

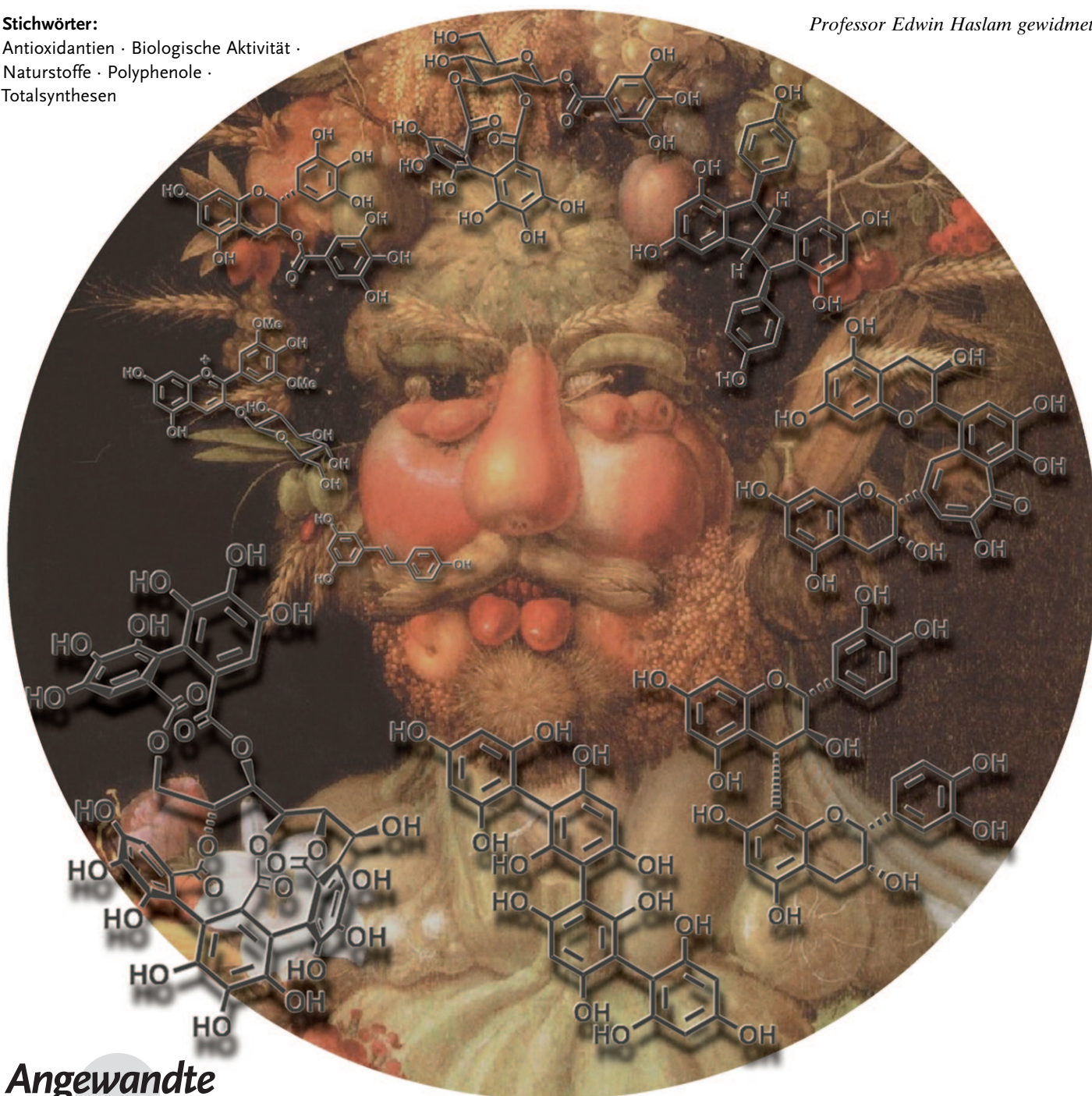
Pflanzliche Polyphenole: chemische Eigenschaften, biologische Aktivität und Synthese**

Stéphane Quideau,* Denis Deffieux, Céline Douat-Casassus und Laurent Pouységu

Stichwörter:

Antioxidantien · Biologische Aktivität ·
Naturstoffe · Polyphenole ·
Totalsynthesen

Professor Edwin Haslam gewidmet



Angewandte
Chemie

Fünf Portionen Obst und Gemüse am Tag! Das ist nach heutigen Maßgaben nötig, um fit und gesund zu bleiben, das wird überall empfohlen und ebenso heftig beworben. Regelmäßig grüner Tee, ab und zu Schokolade sowie der Genuss von ein paar Gläsern Rotwein am Tag sollen zusätzlich lebensverlängernd wirken. Warum? Eine vollständige Antwort darauf kann die Wissenschaft noch nicht geben, aber eine bestimmte Klasse von natürlichen Substanzen, die in Obst und Gemüse vorkommt, gilt allgemein als besonders gesundheitsfördernd: die Polyphenole! Was aber sind diese pflanzlichen Stoffe genau? Welche physikalisch-chemischen Eigenschaften haben sie? Wie entfalten sie ihre biologische Wirkung? Können sie wirklich der Vorbeugung von Krankheiten dienen? Können aus ihnen neue Arzneimittel entwickelt werden? Wie weit ist die organische Synthese, um sie herzustellen? Dieser Aufsatz gibt einige Antwort aus der chemischen Perspektive, fasst den aktuellen Stand der Dinge zusammen und stellt die wichtigsten Fortschritte in der Polyphenolforschung vor.

„... derselbe Wein wird indem er sich entweder selbst oder indem sich der Körper verändert hat, bald süß bald nicht süß seyn ...“

Aristoteles, Metaphysik

übersetzt von Ernst Wilh. Hengstenberg, S. 73 (Eduard Weber, Bonn, 1824)

1. Ein klein wenig zur Geschichte

Bevor sie Polyphenole genannt wurden, hießen die hier besprochenen pflanzlichen Naturstoffe ganz allgemein „pflanzliche Tannine“, denn für die Umwandlung von Tierhaut in Leder wurden Pflanzenextrakte verwendet, die diese Substanzen enthielten. Die Ursprünge der Lederherstellung verlieren sich irgendwo in den frühesten Überlieferungen der menschlichen Zivilisation. Viele Literaturquellen stimmen darin überein, dass in der archaischen Epoche der griechischen Antike (ca. 800–500 v. Chr.) erstmals in Europa eine Technik zur Lederherstellung unter Verwendung des Gallapfels entwickelt wurde.^[1] In der klassischen Literatur, in der Enzyklopädie der Pflanzen *Historia Plantarum* von Theophrastus von Eressus (371–286 v. Chr.), der allgemein als der Begründer der Botanik gilt, befindet sich die wahrscheinlich erste Niederschrift über Gerbung mit pflanzlichen Tanninen. Das allgemeine (und kommerzielle) Interesse an diesen „pflanzlichen Tanninen“ ist über die Jahrhunderte nie ganz erloschen, und auch wissenschaftlich war immer eine gewisse Neugier vorhanden.^[2] Ein Grund für dieses Interesse war sicherlich auch die Entwicklung der Lederindustrie als Quelle für neue Rohprodukte, nicht nur um Waren des täglichen Bedarfs herzustellen, sondern auch um die Truppen in Kriegszeiten ausstatten zu können. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts



Aus dem Inhalt

1. Ein klein wenig zur Geschichte	611
2. Was sind pflanzliche Polyphenole wirklich?	614
3. Warum sich überhaupt mit pflanzlichen Polyphenolen beschäftigen?	618
4. Wie kommt man zu Polyphenolen?	632
5. Und in Zukunft? Was an Aufgaben übrig bleibt ...	639

war die wichtigste Quelle für natürliche Tannine das Kernholz des Quebrachobaums, der zu dieser Zeit fast ausschließlich im großen Maßstab in Argentinien und Paraguay kultiviert wurde. Daher suchten die kriegsführenden Nationen dieser leidgeprüften Zeit mit Nachdruck nach Ersatzstoffen für die Quebracho-Extrakte. Die deutsche Lederindustrie entwickelte eine Herstellungsmethode von Gerbstoffen aus der süddeutschen Eiche, was sie bis zum Zweiten Weltkrieg allmählich unabhängig von Quebracho-Importen aus Südamerika machte.^[3]

Selbstverständlich waren an dieser Affäre zu „pflanzlichen Tanninen“ auch Chemiker maßgeblich beteiligt. 1897 wurde in London die „International Association of Leather Trades Chemists“ gegründet, die heute noch unter der Bezeichnung „Society of Leather Technologists and Chemists“ tätig ist. Dann wurde 1903 die ebenfalls heute noch aktive „American Leather Chemists Association“ gegründet. Hierfür hatten sich Chemiker zusammengeschlossen, die als ihre Hauptaufgabe die Entwicklung exakter Analyseverfahren für Gerbstoffextrakte für die Lederindustrie ansahen. Solche akkuraten chemischen Analysen waren damals ein hohes Ziel, allerdings bei den gegebenen Möglichkeiten alles andere als trivial in der Verwirklichung. Schon die pflanzlichen Tannine als Polyphenole zu ermitteln war nicht offensichtlich und wurde noch durch die Tatsache erschwert, dass die ver-

[*] Prof. S. Quideau, Dr. D. Deffieux, Dr. C. Douat-Casassus, Dr. L. Pouységu
Université de Bordeaux, Institut des Sciences Moléculaires (CNRS-UMR 5255) und Institut Européen de Chimie et Biologie
2 rue Robert Escarpit, 33607 Pessac Cedex (Frankreich)
Fax: (+33) 5-4000-2215
E-Mail: s.quideau@iecb.u-bordeaux.fr

[**] Als Hintergrund für das Titelbild dient eines der Meisterwerke des italienischen Malers Giuseppe Arcimboldo (1527–1593), nämlich das vollständig aus Früchten, Gemüse und Blumen komponierte Portrait des Kaisers Rudolf II. von Habsburg als Vertumnus, der römische Gott der Jahreszeiten, des Pflanzenwachstums, des Gartens und der Obstbäume.



Emil Fischer



Karl Freudenberg

schiedenen pflanzlichen Ressourcen ein unterschiedlich zusammengesetztes Tanninmaterial enthalten. Seit dem Beginn des 20. Jahrhunderts ist deshalb intensiv versucht worden, die Struktur der Polyphenole über die Chemie der sie enthaltenden pflanzlichen Gerbextrakte aufzudecken. Trotz hartnäckiger Bemühungen und durchaus wichtiger Beiträge machten selbst der deutsche Nobelpreisträger Emil Fischer und andere Forscher wie Karl Freudenberg^[4] lediglich die Komplexität des Problems sichtbar. Sie empfanden es daher als erforderlich, der Forschung an pflanzlichen Polyphenolen im Bereich der analytischen organischen Chemie höchste Priorität zu verleihen. Wahrscheinlich ist es nur dem Fehlen von leistungsstarken Analysegeräten geschuldet, dass in diesen frühen Tagen noch keine tieferen Erkenntnisse zu komplexen Polyphenolen auf Molekülebene gewonnen wurden – was aber

nichts daran ändert, dass die Fachwelt das Thema zunächst nicht weiter beachtete. Diese bedauerliche Situation hat sich heute ganz sicherlich erheblich verbessert, ist aber insofern noch durchaus vergleichbar, als die Untersuchung von

pflanzlichen Polyphenolen nach wie vor ein Spezialgebiet der modernen organischen Chemie darstellt.

Zum Glück ließen Botaniker, Pflanzenphysiologen, Biochemiker sowie auch manch unermüdlicher Organiker nicht locker, an den Polyphenolen weiter zu forschen. Sie stellten nicht nur deren Bedeutung als Haupt- und universelle Sekundärmetaboliten der Pflanzen heraus, sondern sie betonten auch, dass aufgrund der besonderen Eigenschaften der Polyphenole zahlreiche Anwendungen von allgemeinem und kommerziellem Interesse möglich sind. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts begann man dann, für die Polyphenolforschung auch außerhalb der Ledermanufaktur Ziele auszuweisen. Erinnern wir uns daran, dass die allererste „Definition“ von pflanzlichen Polyphenolen in einer wissenschaftlichen Literatur stand, die sich mit der ursprünglichen Verwendung der polyphenolischen Pflanzenextrakte beschäftigte. Der für die britische Corporation „The Forestal Land, Timber and Railway, Ltd.“ tätige Chemiker Theodore White, ein Hauptakteur in der Quebracho-Industrie, wies darauf hin, dass die Bezeichnung „Tannin“ strikt auf solche polyphenolische Pflanzenstoffe einzuschränken sei, die ein Molekulargewicht zwischen 500 und 3000 Da haben und so viele Phenolgruppen tragen, dass sie mit Collagenmolekülen durch Wasserstoffbrücken vernetzt werden (also Gerbstoffe sind). White legte als einer der ersten Chemiker auch starken Wert darauf, dass manche einfacheren pflanzlichen Polyphenole wie Gallussäure und Catechin, die ebenfalls auf Phenolnachweise ansprechen und zum Beispiel mit Eisen(III)-Salzen und durch Permanganat-Oxidation einen intensiv



Stéphane Quideau promovierte 1994 bei Prof. J. Ralph an der University of Wisconsin-Madison. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der Pennsylvania State University in der Gruppe von Prof. K. S. Feldman ging er als Assistant Professor an die Texas Tech University. 1999 wechselte er an die Universität Bordeaux, und 2003 trat er dem Institut Européen de Chimie et Biologie bei. Nachdem er 2004 zum Junior Member des Institut Universitaire de France ernannt worden war, stieg er 2005 zum Professor auf. 2008 erhielt er den Wissenschaftspreis der „Groupe Polyphénols“ und wurde von dieser Gesellschaft zum Präsidenten gewählt.



Céline Douat-Casassus promovierte 2001 mit einer Arbeit zur Festphasensynthese von Lipopeptiden bei Dr. J.-A. Fehrentz in der Gruppe von Prof. J. Martinez in Montpellier. Anschließend trug sie als Mitglied der Gruppe von Prof. J.-L. Reymond an der Universität Bern zur Entwicklung von katalytischen Peptid-Dendrimeren bei. 2004 ging sie nach Bordeaux in die Gruppe von Prof. S. Quideau, um an der Synthese von antigenen Peptidmimetika zu arbeiten. Seit 2007 ist sie CNRS-Forscher in dieser Gruppe. Zu ihren Forschungsinteressen zählt überdies die Festphasensynthese von polyphenolischen Ellagatannin-Derivaten.



