierte Anteil verblieb auf der Startlinie, während die Trimethylsilyläther der Dimere mit kleinerem Mol.-Gew. bis zur Frontlinie wanderten. Diese wurden entnommen und mit einer Mischung aus Tetrachlorkohlenstoff und Essigester (100 : 2) auf einer Nutsche extrahiert, bis die Extraktlösung auf einer Kieselgeldünnschichtplatte beim Bedampfen zuerst mit Jod und dann mit Ammoniakgas keine Rotfärbung zeigte. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Hexan aufgenommen, und der unlösliche Anteil (meist Cellulose) abfiltriert. Nach dem Abdestillieren des Hexans hinterblieben etwa 70 mg eines schwach gelblichen Öles, das der Massenspektrographie unterworfen wurde.