Denis Deffieux promovierte 1993 an der Universität Bordeaux mit einer Arbeit zur elektrochemischen Silylierung von polyhalogenierten aromatischen Verbindungen bei Prof. C. Biran. Im Oktober 1993 wechselte er als Postdoc in die Gruppe von Prof. George Olah in Los Angeles. 1996 kehrte er auf eine Position als Maître de Conférences in organischer Chemie an die Universität Bordeaux zurück, und 1999 wurde er Mitglied in der Gruppe von Prof. Stéphane Quideau. Seine Forschungsinteressen umfassen Methoden zur Totalsynthese von natürlichen Polyphenolen und die Aufklärung der Flavonoid-Biosynthese.



Laurent Pouységu studierte Chemie an der Universität Bordeaux und promovierte 1997 mit einer Arbeit zur Kohlenhydratchemie bei Prof. B. De Jésus. Anschließend ging er als Postdoc in die Gruppe von Prof. S. Quideau an der Texas Tech University, wo er zur Entwicklung der Chemie von Orthochinolacetaten beitrug. 1998 kehrte er als Maître de Conférences in organischer Chemie in der Gruppe von Prof. Quideau nach Bordeaux zurück. Er interessiert sich unter anderem für hypervalente Iodverbindungen und die oxidative Desaromatisierung von Phenolen in der Totalsynthese von pflanzlichen Polyphenolen, Alkaloiden, Terpenoiden und Polyketiden.

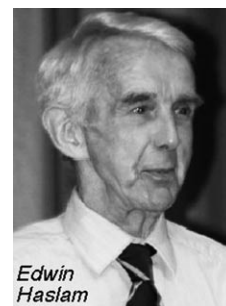
blauschwarzen Komplex ergeben, nicht mit Collagen vernetzen und somit nicht als Gerbstoffe (Tannine) wirken. Dies gilt auch dann, wenn die Verbindungen von Tierhaut absorbiert werden und Gelatine, die hydrolytisch und thermisch denaturierte Form von Collagen, ausfällen können.^[2,5] Kurz gesagt müssen alle pflanzlichen Tannine Polyphenole sein, umgekehrt aber nicht alle Polyphenole Tannine ...

Sehr oft wurde der Ausdruck „Tannin“ für pflanzliche Phenole ausschließlich aufgrund ihrer positiven Reaktion bei den genannten Tests verwendet, und zwar unabhängig von der Zahl an Phenolgruppen, dem Aufbau (Oligomer, Polymer oder Monomer) oder ihrer Fähigkeit zu gerben. Weil auf diese Weise aber den charakteristischen Eigenschaften der polyphenolischen pflanzlichen Tannine gegenüber den einfachen pflanzlichen Phenolen nicht genügend Rechnung getragen wurde, kam es zwangsläufig in der Literatur zu Konfusion über die Definition des Ausdrucks „pflanzliche Polyphenole“, der synonym oder eben nicht synonym zu „pflanzlichen Tanninen“ verwendet wurde. Dies führte dann zu Unklarheiten darüber, welche Bedeutung die pflanzlichen Phenole und insbesondere die Polyphenole für viele Bereiche tatsächlich haben.^[6] Wie bereits angesprochen, wurden die Polyphenole nach dem Zweiten Weltkrieg mehr und mehr zum Thema intensiver Forschung in verschiedenen pflanzenbezogenen Wissenschaften; darunter waren auch angewandte Forschungsrichtungen wie Landwirtschaftswesen, Ökologie, Lebensmittel- und Ernährungswissenschaften sowie die Medizin.^[6,7] Parallel zu diesem in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts stetig wachsenden Interesse an den Polyphenolen entwickelte sich auch eine immer leistungsfähigere Analytik, die mit Sicherheit einen wesentlichen positiven Effekt sowohl auf die Weiterentwicklung des Forschungsfelds an sich als auch auf dessen allgemeine Anerkennung ausübte.

Unserer Meinung nach ist der Erfolg aber vor allem drei Wissenschaftlern zu verdanken, die ein grundlegendes Wissen über Polyphenole aufbauten, das nun gezielt angewendet werden kann. Die ersten beiden sind die britischen Phytochemiker E. C. Bate-Smith und Tony Swain, die von den frühen 1950er bis in die späten 1980er Jahre zahllose bahnbrechende Arbeiten über pflanzliche Phenole vorgelegt haben.^[8] Gemeinsam mit anderen Wissenschaftlern riefen sie 1957 an der University of Cambridge die „Plant Phenolics Group“ ins Leben, aus der zwanzig Jahre später die Phyto-

chemical Society of Europe hervorging, deren Mitbegründer wiederum sie selbst und der britische Phytochemiker und Flavonoid-Spezialist Jeffrey B. Harborne waren. Außerdem hoben sie und andere 1961 die Zeitschrift *Phytochemistry* aus der Taufe.^[9] 1962 brachten Bate-Smith und Swain eine eigene Definition für pflanzliche Polyphenole heraus: Diese seien „...water-soluble phenolic compounds having molecular weights between 500 and 3000 (Da) and, besides giving the usual phenolic reactions, they have special properties such as the ability to precipitate alkaloids, gelatin and other proteins from solution“ („...wasserlösliche Phenolverbindungen mit einem Molekulargewicht zwischen 500 und 3000 (Da), die als besonderes Merkmal unter anderem Alkaloide, Gelatine und andere Proteine aus Lösungen fällen können“).^[10] In der Tat war diese Definition nur wenig gegenüber der White'schen verändert, enthielt aber jetzt den bedeutenden, früher eben nicht spezifisch aufgeführten Zusatz der Kollagen-spezifischen Gerbwirkung.

Der dritte Wissenschaftler, dem wir außerordentliche und vielfältige Erkenntnisse über pflanzliche Polyphenole zu verdanken haben, der Brite Edwin Haslam, brachte die Definition auf die molekulare Ebene. Haslam, ein physikalisch-organischer Chemiker an der University of Sheffield, widmete sich während seiner Karriere ganz und gar dem Studium so ziemlich sämtlicher Aspekte der Polyphenole; unter anderem untersuchte er deren chemische Reaktivität und Synthese sowie die biochemischen und biophysikalischen Eigenschaften von verschiedenen Polyphenolklassen, wobei er einen besonderen Blick auf die molekularen Wechselwirkungen der Polyphenole mit anderen Biomolekülen wie Proteinen und Polysacchariden hatte. Haslam erweiterte die Definition von Bate-Smith, Swain und White dahingehend, dass der Ausdruck „Polyphenole“ nun für pflanzliche wasserlösliche Phenolverbindungen galt, deren Molekulargewicht von 500 bis 3000–4000 Da reicht und die 12 bis 16 phenolische Hydroxygruppen an fünf bis sieben aromatischen Ringen pro 1000 Da relativer Molekülmasse tragen. Außer den üblichen phenoltypischen Reaktionen vermögen die dieser Definition entsprechenden Polyphenole Alkaloide, Gelatine und andere Proteine aus der Lösung zu fällen.^[11] Auch hier war die Fähigkeit der pflanzlichen Phenole zur Gerbreaktion an Hautkollagen keine Grundvoraussetzung, um sie als Polyphenole zu qualifizieren, aber in der Literatur hielt sich die Bezeichnung „Polyphenole“ als synonym zu „pflanzliche Tannine“ bedauerlicherweise hartnäckig. Für manche Stimmen ist das Strukturkriterium dieser Definition noch zu streng, denn einige pflanzliche Phenole, die zumindest einen Teil der Eigenschaften und chemischen Reaktivitäten der vollständig „passenden“ Verbindungen haben, bleiben außen vor. Allerdings ist bei einer solchen Sicht das zentrale Kriterium außer Acht gelassen, aus dem White, Bate-Smith, Swain und Haslam (WBSSH) ihre Klassifizierung von pflanzlichen Phenolen als „Polyphenole“ ableiteten, dass nämlich das



Edwin Haslam



Quelle: Phytochemical Society of Europe

Wichtigste die Fähigkeit zur Komplexbildung mit anderen Biomolekülen ist. Diese wesentlichste aller Eigenschaften bildet das Fundament für viele der Funktionen, die die Polyphenole als pflanzliche Sekundärmetaboliten im chemischen Abwehrmechanismus haben. Manche der charakteristischen Effekte werden auch in zahlreichen praktischen Anwendungen geschätzt wie in der Kräutermedizin, in pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln und Getränken, in der Pigmentierung von Blüten, sowie – selbst heute noch – in der Ledermanufaktur.^[6]

Weil sie in Früchten, Samen, Gemüse und daraus hergestellten Lebensmitteln und Getränken (die ja gesundheitsfördernd sein sollen) mitunter reichlich vorkommen, erfreuen sich die pflanzlichen Polyphenole heutzutage eines stetig wachsenden Interesses, nicht nur in der Wissenschaft, sondern auch in der breiten Öffentlichkeit. Als grundlegende chemische Reaktion, die zur Verringerung des Risikos bestimmter Krankheiten und zur Milderung von Alterserscheinungen in Form von Abbaureaktionen führen soll, wurde oft ihre Fähigkeit genannt, die durch oxidativen Stress aus Fetten und Nucleinsäuren erzeugten freien Radikale abzufangen und unschädlich zu machen. Diese antioxidative Wirkung ist inzwischen bei Lebensmittelerzeugern sowie in der kosmetischen und pharmazeutischen Industrie zum Markenzeichen der „Polyphenole“ geworden, obwohl sie nach der WBSSH-Definition gar nicht als qualifizierender Faktor für Polyphenole angeführt wird. In der Tat ist eine solche antioxidative Wirkung nicht auf Polyphenole beschränkt: Viele einfache pflanzliche Phenole können starke Antioxidantien sein, und in vielen Industrieformulierungen bilden gerade diese das aktive Prinzip. Daher würde hier der industriell gebräuchliche Ausdruck „pflanzliche Phenole“ definitiv besser passen, aber der Werbung mochte die Bezeichnung „Polyphenole“ lieber. Genau wie auch schon früher der Ausdruck „Tannine“ in der wissenschaftlichen Literatur zu Konfusionen geführt hatte, verwendeten und verwenden immer noch Wissenschaftler aus der Industrie und dem akademischen Umfeld den Ausdruck „Polyphenole“ falsch. Hier wird ganz offensichtlich die klassische WBSSH-Definition mehr und mehr missachtet, wenn nicht gänzlich vergessen, und hier und da sind schon alternative Auslegungen des Worts „Polyphenole“ aufgetaucht. Allerdings muss man von dieser Situation nicht absolut enttäuscht sein, denn sie zeigt auch ganz klar, dass pflanzliche (Poly)Phenole mit ihren weit reichenden praktischen Anwendungen heute in verschiedenen Wissenschaftsbereichen auf ein wachsendes Interesse stoßen. Vielleicht ist hier aber auch ein „Wink mit dem Zaunpfahl“ zu erkennen, dass es allmählich an der Zeit sein könnte für eine neue, umfassende und dabei wissenschaftlich fundierte Definition von „Polyphenolen“ ...

2. Was sind pflanzliche Polyphenole wirklich?

Eine strenge Interpretation der WBSSH-Definition führt zu der Schlussfolgerung, dass nur wasserlösliche Verbindungen mit einer genügend großen Zahl an Di- und/oder Trihydroxyphenyleinheiten entweder in Oligomerform oder als Monomer mit mehrfachen Phenolmotiven in diese Definition

passen. Selbst Lignine, die aus polymeren Polyhydroxyphenylpropan-Bausteinen bestehen, sind in dieser Hinsicht keine „Polyphenole“! In seinem hervorragenden Handbuch *Practical Polyphenolics*^[6] aus dem Jahr 1998 identifizierte Haslam lediglich drei Naturstoffklassen, die Polyhydroxyphenyl-Bestandteile aufweisen und definitiv mit den Beschränkungen der WBSSH-Definition konform gehen.

2.1. Drei Klassen von pflanzlichen Polyphenolen und mehr ...

Zu den drei Klassen „echter“ Polyphenole gehören 1) die Proanthocyanidine (kondensierte Tannine), zum Beispiel Procyanidine, Prodelphinidine und Profisetinidine (Abbildung 1), die aus der Oligomerisierung von Flavan-3-ol-Ein-

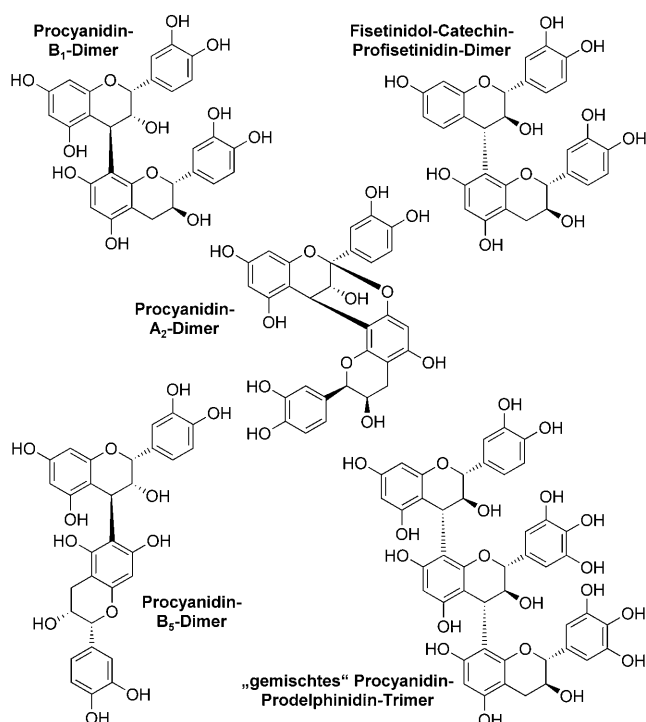


Abbildung 1. Beispiele für kondensierte Tannine.

heiten, zum Beispiel (Epi)Catechin, Epigallocatechin und Fisetinidol (siehe Abbildung 7) hervorgegangen sind;^[12] 2) die Gallo- und Ellagatannine (hydrolysierbare Tannine), die Metaboliten der aus dem Shikimisäure-Biosyntheseweg stammenden Gallussäure (3,4,5-Trihydroxybenzoesäure) sind und durch Veresterung mit zuckerartigen Polyolen (hauptsächlich D-Glucose) und oxidative Phenolkupplung zahlreiche (fast 1000) monomere und oligomere polyphenolische Gallussäureester bilden (Abbildung 2);^[11,13] 3) die Phlorotannine der Rot- und Braunalgen (Abbildung 3), die hauptsächlich durch dehydrierende oligomerisierende Kupplung aus Phloroglucin (1,3,5-Trihydroxybenzol; Abbildung 10) gebildet wurden.^[14]

Diese drei Haupt-Polyphenolklassen werden auch unter dem Begriff „Tannine“ zusammengefasst. Der Begriff „Tannin“ entstammt aus dem französischen Wort „tan“ (ein

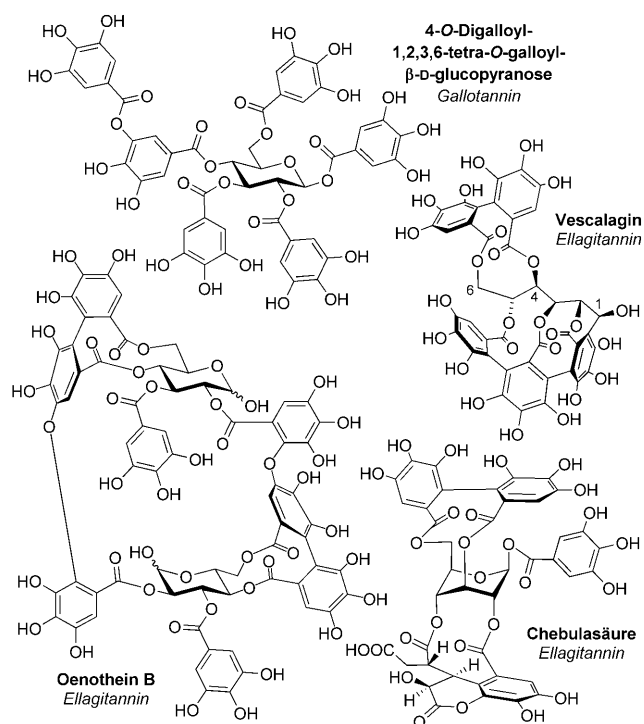


Abbildung 2. Beispiele für hydrolysierbare Tannine.

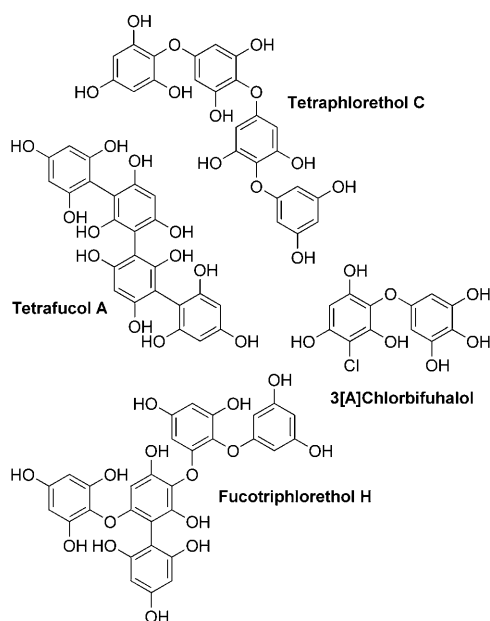


Abbildung 3. Beispiele für Phlorotannine.

Extrakt von gepulverter Eichenrinde für die traditionelle Lederherstellung), das wiederum etymologisch auf das keltische „Tann-“ für Eiche zurückgeht. Sowohl die kondensierten als auch die hydrolysierbaren Tannine gerben nachweislich Tierhaut zu Leder, für die Phlorotannine konnte dies noch nicht bestätigt werden. Auch andere Gruppen mehr oder minder komplexer pflanzlicher Phenole, die auch ohne letztgültigen Nachweis einer Gerbwirkung als Tannine bezeichnet werden, gelten jetzt auch als „echte“ Polyphenole,

denn sie erfüllen die WBSSH-Definition zum größten Teil. Beispielsweise werden die in grünem Tee vorkommenden Flavanole (unter anderem Epicatechingallat, ECG, sowie Epigallocatechingallat, EGCG; siehe Abbildung 7) oxidativ zu den dimeren Theaflavinen mit Tropolonringen und den komplexen oligo-/polymeren Thearubigenen von schwarzem Tee umgewandelt. Beide Produktgruppen werden allgemein als Theatannine bezeichnet (Abbildung 4).^[15]

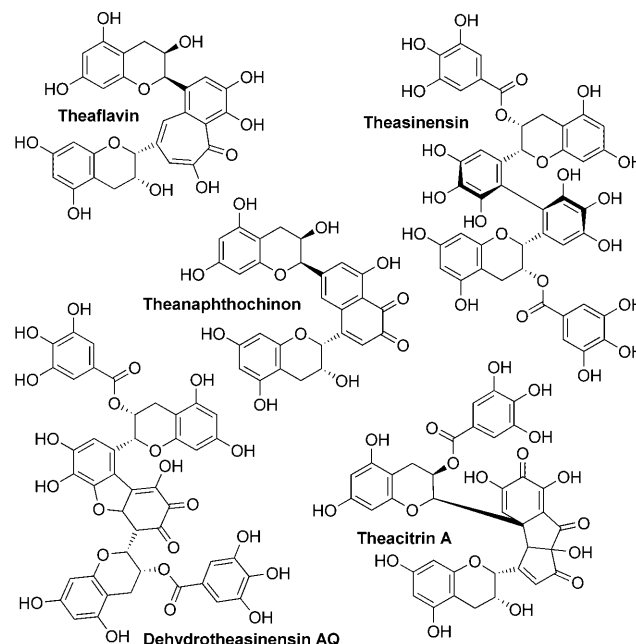


Abbildung 4. Beispiele für Theatannine.

Der allgemeine Phenylpropan-Stoffwechsel der Pflanzen gibt eine ganze Reihe von Derivaten der Hydroxyzimtsäure (C_6-C_3) heraus, die sich voneinander durch die Zahl an Hydroxy- und Methoxygruppen an ihrer Phenyleinheit unterscheiden (*p*-Cumarsäure, Ferulasäure, Sinapinsäure, Kaffeesäure). Als monophenolische Carbonsäuren sind sie oft mit Polyolen verestert. So bildet eine dieser Säuren, die Kaffeesäure (3,4-Dihydroxyzimtsäure; Abbildung 10), mit der tetraolischen Chinasäure mittelgroße Polyesterderivate wie die 3,5-Di-*O*-kaffeoylchinasäure, die unter anderem in Kaffeebohnen vorkommt.^[16] Diese Derivate werden als Chlorogensäuren oder ganz allgemein als Kaffeetannine bezeichnet (Abbildung 5).^[14c,16b] Sehr viele Polyole, unter anderem die Saccharide, sind durch Polyhydroxyphenylcarbonsäurereste acyliert, auf ziemlich die gleiche Art wie bei den Gallo- und Ellagtanninen. Die häufigsten Acyleinheiten sind Kaffee- (C_6-C_3) und Gallensäurereste (C_6-C_1) sowie die dehydromeren Hexahydroxydiphenoleinheiten (C_6-C_1)₂.^[17] Beispiele für diese Polyphenol-Verbindungen sind die Cichoriensäure, bei der zwei Kaffeesäureeinheiten mit zwei Alkoholfunktionen der Weinsäure acyliert sind,^[18a] Dihydroxyphenylethylglycoside mit ebenso zwei Kaffeesäureeinheiten (z.B. das Verbascosid, synonym Acteosid),^[18b] sowie das Hamamelitannin, das aus zwei Gallensäureeinheiten an dem seltenen Zucker Hamamelose besteht und in größeren Mengen in der

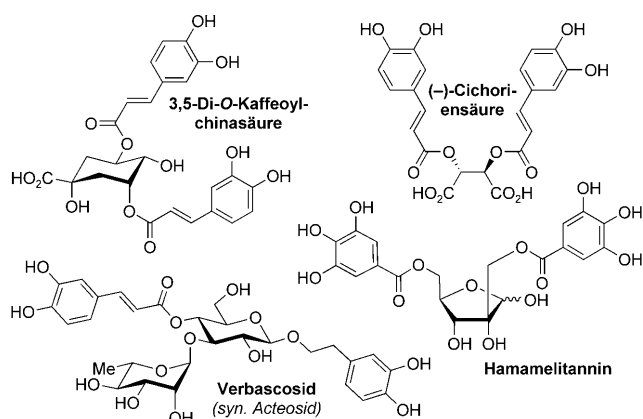


Abbildung 5. Beispiele für polyphenolische Kaffeesäureester-Derivate, darunter das Kaffeetannin 3,5-Di-O-Kaffeoylchinasäure und das polyphenolische Galloylsterderivat Hamamelitannin.

Rinde der virginischen Zaubernuss (*Hamamelis virginiana* L.) gefunden wird (Abbildung 5).^[18c]

Durch Hydratisierung, Veresterung und oxidative Phenolkupplung bildet lediglich die Kaffeesäure oligomere Strukturen, zum Beispiel Dimere wie die Rosmarinsäure bis hin zu den Tetrameren Rabdosiin und Lithospermsäure B (syn. Salvianolsäure B), die hauptsächlich in der Pflanzenfamilie der *Lamiaceae* (Lippenblütler, früher *Labiales*) gefunden werden.^[19] Bisweilen werden diese Kaffesäurederivate auch als Labiataetannine bezeichnet (Abbildung 6).^[14c, 16b]

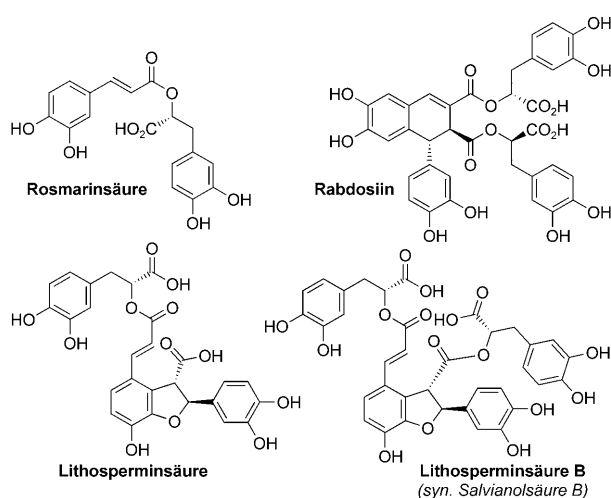


Abbildung 6. Beispiele für von Kaffeesäure abgeleitete oligomere Labiataetannine.

Der produktivste Stoffwechselweg der Pflanzen – was die Zahl der produzierten (poly)phenolischen Verbindungen angeht – ist zweifelsfrei der Flava-/Flavonoidweg. Bei den Flava-/Flavonoiden handelt es sich um metabolische Hybride, die aus einer Kombination von Phenylpropan-Verbindungen ($\rightarrow C_6-C_3$, Shikimatweg) und „Polyketiden“ ($\rightarrow C_6$, Acetat-/Malonatweg) hervorgegangen sind. Trotz dieses gemeinsamen biosynthetischen Ursprungs überspannen die Flavonoide

mehrere strukturell sehr unterschiedliche Unterklassen. Bis heute wurden über 8000 Strukturen als Flavonoide klassifiziert.^[20] Die meisten sind kleine Moleküle mit zwei Mono- bis zu Trihydroxyphenyleinheiten. Während sie keine direkte Gerbwirkung haben, können sie zu komplexeren Molekülen weiterreagieren, die dann auch tanninartige Eigenschaften entwickeln. Zu den Flavonoiden zählen unter anderem die Flavone wie Apigenin und Luteolin, die Flavanone wie Naringenin, die Flavanole wie Kaempferol, Quercetin mit seinem Glycosid Rutin, die Isoflavone wie Genistein, Anthocyane wie Oenin (d.h. Malvidin-3-*O*-Glucosid),^[21] Chalkone wie Butein, Aurone wie Aureusidin, Xanthone ($C_6-C_1-C_6$) wie Garcilivin A, und, schlussendlich, die Flavanole wie (Epi)Catechin, Epigallocatechin und Fisetinidol (Abbildung 7). Letztere sind vermutlich Vorstufen der bereits ge-

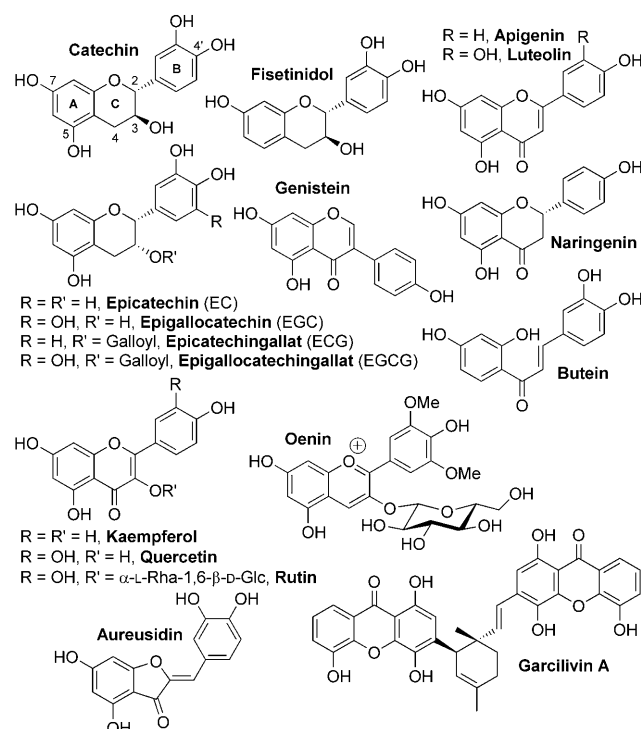


Abbildung 7. Beispiele für Flava-/Flavonoide.

nannten kondensierten oligo-/polymeren Tannine (Proanthocyanidine) und Theatannine (siehe die Abbildungen 1 und 4).

Eine andere Substanzklasse mit oligomerer Flavonoid-Struktur sind die hauptsächlich von Ferreira und Mitarbeitern untersuchten Phlobatannine.^[22] Diese oft auch als Phlobaphene oder Tanners-Rot bezeichneten hoch interessanten Verbindungen enthalten eine ringisomerisierte kondensierte Tanninstruktur (Chromenstruktur), die entweder von Prorobinetidin-artigen Diflavan-3-olen (Tetrahydropyranochromen) oder Profisetidin-artigen Triflavan-3-olen (Hexahydropyranochromen) abstammt (Abbildung 8).^[22b]

Aus dem hybriden Phenylpropan-/Polyketidweg stammt auch eine weitere wichtige Polyphenolklasse, nämlich die Polyhydroxystilbene ($C_6-C_2-C_6$), deren wichtigster Vertreter

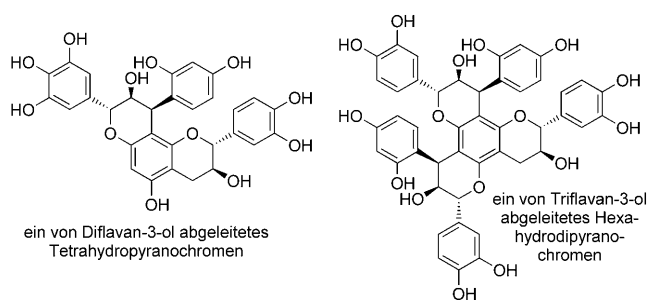


Abbildung 8. Beispiele für Phlobatannine.

zweifelloos das Phytoalexin *trans*-Resveratrol ist (3,5,4'-Trihydroxy-*trans*-stilben; Abbildung 9). Seit diese Substanz vor einigen Jahren durch biologische Evaluierung als krebsvor-

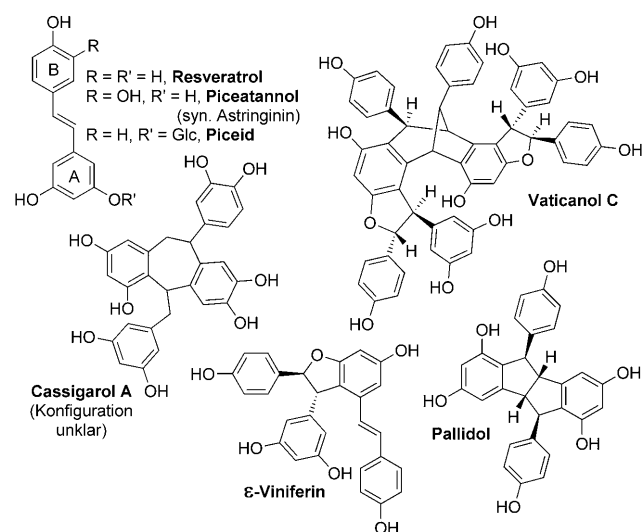


Abbildung 9. Strukturen von Resveratrol, seinem Glucosid Piceid, der Catechol-Variante Piceatannol und Beispiele für Oligostilbene.

beugendes Mittel und gleichzeitig als Inhaltsstoff von Wein erkannt worden war, konzentriert sich auf sie ein enormes wissenschaftliches und auch mediales Interesse (siehe Abschnitt 3.3). Mit ihrer zentralen, mit zwei Phenoleinheiten konjugierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung sind die Polyhydroxystilbene sehr anfällig für Oligomerisierungen, die wahrscheinlich über oxidative Phenolkupplungen ablaufen. Ähnlich wie die Hydroxyzimtsäuren, -ester und -alkohole durch eine Abfolge von oxidativen Kupplungen in Lignan-/Neolignan-Dimere (C_6-C_3)₂ und Ligninpolymere (C_6-C_3)_n für die pflanzliche Zellwand umgewandelt werden,^[23] können auch Resveratrol und seine natürlichen Analoga wie Piceatannol (syn. Astringinin) (bio)chemisch zu polyphenolischen Oligomeren wie ε-Viniferin, Cassigarol A, Pallidol und dem tetrameren Apoptoseauslöser Vaticanol C (Abbildung 9) weiterreagieren.^[24]

Beulen wir die Grenzen der WBSSH-Definition ungebührlich aus, wenn wir all diese Strukturen auch in die Familie der pflanzlichen Polyphenole einrechnen? In der Literatur wurde die Definition für „Polyphenole“ tatsächlich schon auf

üblere Weise sogar auf einfache pflanzliche Monophenole angewendet (siehe Abschnitt 2.2). In diesem Zusammenhang haben die mit Phenylpropan verknüpften hydroxylierten Zimtsäuren (C_6-C_3) wieder einen besonderen Status, denn diese werden metabolisch unter anderem durch Decarboxylierung, Dehydratisierung, Hydrierung, aromatische Hydroxylierung, oxidative Spaltung und Cyclisierung und andere Stoffwechselvorgänge wieder zu Monophenolen umgewandelt. Solche Monophenole sind zum Beispiel der Aldehyd Vanillin (C_6-C_1), das charakteristische Aroma von fermentierten Vanillebohnen, die Carbonsäure Salicylsäure (C_6-C_1), die in der pflanzlichen Verteidigung eine wichtige Rolle spielt, das Catechol Hydroxytyrosol (C_6-C_2), ein starkes Antioxidans, das aus dem Brauchwasser von Olivenölmöhlen extrahiert wird, Eugenol (C_6-C_3), Hauptaroma von reifen Bananen und Inhaltsstoff von Nelken, aus denen es im industriellen Maßstab extrahiert wird, und Scopoletin (C_6-C_3), ein Hydroxycumarin mit Phytoalexin-artiger antimikrobieller Aktivität für Pflanzen (Abbildung 10).^[25] Diese und wei-

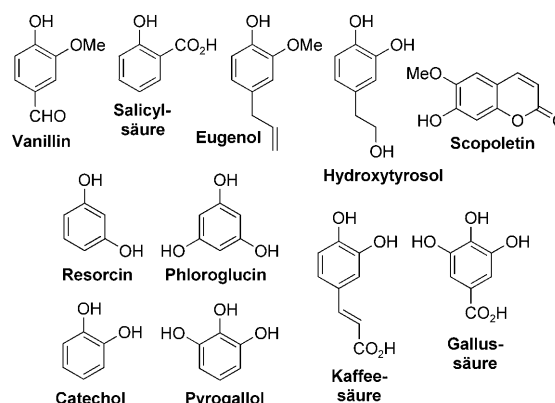


Abbildung 10. Beispiele für einfache pflanzliche „Monophenole“.

tere Monophenole haben für Pflanzen sehr wichtige Funktionen. Sie kommen häufig in pflanzlichen Lebensmitteln und Getränken vor und werden in der klassischen Kräutermedizin verwendet. Studien zu ihren chemischen und organoleptischen Eigenschaften werden häufig in Zeitschriften und Konferenzprogrammen in Form von Forschungsberichten zu Polyphenol-verwandten Themen präsentiert, was aber noch lange nicht heißt, dass dadurch diese Substanzen automatisch als „Polyphenole“ zu bezeichnen sind (siehe Abschnitt 2.2).

2.2. Eine umfassende Definition pflanzlicher Polyphenole

Zugegebenermaßen ist die obige Auslassung über Strukturtypen kaum dazu geeignet, ein klares Bild der Familie der pflanzlichen Polyphenole zu gewinnen. Sicher ist aber, dass eine Hydroxygruppe an einem Benzolring oder sonstigen Arenring die Verbindung nicht gleich zu einem Polyphenol macht. Catechol, Resorcin, Pyrogallol und Phloroglucin, alles di- und trihydroxylierte Benzolderivate, werden weiter nach den IUPAC-Nomenklaturregeln für chemische Verbindungen als „Phenole“ geführt.^[26] Viele

solcher pflanzlichen Monophenole (siehe Abbildung 10) werden oft „Polyphenole“ genannt, und zwar nicht nur in der Werbung für Kosmetika oder Lebensmittel, sondern ebenso in der wissenschaftlichen Literatur, die sich dem modischen Gebrauch des Worts offenbar nicht entziehen konnte. Ein schändliches Beispiel hierfür ist das Catechol Hydroxytyrosol (3,4-Dihydroxyphenylethanol; Abbildung 10), ein aus Oliven isoliertes Antioxidans. Die chemische Bezeichnung „Phenol“ bezieht sowohl den Arenring als auch seine(n) Hydroxysubstituenten ein. Selbst wenn wir also einverstanden sind, in die Definition auch Polyphenole ohne Gerbwirkung hineinzu nehmen, sollte der Ausdruck „Polyphenol“ dennoch im strengen chemischen Sinne nur für Strukturen gelten, die mindestens zwei Phenoleinheiten enthalten, unabhängig von der Zahl der an ihnen hängenden Hydroxygruppen. Allerdings benötigt, wie Jeffrey B. Harborne^[27] vernünftigerweise betonte, eine solche rein chemische Definition von (Poly)Phenolen unbedingt noch weitere Zusatzbedingungen. Schließlich enthalten viele Naturstoffe von unterschiedlichem biosynthetischen Ursprung mehr als eine Phenoleinheit, zum Beispiel manche Terpenverbindung wie das Gossypol aus der Baumwollpflanze^[28] und manche Tyrosin-Alkaloide wie Norreticulin^[29] (Abbildung 11). Solche Alkaloide machen eine einfache und dennoch umfassende Definition von pflanzlichen Polyphenolen natürlich nicht leichter, zumal die Aminosäure Tyrosin, von der die Alkaloide abstammen, selbst ein (Primär-)Metabolit aus dem Phenylpropan-Reaktionsweg ist. Vor diesem Hintergrund stellen wir deshalb hiermit unsere überarbeitete Definition von „echten“ pflanzlichen Polyphenolen vor:

Der Ausdruck „Polyphenol“ soll zur Definition von pflanzlichen Sekundärmetaboliten benutzt werden, die ausschließlich aus dem Shikimat-Phenylpropan-Biosyntheseweg und/oder dem Polyketid-Biosyntheseweg stammen. In ihrer grundlegendsten Struktur müssen diese Verbindungen mehr als einen Phenolring enthalten und dürfen keine Stickstoff-Funktionalitäten tragen.

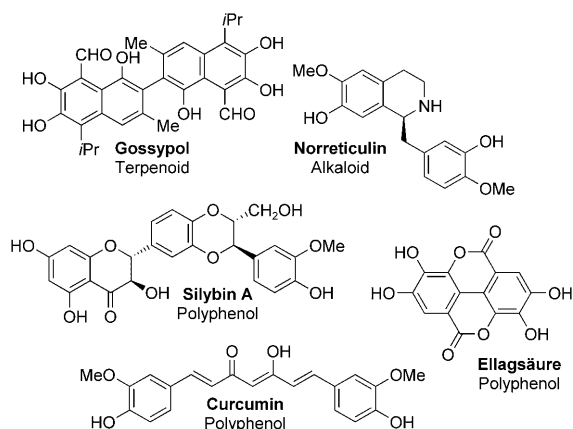


Abbildung 11. Pflanzliche Polyphenole: sein oder nicht sein!

Von dieser Definition sind alle Monophenolstrukturen ausgeschlossen, darunter Di- und Trihydroxyphenyl-Strukturen (siehe Abbildung 10) sowie ihre natürlichen Derivate wie

Methylphenylether und *O*-Phenylglycoside. Natürlich haben solche Verbindungen, die ja entweder biogenetische Vorstufen oder spätere Stoffwechselprodukte von Polyphenolen sein können, definitiv ihren Platz in der Gesamtforschung an Polyphenolen, aber sie dann auch gleich als „Polyphenole“ zu qualifizieren geht doch deutlich zu weit. Andererseits sind alle Strukturtypen aus Abschnitt 2.1, auch die monomeren Flava-/Flavonoide und Hydroxystilbene wie Resveratrol und selbst dessen Glucosid Piceid (siehe Abbildung 1–9) „echte“ Polyphenole gemäß unserer Definition. Auch sämtliche Lignan-/Neolignan-Dimere mit ihren zwei freien Phenoleinheiten und die polymeren Lignine zählen dazu. Von den anderen pflanzlichen Phenolen, die wegen ihrer bemerkenswerten biologischen Aktivität intensiv erforscht wurden, lassen sich auch der Ellagtannin-Metabolit Ellagsäure (siehe Abschnitt 3.3), ein natürlicher Inhaltsstoff von vielen roten Früchten und Beeren, das Pigment Curcumin aus *Curcuma* spp. (z. B. Gelbwurz, *Curcuma longa*), das aus dem Phenylpropan-Reaktionsweg stammt, und das Flavonolignan Silybin A^[30] aus Samen von *Silybum marianum* als „echte“ Polyphenole definieren (Abbildung 11).

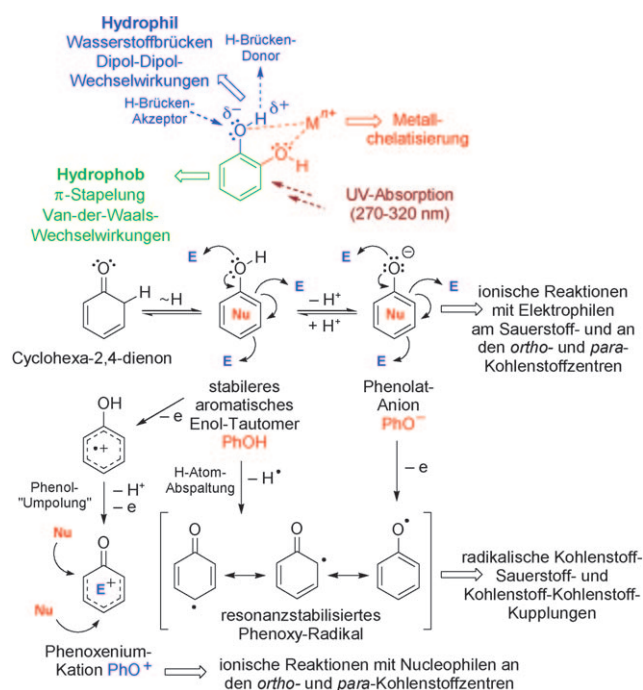
3. Warum sich überhaupt mit pflanzlichen Polyphenolen beschäftigen?

Es gibt viele Gründe, pflanzliche Polyphenole zu untersuchen. Von ihrer Grundstruktur her bis zum Einbau in chemisch transformierte und komplexe Oligo-/Polymereinheiten zeigen pflanzliche Polyphenole ein bemerkenswert vielfältiges Register von biophysikalisch-chemischen Eigenschaften und sind schon deshalb höchst interessante Naturstoffe. Die erste Frage mag dann sein, warum Pflanzen diese Stoffwechselprodukte mit multiplen Phenoleinheiten so sehr zu benötigen scheinen. Über eine Antwort wird immer noch spekuliert; möglicherweise gibt es auch unterschiedliche Antworten für unterschiedliche Polyphenole.^[31] Allgemein gesagt üben pflanzliche Polyphenole offensichtlich verschiedene Funktionen aus, etwa als Teil der pflanzlichen Abwehr gegen pathogene Mikroben und Herbivore wie Insekten (durch ihre antibiotische und fraßhemmende Wirkung), als Schutz gegen Sonnenlicht (Abschirmen von UV-B-Strahlung, Lichtschirms, die DNA-Schäden hervorrufen kann), was



Bild: Prof. Vincenzo Lattanzio

wahrscheinlich ein wesentlicher Faktor für die erfolgreiche Evolution der frühen Landpflanzen war, und ebenso durch ermöglichte Wechselwirkungen zwischen den Pflanzen und anderen Organismen wie Insekten, symbiotischen Pilzen und Bakterien, um Vermehrung, Versorgung und Wachstum zu gewährleisten.^[31] Sowohl während der längerfristigen Evolution als auch bei einer zwangsweise raschen Anpassung an die Jahreszeiten haben die Pflanzen mit wechselnden Bedingungen umzugehen gelernt. Dies gelingt ihnen mithilfe eines eindrucksvollen chemischen Arsenal, das sie durch einen bemerkenswerten Sekundärstoffwechsel aufbauen können und das ihnen als unerschöpfliche Quelle für diverse Strukturen zur Verfügung steht.^[31] Natürlich waren und sind am Schutz der Pflanzen auch andere, ebenfalls sehr große Klassen von Sekundärmetaboliten wie die Alkaloide und Terpene wesentlich beteiligt. Durch chemische Reaktion tragen sie dazu bei, dass ein ökologisches Gleichgewicht zwischen Pflanzen und anderen Organismen bestehen bleibt – die sich zum großen Teil ja von ihnen ernähren (Menschen zum Beispiel). In Anbetracht der weit reichenden Vorteile für die Pflanzen und folglich auch die sich von ihnen ernährenden Organismen, die auf den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Phenolfunktion beruhen, verdienen die pflanzlichen Polyphenole auf jeden Fall eine spezielle Erwähnung (Schema 1).



Schema 1. Grundlegende physikalisch-chemische Eigenschaften und Reaktivitäten der Phenolfunktion. E = Elektrophil, Nu = Nucleophil.

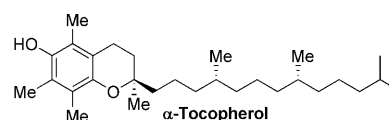
Die Grundstruktur der Phenolfunktion – ein Phenylring mit Hydroxygruppe (PhOH) – ist eine amphiphile Einheit, bei der sich der hydrophobe Charakter des ebenen aromatischen Rings mit der Hydrophilie des polaren Hydroxysubstituenten vereinigt, sodass dieser sowohl als Wasserstoffbrückendonator als auch -akzeptor fungieren kann (Schema 1).

Die hydrophoben π - π -Stapel-Wechselwirkungen (durch Van-der-Waals-Kräfte) und die Bildung von Wasserstoffbrücken sind zwei oftmals komplementäre Effekte, durch die pflanzliche Polyphenole zur physikalischen Wechselwirkung mit anderen Biomolekülen – in erster Linie mit Proteinen – befähigt werden (Abschnitt 3.3).^[32]

Sind mindestens zwei benachbarte Hydroxygruppen an einem Phenylring vorhanden, steht der Weg offen zur Chelatisierung von Metallen.^[33] Eine solche Chelatisierung ist ein wichtiges Grundmotiv zum Beispiel für die Pigmentierung der Pflanzen^[21,31b] oder für den Kreislauf kationischer Mineralstoffe (z.B. Ca, Mg, Mn, Fe, Cu) im System Pflanze-Kompost-Boden.^[31b,f,34] Zudem ist das zweite Absorptionsmaximum von Phenol in Wasser (270 nm, $\pi \rightarrow \pi^*$) gegenüber dem von Benzol (254 nm) rotverschoben. Eine weitere Hydroxygruppe und/oder eine zusätzliche elektronenziehende Gruppe wie eine Carbonyl- oder Esterfunktion in *para*-Stellung, die häufig bei pflanzlichen (Poly)Phenolen zu finden sind, verschieben das Absorptionsmaximum sogar bis in den UV-B-Bereich (280–320 nm), sodass die Pflanze durch den Phenolmetaboliten gegen die DNA-schädigende Strahlung der Sonne geschützt werden kann.^[31b,c,e]

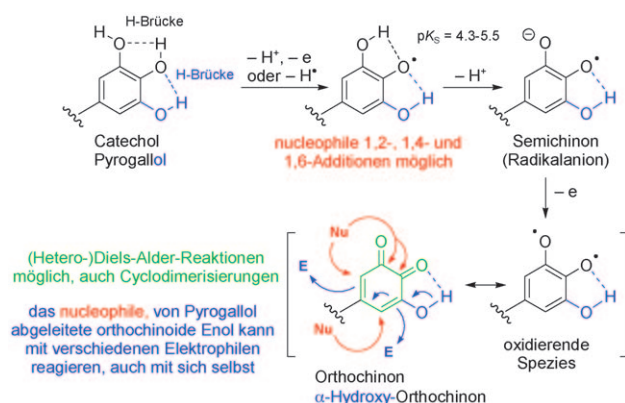
Schon eine einzige Hydroxygruppe am Benzol/Phenylring hat drastische Auswirkungen auf die chemischen Eigenschaften dieses andernfalls nahezu inerten aromatischen Systems. Phenole können auch als stabilisierte Enol-Tautomere betrachtet werden, die weiche Nucleophile darstellen. Dank der mäßigen, aber in biologischen Systemen relevanten Acidität der phenolischen O-H-Bindung ($pK_s \approx 8$ –12) können sie aber durch Deprotonierung zum Phenolat-Anion (PhO⁻) in härtere Nucleophile umgewandelt werden. Daher reagieren pflanzliche Phenole bei vielen ionischen Reaktionen entweder als Kohlenstoff- oder als Sauerstoff-Nucleophil (Schema 1).

Außerdem sind Phenole und Phenolationen oxidationsempfindlich. Infolge der relativ geringen Bindungsdissoziationsenergie (BDE) der phenolischen O-H-Bindung (87–90 kcal mol⁻¹ in der Gasphase bis 95 kcal mol⁻¹ in aprotischen polaren Lösungsmitteln)^[35] kann Wasserstoff unter Bildung von Phenoxyradikalen (PhO[•]) abstrahiert werden. Alkyl- und/oder Alkoxygruppen in *ortho*- und/oder *para*-Stellung senken die BDE der O-H-Bindung weiter drastisch, wie beispielsweise an der BDE der Vitamin-E-Form α -Tocopherol, einem Standard-Antioxidans, zu sehen ist (77–79 kcal



mol⁻¹).^[36] Phenolationen können auch leicht durch Ein-Elektron-Prozesse oxidiert werden. Dabei entstehen über Delokalisation stabilisierte Radikale, die oft bei der (biochemischen) Umwandlung von einfachen pflanzlichen (Poly)Phenolen in komplexere (oligo-/polymere) Polyphenole als Schlüsselintermediate angesehen werden. Durch radikalische Kohlenstoff-Sauerstoff- und Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen werden dann vor allem Diarylether und Biaryle

gebildet. Diese Fähigkeit der Phenole, homolytisch ein Wasserstoffatom abzugeben, ist einer der Gründe, warum vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln, die von Natur aus reich an pflanzlichen Polyphenolen sind, solche gesundheitsfördernde antioxidative Wirkungen zugeschrieben werden (siehe Abschnitt 3.1). Catechol- und Pyrogallol-artige Phenole können durch Ein-Elektron-Oxidation in Orthochinonen und α -Hydroxyorthochinonen umgewandelt werden, die wiederum selbst als elektrophile und/oder nucleophile Partner oder als (Hetero-)Diene und/oder Dienophile bei Diels-Alder-Cycloadditionen fungieren (Schema 2).



Schema 2. Oxidative Dehydrierung von Catechol- und Pyrogallol-Phenolen zu reaktiven Chinonen.

Diese reaktiven Spezies wurden folgerichtig als mögliche Zwischenstufen beim Aufbau komplexer Phenolstrukturen in Pflanzen (z. B. Theatannine, oligomere und komplexe Ellag-tannine sowie Dehydroellag-tannine wie das Geraniin; Abbildung 4 und Schema 12) durch ionische und/oder pericyclische Reaktionen^[15,37] vorgeschlagen. Bei der kovalenten Modifizierung von nucleophilen Biomolekülen wie Proteinen reagieren sie auch als Elektrophile.^[37b,38] Tatsächlich wird das „Schicksal“ solcher potenziell toxischen Chinoide in biologischen Systemen oft nicht mehr weiter nachverfolgt, was eigentlich verwunderlich ist, wenn man bedenkt, dass diese hoch reaktiven oxidierenden Spezies aus einer antioxidativen „Schutz“-Reaktion ihrer phenolischen Vorstufen entstanden sind (siehe Abschnitt 3.1). Unter den neutralen oder leicht sauren Oxidationsbedingungen, die in biologischen Systemen eher die Regel sind, können Phenole durch eine dehydrierende Zwei-Stufen-zwei-Elektronen-Abgabe in entsprechende Phenoxenium-Kationen (PhO^+) umgewandelt werden (Schema 1). Solche durch Delokalisation stabilisierte kationische Zwischenstufen sind wiederum starke Kohlenstoff-Elektrophile.^[39]

Müssen wir an dieser Stelle noch weiter bekräftigen, warum die Pflanzen ausgerechnet die Phenolfunktion als Grundlage so vieler Sekundärmetabolite ausgewählt haben? Offenbar sind diese Sekundärmetabolite für die Entwicklung und das Überleben der Pflanzen außerordentlich wichtig! Es kann dann auch nicht überraschen, dass gerade eine Anordnung von Polyphenoleinheiten es den Pflanzen am besten ermöglicht, das breite Spektrum der physikalisch-chemischen

Eigenschaften von Phenolfunktionen auszuschöpfen. Dahingehend sind die pflanzlichen Polyphenole bemerkenswert vielseitige Metabolite. Auch dass die pflanzlichen Polyphenole lange als Quelle für Naturstoffe mit möglicher gesundfördernder Wirkung für den Menschen angesehen wurden, kommt nicht überraschend. An Polyphenolen reiche Pflanzenextrakte, Kräuter und Gewürze werden seit tausenden Jahren in der traditionellen orientalischen Medizin verwendet. Die Literatur, und zwar meistens Zitate aus Asien, wo Kräuterheilmittel auch heute noch regelmäßig verabreicht werden, strotzt nur so von Berichten über die Identifizierung von Polyphenolen als aktives Prinzip bei alternativen Medikamentierungen.^[13b,16b,40] Heute wird in Europa und Amerika die regelmäßige Aufnahme von Obst und Gemüse („Fünf Portionen am Tag!“)^[41] wärmstens empfohlen. Die in Obst und Gemüse enthaltenden Polyphenole gelten als sehr wichtig für eine langfristige Erhaltung der Gesundheit, weil sie das Risiko von chronischen und degenerativen Erkrankungen senken können.^[31d,42] Infolge der wachsenden Anerkennung der gesundfördernden Wirkung pflanzlicher Polyphenole für den Menschen erhielten diverse pflanzliche Nahrungsmittel und Getränke wie Tee, Rotwein, Kaffee, Apfelmol, Schokolade sowie viele andere Produkte aus Früchten und Beeren mit einem Mal eine ganz neue Wertschätzung.

Seit etwa 20 Jahren ist eine enorme Zunahme der Zahl an wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu „Polyphenolen“ zu erkennen (Abbildung 12). Unter diesen Veröffentlichungen

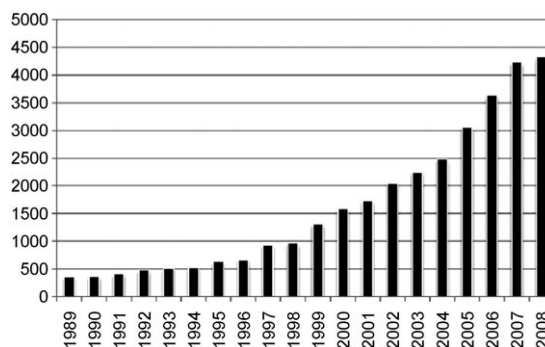


Abbildung 12. Entwicklung der Zahl an Veröffentlichungen zu „Polyphenolen“ zwischen 1989 und 2008 (Quelle: SciFinder Scholar).

sind auch viele epidemiologische Untersuchungen, die für einen möglichen Wert der Naturstoffe beim Schutz gegen altersbedingte Erkrankungen sprechen. Diesen Studien zufolge liegt der hauptsächliche Nutzen der Polyphenole im Abfangen von Radikalen und reaktiven Sauerstoffspezies (ROS, siehe Abschnitt 3.1), die unter oxidativem Stress übermäßig produziert werden und nicht in der Zelle regulär durch endogene Antioxidantien, wie Glutathion (GSH), die Glutathion-Peroxidase oder die Superoxid-Dismutase, oder durch antioxidativ wirkenden Vitamine aus der Nahrung (z. B. Vitamin E und C, Carotinoide) abgebaut werden können.

Bald war auch die Kosmetikindustrie emsig dabei, Polyphenolextrakte aus verschiedenen Pflanzenteilen, aus Früchten, Kräutern, Nüssen, Traubenkernen und Baumrinde

für die Entwicklung von neuen Produktlinien einzusetzen. Die Haut sollte auf diese Art besser vor schädlichen Sonnenstrahlen und Alterserscheinungen geschützt werden. Auch die parapharmazeutische Industrie verstärkte ihre Anstrengungen, in Amerika und Europa neue Produkte aus polyphenolhaltigen Pflanzenextrakten unterschiedlichster Funktion für die Erhaltung der Gesundheit herauszubringen. Dies kann man durchaus als interessante kommerzielle Entwicklung betrachten und hieraus eine moderne Interpretation klassischer medizinischer Ansätze ableiten. Eines der bekanntesten parapharmazeutischen Produkte ist Pycnogenol, eine Mischung aus Flavanolen, daraus abgeleiteten Proanthocyanidin-Oligomeren und phenolischen Säuren, die aus der Rinde der Strandkiefer (*Pinus maritima*) extrahiert werden.^[43] Auch die Lebensmittelindustrie begann bald mit der Entwicklung von funktionellen Lebensmitteln oder „Nutraceuticals“, die ausgewählte natürliche Polyphenole als wichtige Zusätze enthalten.^[44] Lediglich die pharmazeutische Industrie hielt sich bei der Wahl pflanzlicher Polyphenole als Leitmoleküle für die Arzneimittelforschung zurück.^[45] Das einzige Beispiel einer Zulassung ist eine Mischung von Proanthocyanidin-Oligomeren, die unter anderem aus Kiefernrinde oder Traubenkernen extrahiert wird und vor Jahrzehnten als gefäßschützendes Medikament auf den Markt kam (z. B. Flavay, Flavan, Resivit, Endotelon). Die Gründe für das geringe Interesse seitens der pharmazeutischen Industrie sind unklar; vielleicht beeinflussten frühere Überlegungen die Medizinalchemiker in ihrer Ansicht, dass pflanzliche Polyphenole („Gerbstoffe“) strukturell eher undefinierte oligomere Einheiten darstellen und mit Proteinen nur unspezifisch unlösliche Komplexe bilden – was bei manchen pflanzlichen Polyphenolen auch durchaus der Fall sein kann, wie die depsidischen Gallotannine und die nicht trennbaren Gallotannin-Mischungen und höhere oligomere Proanthocyanidine zeigen. Andere Polyphenole eignen sich dagegen aufgrund ihrer Struktur besser für spezifische Wechselwirkungen mit Proteinen wie Enzymen (siehe Abschnitt 3.3). Leider enthalten die Standardprotokolle der Industrie zur Extraktion von pflanzlichen Sekundärmetaboliten in der Regel eine Verfahrensstufe, bei der sämtliche polyphenolische Verbindungen, von denen viele ja in wässriger Phase löslich sind, entfernt werden. Der Grund für diesen Schritt sind mögliche „falsch-positive“ Ergebnisse, die beim Screening gegen ein vorgegebenes Biomolekül weitgehend ausgeschlossen werden sollen.^[44] Viele Hochschulforscher, die Polyphenole untersuchen, – wir natürlich auch – sind allerdings der Meinung, dass die verworfene wässrige Phase durchaus eine genauere Betrachtung wert ist, denn hier könnte man vielleicht nicht unbedingt das „Allheilmittel“ schlechthin, aber doch zumindest interessante künftige Leitstrukturen für die Arzneimittelforschung oder wertvolle Verbindungen zum Testen von biologischen Systemen finden.^[45,46] Glücklicherweise scheint sich diese Situation aber zu verbessern, wie die starke Zunahme von Veröffentlichungen durch akademische Nicht-Polyphenol-Spezialisten beweist. Anhand von ausgewählten Polyphenol-Naturstoffen aus verschiedenen Unterklassen zeigen sie den besonderen Wert dieser einmaligen Strukturen und ihre biologischen Aktivitäten (siehe Abschnitte 3.2 und 3.3).

3.1. Polyphenole: Antioxidation oder Prooxidation

Unbestreitbar ist das am meisten genannte Charakteristikum von Polyphenolen – und von pflanzlichen Phenolen im Allgemeinen – ihre Fähigkeit, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) abzufangen, namentlich radikalische und nichtradikalische ROS wie O_2^- , HO^\bullet , NO^\bullet , H_2O_2 , 1O_2 , $HOCl$ sowie die aus Biomolekülen wie Lipoproteinen niedriger Dichte (LDLs),^[47] Proteinen und Oligonucleinsäuren (DNA und RNA)^[48] oxidativ erzeugten freien Radikale RO^\bullet und ROO^\bullet . All diese Spezies können die menschliche Gesundheit beeinträchtigen.^[31e,42e,49] Häufig wird diese Antioxidationswirkung auch als Schlüsseleigenschaft dafür angesehen, chronischen Erkrankungen und altersbedingten Leiden wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Atherosklerose), Krebs, dem Neuronenabbau (z. B. Alzheimer-Krankheit) sowie der Hautalterung mit diätischen pflanzlichen (Poly)Phenolen und anderen pflanzliche Polyphenole enthaltenden Verabreichungen vorzubeugen und sie abzuschwächen. Mit Blick auf die Welle der Begeisterung, die die pflanzlichen Polyphenole als „Super“-Antioxidantien zunächst begleitet hat – egal ob berechtigt oder etwas übertrieben –, werden wir jetzt kurz auf die fundamentalen Aspekte der zugrundeliegenden Chemie eingehen und einige einschlägige Ergebnisse dazu vorstellen. Pflanzliche (poly)phenolische Verbindungen können als Antioxidantien wirken, indem sie Eisen(II)/Kupfer(I)- und Eisen(III)/Kupfer(II)-Ionen chelatisieren; diese Metallionen sind durch Haber-Weiss/Fenton-Reaktionen an der Umwandlung von O_2^- und H_2O_2 in das höchst aggressive HO^\bullet beteiligt.^[33,50] Sie können auch Enzyme zur O_2^- -Erzeugung wie die Xanthin-Oxidase und die Proteinkinase C abblocken.^[50b] Tatsächlich entfalten (Poly)phenole (ArOH) ihre Schutzwirkung aber am besten durch direktes Abfangen von ROS oder allgemein von Radikalen. Eine weitere und ebenfalls untersuchte Möglichkeit ist auch die synergistische Antioxidation, indem die Antioxidantien nämlich andere potente Antioxidantien wie α -Tocopherol (α -TOH) regenerieren (α -TO $^\bullet$ + ArOH \rightarrow α -TOH + ArO $^\bullet$).^[50b,51]

Zwei Haupt-Antioxidationsmechanismen wurden postuliert.^[52] Der erste beruht auf der bereits angesprochenen Fähigkeit der Phenolfunktion, ein Wasserstoffatom an ein Radikal R^\bullet abzugeben. Ein Beispiel ist das Abfangen von Peroxyradikalen LOO^\bullet , die bei der Autoxidation von Lipiden (LH) entstehen (Peroxidation: $LH \rightarrow L^\bullet$ und daraufhin $L^\bullet + ^3O_2 \rightarrow LOO^\bullet$). Die antioxidative Wirkung der (Poly)Phenole äußert sich hier im Kettenabbruch, und das phenolische Antioxidans (ArOH) wird durch den H-Atom-Transfer (HAT) selbst zum Radikal (ArO $^\bullet$, Schema 3). Die Effizienz dieser Antioxidation hängt von der Geschwindigkeit des H-Atom-Transfers auf LOO^\bullet ab ($ArOH + LOO^\bullet \rightarrow ArO^\bullet + LOOH$) und von der Stabilität des entstehenden Phenoxyradikals ArO $^\bullet$, das weder mit $LOOH$ zurückreagieren noch mit dem Substrat LH weiterreagieren, sondern lediglich den Fortlauf der Radikal-Kettenreaktion ($LOO^\bullet + LH \rightarrow LOOH + L^\bullet$) stoppen soll. Bildung und Stabilität von ArO $^\bullet$ hängen stark von der Struktur der ArOH-Stammverbindung ab. Wichtigste Faktoren sind zunächst das Vorhandensein, die Zahl und die relative Position von zusätzlichen phenolischen Hydroxygruppen, deren Einbindung in intramolekulare



Schema 3. H-Atom-Transfer (HAT) und Ein-Elektron-Transfer (SET) sind die Hauptmechanismen, durch die pflanzliche (Poly)Phenole ihre antioxidative Wirkung als Radikalfänger entfalten. Die Bindungsdissoziationsenergie (BDE) und das Ionisationspotential (IP) des Phenols sind die grundlegenden physikalisch-chemischen Parameter, mit denen die potenzielle Effizienz der beiden Prozesse bestimmt werden kann.

Wasserstoffbrücken^[36a] sowie das konformationsabhängige Potenzial zur elektronischen Delokalisierung im größten Molekülteil. Sämtliche Faktoren beeinflussen die BDE der phenolischen O-H-Bindung: Je schwächer die O-H-Bindung, desto einfacher ist der H-Atom-Transfer.

Der zweite Mechanismus ist ein Ein-Elektron-Transfer (SET) von ArOH auf ein Radikal R[•] unter Bildung eines stabilen Radikalkations ArOH^{•+} (Schema 3). Um die Antioxidationswirkung von pflanzlichen (Poly)Phenolen einzuschätzen, wird auch das Ionisierungspotential (IP) von ArOH als weiterer wichtiger physikalisch-chemischen Parameter betrachtet: Je niedriger das IP, desto leichter läuft die Ein-Elektron-Übertragung ab.

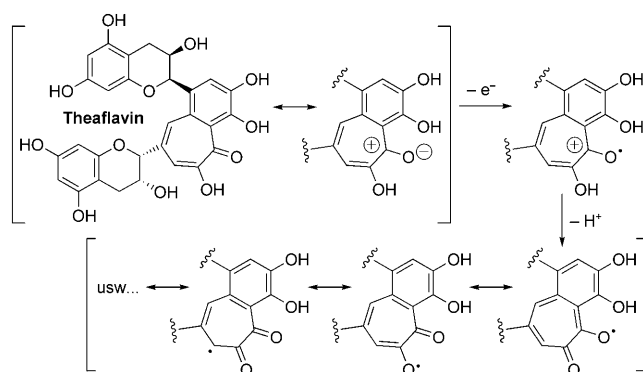
Russo und Mitarbeiter führten die Rechnungen von Wright und Kollegen zur Vorhersage der Aktivität von phenolischen Antioxidantien^[52] weiter und bestimmten das Antioxidationspotenzial einer Reihe von pflanzlichen (Poly)Phenolen. Ebenso wie ihre Vorgänger stützten sie sich auf die Dichtefunktionaltheorie (DFT), um BDEs und IPs in der Gasphase, in Wasser und Benzol zu berechnen.^[53] Substituenten am Phenylring beeinflussen die Aktivität insofern, als elektronenschiebende Substituenten in *ortho*- und/oder *para*-Position zum einen die O-H-BDE senken und somit die H-Atom-Übertragung auf Radikale fördern und zum anderen das entstandene Phenoxyradikal stabilisieren, indem sie seinen Elektronenmangel entweder durch Resonanzeffekte oder durch Hyperkonjugation kompensieren (z.B. *ortho*-Alkylsubstituenten).^[53] Abgesehen von diesen Effekten können auch elektronenziehende Substituenten an Schlüsselpositionen zur Stabilisierung von Phenoxyradikalen beitragen, nämlich durch eine erweiterte Konjugation (z.B. in der Kaffeesäure und ihren Estern), die das ungepaarte Elektron delokalisiert. Wenn sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Substituenten vorhanden sind (wie bei der Gallensäure und ihren Estern), stabilisieren Push-Pull-Resonanzeffekte das Phenoxyradikal.^[53a] Zudem eignen sich Catechole und Pyrogallole (Hydroxytyrosol, Kaffeesäure, Gallensäure; siehe Abbildung 10), als pflanzliche Phenole sowie das Polyphenol Epicatechin (siehe Abbildung 7) nachgewiesenermaßen gut als H-Atom-Donoren. Dies liegt hauptsächlich an (einer oder mehreren) Wasserstoffbrücken zwischen dem entstehenden Phenoxyradikal und benachbarten Hydroxygruppen, die zusätzlich Stabilität verleihen (siehe Schema 2).^[53a] Der Energiegewinn durch intramolekulare Wasserstoffbrücken für die Stabilisierung von Catechol- und Pyrogallol-Phenoxyradikalen wurde mit DFT in der Gasphase zu 8 bzw. 12 kcal mol⁻¹^[52] sowie experimentell (EPR-

Gleichgewicht) zu 4.4 bzw. 7.5 kcal mol⁻¹ ermittelt.^[54] Auf der Grundlage der experimentell bestimmten zusätzlichen Stabilisierungsenergie durch *ortho*-Hydroxy- und *para*-Alkylgruppen wurden dann die O-H-BDEs der Polyphenole Epicatechin und Epigallocatechin (EC und EGC, siehe Abbildung 7) in Benzol zu 81.2 bzw. 77.9 kcal mol⁻¹ berechnet. Diese Werte liegen sehr dicht am experimentellen Wert für das Kettenabbruch-Antioxidans α -Tocopherol.^[36b,c] Pflanzliche Polyphenole, die Radikale nicht durch intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisieren können, stattdessen aber über Resonanzeffekte und planare Strukturen eine ausgeweitete elektronische Delokalisierung ermöglichen, wurden rechnerisch durch niedrigere IP-Werte charakterisiert. Dies qualifiziert sie mehr als Elektronenüberträger auf freie Radikale.^[53a] Beispiele sind das Flavonol Kaempferol und das Trihydroxystilben Resveratrol (Abbildung 7 und 9). Ebenfalls relativ niedrige O-H-BDEs ermittelten Zhang und Kollegen in ihren jüngsten Rechnungen^[55a] für polyphenolische Flavonoide mit Catecholeinheit: So wurde für den B-Catecholring des Flavanols Catechin eine niedrigere BDE ermittelt als für den entsprechenden Ring im Flavon Luteolin (Abbildung 7).^[55a] Möglicherweise bringt eine elektronenziehende konjugierte Gruppe in *para*-Stellung zur phenolischen O-H-Bindung – wie die konjugierte Enoneinheit im C-Ring von Luteolin und anderen Flavonen und Flavonolen – gar keinen Vorteil für die BDE, sondern erhöht diese sogar eher.^[55] Wie schon angesprochen, kann aber ein elektronenziehender *para*-Substituent stabilisierend wirken, wenn er eine elektronische Delokalisierung für das Phenoxyradikal ermöglicht. Umgekehrt ist auch denkbar, dass – ganz im Sinne von Russos Schlussfolgerungen – hoch konjugierte Systeme mit geeigneten IPs wie in Flavonen und Flavonolen besser dazu geeignet sind, durch SET erzeugte Radikalkationen zu stabilisieren.^[53a]

Was kann also grundsätzlich aus der großen Fülle von Literaturdaten zu (poly)phenolischen Antioxidantien abgeleitet werden? Erstens lassen sich die experimentellen BDE-Werte, die oft durch Gleichgewichts-ESR-Spektroskopie und photoakustische Kalorimetrie bestimmt werden, durch die DFT-Rechnungen ziemlich gut reproduzieren. Zweitens leistet ein gegebener Substituent einen annähernd konstanten Beitrag zur Modulierung der O-H-BDE, sodass zur Berechnung der BDE-Werte von unterschiedlich substituierten (Poly)Phenolen die Regel der Gruppenadditivität angewendet werden kann.^[52,53] Vorhersagen zur BDE der phenolischen O-H-Bindung durch Addieren der Beiträge verschiedener Substituenten sind wahrscheinlich zum einen grundsätzlich zuverlässig, dazu sehr nützlich, um neuartige synthetische Antioxidantien gezielt zu entwerfen, und dann auch noch höchst aussagekräftig, wenn man versucht, die zahlreichen experimentellen Daten von Struktur-Reaktivitäts-Studien im Hinblick auf die antioxidative Wirkung pflanzlicher Polyphenole auszuwerten.^[47,50b,56] So bedeutet ein Abweichen zwischen berechnetem und experimentellem BDE-Wert, dass wahrscheinlich ein anderer Mechanismus als HAT ablaufen muss, zum Beispiel SET, und/oder andere Modulierungseffekte auftreten (sterische Effekte phenolischer *ortho*-Substituenten, ein eher hydro- und weniger lipophiles Antioxidans, Wasserstoffbrückenbildung durch das Lösungsmittel).^[52,55b,57]

Um das Antioxidationspotenzial von pflanzlichen (Poly)phenolen zu ermitteln, wurden zahlreiche Techniken entwickelt. Die meisten sind auf das direkte Beobachten oder auf die indirekte Registrierung des Abbaus der radikalischen Spezies angelegt. Auch die Geschwindigkeitskonstante der Radikalabfangreaktion kann gemessen werden.^[47,50b,56,58] Zum Beispiel ermittelten zuerst Jovanovic und Kollegen, danach Bors und Michel die Reaktivität verschiedener Polyphenole mit HO^\bullet , $\text{O}_2^{\bullet-}$ und N_3^\bullet durch Puls-Radiolyse.^[56c] Nach Bors und Michel sind Flavanole wie (Epi)catechin (EC), Epigallocatechin (EGC), Epicatechingallat (ECG), Epigallocatechingallat (EGCG, siehe Abbildung 7) und deren Oligomere (Proanthocyanidine, siehe Abbildung 1) bessere Radikalfänger als manch monomere Flavone und selbst Flavonole. Der Grund hierfür sind ihre (multiplen) Catechol- und Pyrogallol-Einheiten, die ja die wichtigsten Radikalfänger sind. Die höhere Reaktionsgeschwindigkeit des hoch reaktiven HO^\bullet ($t_{1/2} \approx 10^{-9} \text{ s}$) ließ sich hervorragend mit der Zahl an benachbarte Hydroxygruppen tragenden Phenoleinheiten erklären.^[56c] Als am reaktivsten unter den untersuchten monomeren Flavanolen stellte sich dann das Bispyrogallol EGCG heraus ($k = 7.1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Eine sogar noch um eine Größenordnung höhere Reaktionsgeschwindigkeit als EGCG zeigte das hydrolysierbare Tannin β -PGG, ein Pentapyrogallol (1,2,3,4,6-Penta-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose; siehe Abbildung 13, Abschnitt 3.3).^[56c] Im neutralem pH-Bereich zeigte auch das Schwarztee-Flavanolderivat Theaflavin eine um eine Größenordnung höhere Reaktionsgeschwindigkeit als EGCG ($k = 10^7$ gegenüber $7.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Dieses überraschend hohe Antioxidationspotenzial beruht wahrscheinlich auf dem Benzocycloheptenon-Motiv von Theaflavin, das wegen seines Elektronenabgabepotenzials zunächst in ein stark saures Radikalkation umgewandelt wird, und das dann rasch zu einem neutralen, durch Delokalisierung des ungepaarten Elektrons im gesamten Motiv hoch stabilisierten Radikal deprotoniert wird (Schema 4).^[56c]

In mehr oder minder die gleiche Richtung gingen auch die Ergebnisse aus den umfangreichen Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung von pflanzlichen Polyphenolen, die in zahlreichen Assays auf ihre Antioxidationsaktivität getestet wurden. Gemessen wurde die Aktivität als Radikal-



Schema 4. Effizienter SET von der Benzocycloheptenon-Einheit auf das Theaflavin aus schwarzem Tee zum Tropylium-Radikalkation. Nach rascher Deprotonierung wird ein hoch resonanzstabilisiertes neutrales Radikal gebildet.

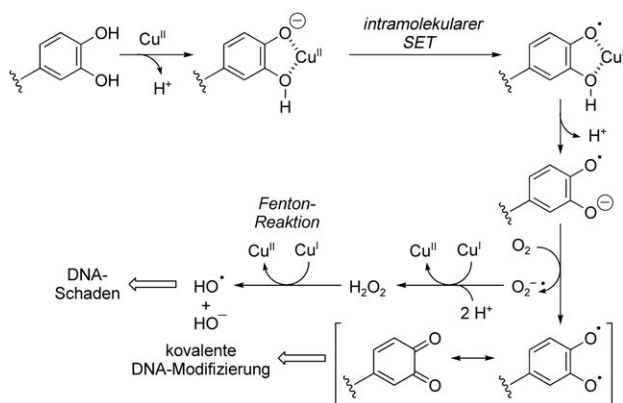
fänger für das Radikalkation 2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonsäure) ($\text{ABTS}^{\bullet+}$), und diese wurde dann mit der Aktivität des wasserlöslichen Vitamin-E-Analogons Trolox (6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbonsäure) verglichen. In anderen Assays wurde die Abfangreaktion für das 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl-Radikal (DPPH^\bullet) gemessen. Die Bestimmung der antioxidativen Aktivität durch Hemmung der Kupfer(II)- oder 2,2'-Azobis(2-amidinopropan)-dihydrochlorid(AAPH)-induzierten Peroxidation von LDL ist eine weitere Möglichkeit. Alle Assays wiesen im Ergebnis in mehr oder weniger die gleiche Richtung.^[47,50b,56]

Unter den Flavon-/Flavan-Polyphenolen stach eindeutig der B-Ring der Catecholeinheit als wichtigster antioxidativer Faktor heraus, der dieser Molekülklasse auch das stärkste Antioxidationspotenzial verlieh. Flavonole sind in der Regel sogar noch aktiver als Flavone, allerdings nur, wenn die 3-Hydroxygruppe an ihrem C-Ring nicht glycosyliert vorliegt. Wahrscheinlich wirkt die elektronenschiebende Enoleinheit des Flavonols der elektronenziehende Enoneinheit entgegen und hebt so den schädlichen Effekt des Enons auf, mit dem sie ja die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung teilt. Daher ist auch beispielsweise das stark antioxidativ wirkende Flavonol Quercetin viel aktiver als sein 3-*O*-Glycosid Rutin, und beide sind aktiver als Kaempferol (siehe Abbildung 7). Letzteres Flavonol ist mit seinem nur einfach hydroxylierten B-Ring weniger aktiv als das Catechol-Flavon Luteolin, und dieses ist etwas weniger aktiv als die (Epi)Catechin-Flavanole.^[56d,g] Auch die angesprochenen Rechnungen geben perfekt diese Reihenfolge im Antioxidationspotenzial wieder.^[53a,55a] Mindestens gleich aktiv oder noch aktiver als Quercetin sind die Flavanole dann, wenn ihr B-Ring eine Pyrogalloleinheit und/oder die 3-Hydroxygruppe ihres C-Ring eine Galloyleinheit trägt (wie in EGC, ECG, EGCG) und/oder sie zu Proanthocyanidin-Konstrukten oligomerisieren.^[56a,d,g] Dieser Trend stimmt mit den Ergebnissen und Vorschlägen von Bors und Michel überein.^[56c] Auch Anthocyanidine und ihre 3-*O*-Glycoside können gleich aktiv wie Quercetin sein – so lange ihr B-Ring eine Catechol- oder Pyrogalloleinheit enthält.^[56g] Folgerichtig sind nicht nur Galloannin- β -PGGs (siehe Abbildung 13, Abschnitt 3.3), sondern auch die Ellagtannine und ihre Oligomere mit zunehmender Zahl an Galloyl- und von Galloyl abgeleiteten Bi-/Teraryleinheiten äußerst starke Antioxidantien, deren Aktivität die der meisten Flavonoide weit übersteigt.^[47e,56d]

Wir müssen uns hier in Erinnerung rufen, dass pflanzliche Polyphenole mit Catechol- und/oder Pyrogalloleinheiten unter bestimmten Umständen auch prooxidativ wirken, indem sie zum Beispiel Eisen(III)- oder Kupfer(II)-Ionen chelatisieren und reduzieren können.^[33b] Ebenso kann das *ortho*-Hydroxyphenoxy-Radikal, das bei der Oxidation einer Catechol-/Pyrogalloleinheit gebildet wird (siehe Schema 2), analog zu den erwähnten Reaktionen mit einem zweiten freien Radikal reagieren, so zum Beispiel mit $^3\text{O}_2$ zu neuen Orthochinon-Oxidantien und $\text{O}_2^{\bullet-}$. Aus dieser möglichen Prooxidation folgt, dass pflanzliche Catechol-(und Pyrogallol-)Polyphenole in Gegenwart von $^3\text{O}_2$ und Eisen- oder Kupferverbindungen auch DNA-Brüche induzieren können (eher mit Kupfer(II)-Verbindungen, weil deren Standardre-

duktionspotential niedriger ist: $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$ 0.15 V und $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ 0.77 V).^[33b,48a,59]

Folglich können Catechol- und Pyrogallol-Einheiten eine dehydrierende Ein-Elektron-Oxidation erfahren und dabei Kupfer(II) in Kupfer(I) umwandeln, das wiederum an der Reduktion von $\text{O}_2^{\cdot-}$ beteiligt ist. Das $\text{O}_2^{\cdot-}$ -Ion entsteht durch Reduktion von $^3\text{O}_2$ mit *ortho*-Hydroxyphenoxy-Radikalen (aus Catechol/Pyrogallol-Einheiten) oder aber, was auch in biologischen Systemen sehr wahrscheinlich ist, mit deren entsprechenden Semichinon-Radikalanionen, denn die radikalischen *ortho*-Hydroxyphenoxy-Mutterverbindungen reagieren ausgesprochen sauer ($\text{p}K_{\text{S}} = 4.3\text{--}5.5$).^[56f] Mehr Kupfer(I)-Ionen können dann das aus der Kupfer(I)-vermittelten Reduktion von $\text{O}_2^{\cdot-}$ gebildete H_2O_2 durch Fenton-Reaktion weiter in das DNA-schädigende HO^{\cdot} umwandeln (Schema 5).



Schema 5. Vorgeschlagener Prooxidationsmechanismus der Kupfer(II)-vermittelten DNA-Schädigung durch pflanzliche Polyphenole vom Catechol-(oder Pyrogallol-)Typ.

Auch elektrophile Orthochinone, die durch Ein-Elektron-Oxidation aus den Semichinon-Radikalanionen gebildet werden (siehe Schema 2 und 5) können kovalente DNA-Schäden und kovalente Protein- und Peptid-Modifikationen verursachen.^[37b,38,60]

Hier haben wir also ein Dilemma! Sind die pflanzlichen Polyphenole nun schützende Antioxidantien oder doch toxische Prooxidantien? Fangen sie Radikale ab oder produzieren sie diese vielmehr? Nützt die Chelatisierung von Metallen dem antioxidativen Schutz oder führt sie eher dazu, dass Metallionen zu ROS-Erzeugern reduziert werden? Wie so oft in der Wissenschaft verbergen sich hinter der einfachsten Antwort auf all diese recht ähnlichen Fragen – „Das hängt ganz davon ab...!“ – äußerst komplexe Zusammenhänge. Mit Sicherheit muss das hohe Lob auf die pflanzlichen Polyphenole als Antioxidantien nun mit erheblicher Vorsicht genossen werden, besonders im Hinblick auf die zunehmende industrielle Verarbeitung für Konsumgüter. Die Aktivität der pflanzlichen Polyphenole hängt von vielen Faktoren ab, zum Beispiel von ihrer speziellen Struktur und chemischen Reaktivität, dem Redoxpotential gegenüber der wechselwirkenden Spezies, der BDE und dem IP der Phenoleinheit, Konzentration, Löslichkeit, Metabolismus und – ganz allgemein – der Bioverfügbarkeit.^[42a,d,61] Dazu kommen die bio-

physikalisch-chemischen Charakteristika des Mediums, in dem sie wirken sollen (z. B. Matrix und Zelltyp, die chemische Zusammensetzung, Redoxstatus und –kreislauf, pH sowie Metallionen und deren Konzentration). Kurz gesagt muss man immer berücksichtigen, dass die pflanzlichen Polyphenole zuallererst redoxaktive Verbindungen sind, die dann tatsächlich entweder als Antioxidans oder als Prooxidans in Erscheinung treten können. In Anbetracht dessen begannen einige Forscher mit der Überprüfung von möglichen Aktionsmodi der pflanzlichen (Poly)Phenole. Von besonderem Interesse war dabei ihre chemopräventive Rolle gegen Krebs.

Liu, Zhou und Kollegen überprüften das beschriebene Prooxidations-Szenario für Derivate der Kaffeesäure und Resveratrol.^[62] Am stärksten induzierten aus Catecholen abgeleitete Phenolationen, die Kupfer(II)-Ionen chelatisieren, DNA-Brüche, und dosisabhängig wirkten sie antiproliferativ cytotoxisch auf humane promyelozytische Leukämiezellen (HL-60). Also können tatsächlich ausgewählte pflanzliche (Poly)Phenole in normalen Zellen durch das Abfangen von ROS nach dem HAT-Mechanismus einen gewissen chemopräventiven Effekt gegen Krebserkrankungen haben, wenn sie in niedrigen Konzentrationen verabreicht werden. In Krebszellen hingegen, die ja allgemein durch einen stärkeren oxidativen Stress gekennzeichnet sind,^[63] könnten sie in höheren Konzentrationen prooxidativ wirken, indem sie durch SET-Reduktion von Kupfer(II)-Ionen unter schrittweisem Protonenverlust (Schema 5) die ROS-Produktion fördern und somit cytotoxische DNA-Brüche induzieren. Dieser Prooxidations-Vorschlag ist durchaus eine solide Grundlage, um die Entwicklung von selektiven, von Polyphenolen inspirierten Antikrebsmitteln weiter voranzutreiben.

3.2. Polyphenole und der „Weinfaktor“

Ein Faktor, der unstrittig und ganz wesentlich das Forschungsinteresse an pflanzlichen Polyphenolen kräftig angekurbelt hat, ist die bahnbrechende epidemiologische Studie von Serge Renaud über das so genannte „französische Paradoxon“. In dieser Studie wurde die Tatsache, dass in Frankreich trotz fettreicher Ernährung weniger Fälle von koronaren Herzerkrankungen auftreten, mit dem regelmäßigen Konsum von Wein in Zusammenhang gebracht.^[64] Wein, und besonders Rotwein, ist außerordentlich reich an Polyphenolen aus Trauben. Nachgewiesen sind unter anderem Flavonole und ihre Proanthocyanidin-Oligomere, Anthocyane, hydroxylierte Stilbene wie Resveratrol, Flavonole wie Kaempferol und Quercetin, die Flavonol-Variante Myricetin mit Pyrogallol-B-Ring, sowie Ellagantannine und Ellagsäure, die aus der Weinreife in Eichenfässern stammen.^[66] Die Gesamtmenge an Polyphenolen in Rotwein wurde auf knapp 2000 bis etwa 6000 mg L^{-1} geschätzt, wobei den größten Anteil (Oligo)Flavonole [1000–5000 mg L^{-1} , z. B. Catechin mit 100–200 mg L^{-1} und Epicatechin mit etwa 80 mg L^{-1}] und Anthocyane (100–1500 mg L^{-1}) ausmachen.^[61a,66] Aus etwas obskuren Gründen erhielt gerade eine der schwächer konzentrierten Polyphenolkomponenten in Wein, das *trans*-Resveratrol (ca. 0.1–8 mg L^{-1} und ca. 1–50 mg L^{-1} als Glucosid *trans*-Piceid, siehe Abbildung 9)^[67] besonders viel Beachtung von

der Forschung.^[68] So kann Resveratrol zwar die LDL-Peroxidation und die Plättchenaggregation hemmen, was das Postulat von Renaud zum Einfluss von Rotwein auf Erkrankungen der Herzkranzgefäße tatsächlich bestätigt.^[69] Gegenläufige Ergebnisse gab es allerdings, wenn Resveratrol mit anderen Polyphenolen in Wein auf seine Fähigkeit als Antioxidationsmittel hin verglichen wurde.^[69a] Laut den jüngsten Studien ist Resveratrol weder ein leistungsfähiges Antioxidans, noch kann es α -Tocopherol effizient regenerieren (die BDE seiner 4'-OH-Bindung liegt etwa 3 kcal mol^{-1} höher als die von α -TOH).^[52,70] Nur Resveratrol-Derivate mit B-Ring-Catechol hatten eine nennenswerte antioxidative Wirkung.^[70a] Natürlich kann man sich jetzt fragen, warum gerade Resveratrol und nicht seine natürliche Catechol-Variante Piceatannol (siehe Abbildung 9) am meisten zur gesamten Antioxidationskraft von Rotwein beitragen soll und alle anderen, oft viel besseren polyphenolischen Antioxidantien gar nicht erst erwähnt werden.^[64c,69c,71]

Einen zweiten großen Popularitätsschub bekam Resveratrol durch einen Bericht von Pezzuto und Kollegen in der Zeitschrift *Science* über die chemopräventive Wirkung dieses einfachen Polyphenols.^[72] Wiederum wurden für Resveratrol dosisabhängige antioxidative Effekte nachgewiesen. Die Substanz wirkte als Antimutagen, induzierte Phase-II-Enzyme, vermittelte entzündungshemmende Effekte, hemmte die Cyclooxygenase- und Hydroperoxidasefunktionen von COX-1 und induzierte eine HL-60-Zelldifferenzierung in einen nichtproliferativen Phänotyp. Entsprechend kann Resveratrol nachgewiesenermaßen in zelluläre Ereignisse der Tumorentstehung, -promotion und -progression eingreifen. In den vergangenen Jahren erschienen knapp 2000 Publikationen zu Resveratrol, manche bestätigend, andere abschwächend, viele aber erweiternd, alle aber die Ergebnisse von Pezzutos bahnbrechenden Arbeiten heftig debattierend.^[73] Gemäß dieser Ergebnisse kann Resveratrol durchaus mehrfach über verschiedene Reaktionswege in die Regulation des Zellzyklus und in die Apoptose-Induktion eingreifen. Dosisabhängig und je nach Zellstatus moduliert es direkt oder indirekt entweder Überlebens- oder aber Apoptosefaktoren wie hormonregulierte Rezeptor-Signalsysteme (z. B. Östrogenrezeptoren) und die Expression und/oder Aktivität von zahlreichen funktionellen Proteinen wie Tumorsuppressor-(p53)- und Retinoblastom(pRb)-Proteine, MAP-Kinasen, Cycline und Cyclin-abhängige Kinasen, Tyrosinkinasen (z. B. Src), sonstige Proteinkinasen (z. B. B/Akt, C, D), (in vitro) die DNA-Polymerase, carcinogene Phase-I-Enzyme (z. B. Cytochrom-P450-Monooxygenasen, CYPs) und Phase-II-Enzyme, entzündungsfördernde Cyclooxygenasen (COXs), Lipooxygenasen (LOXs) und die induzierte Stickoxidsynthase (iNOS), sowohl anti- als auch proapoptotische Bcl2-Proteine, proliferativ wirkende Transkriptionsfaktoren (z. B. NF- κ B, AP1, Egr1) und Cotranskriptionsfaktoren wie die Acetylase p300 (die das proliferative NF- κ B und das apoptotische p53 aktiviert), und die Desacetylase Sirtuin 1 (SIRT1, das wahrscheinlich genau die gegenteilige Wirkung hat).^[73d] Kürzlich wurde für Resveratrol auch ein antimetastatischer Effekt nachgewiesen, denn es konnte die Adhäsion der Tumorzellen an Endothelzellen durch Hemmung der Expression von ICAM-1 verhindern, das als Glycoprotein-Rezeptor an der

Zelloberfläche an Zell-Zell-Wechselwirkungen beteiligt ist.^[74] Wegen der offensichtlichen Unstimmigkeiten, die Daten aus der ganzen Welt zu Resveratrol liefern, ist es schwierig, ein klares Bild seiner Wirkung auf die menschliche Gesundheit zu zeichnen. Zumindest jedoch lassen die Daten eine mögliche und absolut bemerkenswerte Aktivität erkennen, dass nämlich Resveratrol entweder als Promotor für den Zelltod oder eben für das Überleben der Zelle dienlich sein kann. Abhängig vom Status der Zelle und den damit zusammenhängenden Gegebenheiten wechselwirkt Resveratrol mit unterschiedlichen Zielmolekülen und kann somit ganz verschiedenartig in die zellulären Signalwege eingreifen. Sollte diese Fähigkeit von Resveratrol beachtenswert sein, so ist sie aber wahrscheinlich nicht einmalig, was aus ähnlichen Daten zur chemopräventiven und/oder chemotherapeutischen Wirkung von anderen pflanzlichen Polyphenolen geschlossen werden kann, insbesondere von Substanzen aus Tee wie EGCG^[75] oder aus Currypulver wie Curcumin (siehe Abbildungen 7 und 11).^[76]

Tatsächlich gelang Howitz und Kollegen der Nachweis, dass nicht nur Resveratrol, sondern auch Piceatannol sowie das Flavonol Quercetin, die alle drei in Wein vorkommen, den Gentranskriptionsregulator SIRT1 aktivieren. SIRT1 fördert das Überleben der Zelle, indem es als NAD⁺-abhängige Desacetylase durch p53-Inaktivierung die Apoptose verzögert, sodass den Zellen mehr Zeit für Reparaturen an Schäden zur Verfügung steht.^[45,77] Resveratrol erwies sich hier als der leistungsfähigste Aktivator und verbesserte in niedrigen Dosen ($0.5 \mu\text{M}$) das Überleben von embryonalen Nierenzellen des Menschen (human embryonic kidney cells, HEK cells), die Bedingungen für strahlungsinduzierte DNA-Schädigungen ausgesetzt waren. Allerdings ergab eine höhere Resveratrol-Konzentration ($50 \mu\text{M}$) den gegenteiligen Effekt. Besonders aufschlussreich war die Fähigkeit von Resveratrol, in Hefe durch Aktivierung von Sir2 (dem Hefehomolog zum humanen SIRT1) den Zustand der Kalorienbeschränkung nachzuahmen, was die durchschnittliche Lebenszeit der Zellen um 70 % verlängerte.^[45,77] Gemäß einer jüngeren Studie von Das und Mitarbeitern induzierte bei Ratten das Füttern mit Rot- und auch Weißwein die Expression von SIRT1 und anderen ähnlichen „lebensverlängernden“ Proteinen.^[78]

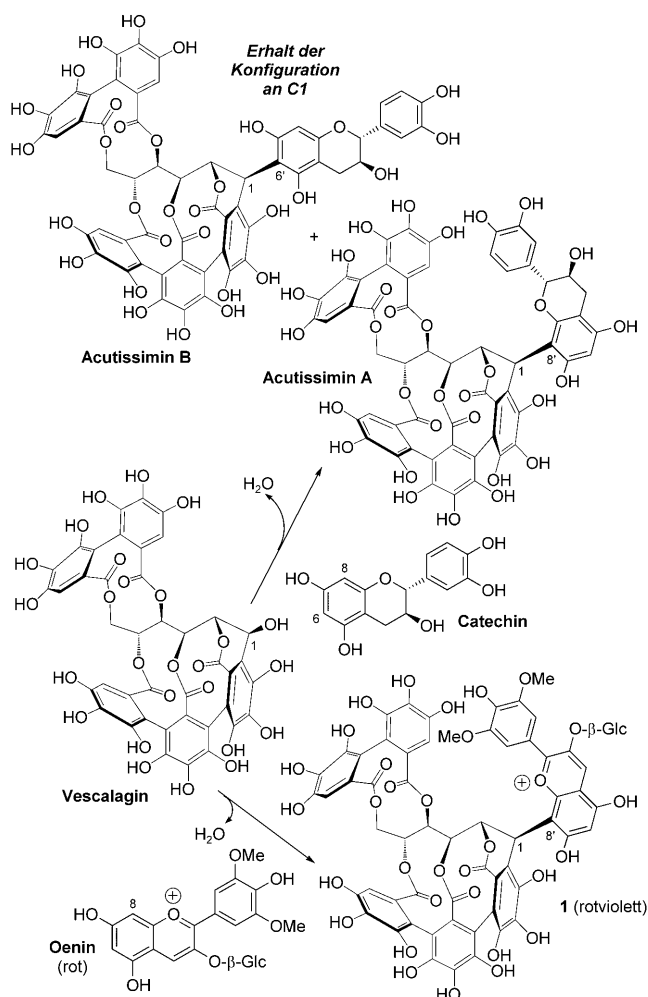
Offenbar vermittelt das SIRT1-Enzym auch einen signifikanten Schutz gegen altersbedingte Schäden von Nervensträngen, namentlich in Form von Neuronenrettung bei der Alzheimer-Krankheit.^[79] Weil Resveratrol auch den intrazellulären Abbau von β -Amyloid-Peptiden fördern kann,^[80] die in der Pathogenese der Krankheit eine zentrale Rolle spielen, ist die Verbindung wegen ihres Aktivierungspotenzials von SIRT1 für die Entwicklung von Therapiestrategien gegen Alzheimer durchaus vielversprechend. Eine genaue Rekapitulation der Originaldaten zur Sirtuin-Aktivierung auf Molekülebene führte jedoch zu Kontroversen, die bis heute andauern.^[81] Tatsächlich scheint es jetzt nur noch wenig wahrscheinlich, dass Resveratrol direkt SIRT1 aktiviert.^[81b] Nach wie vor kann es aber als vielversprechende Leitstruktur für Arzneimittelkandidaten gegen neurodegenerative Leiden wie die Alzheimer- und Parkinson'sche Krankheit dienen. Auch für Diabetes mellitus vom Typ II kommt es infrage, denn

es vermag direkt die Entstehung von Amyloid-Fibrillen zu hemmen, die durch Fehlfaltung und Aggregation von Polypeptiden wie β -Amyloid- (β A-), α -Synuclein- (α S-) und Insel-Amyloid-Polypeptid (IAPP) zustandekommt (siehe Abschnitt 3.3).^[82] Unbedingt müssen wir dazu erwähnen, dass diese gefundenen Anti-Alzheimer-Aktivitäten die Ergebnisse von vielen epidemiologischen Studien bestätigen, dass nämlich eine mäßige Aufnahme von Wein mit einer niedrigeren Inzidenz der Alzheimer-Krankheit in Verbindung steht.^[83]

Andererseits ist, wie gesagt, Resveratrol nur eines von vielen bioaktiven Polyphenolen in Wein. Etwas übersehen wurde in diesem Zusammenhang auch eine Unterklasse der Polyphenole, die aus Mitgliedern der Familie der Ellagtanine besteht (siehe Abbildung 2). Wegen ihrer multiplen Pyrogallol-Galloyleinheiten sind diese Polyphenole ganz besonders starke Antioxidantien^[47c,56d] – am meisten interessierte aber und interessiert immer noch ihre antimikrobielle, antivirale und (wirtvermittelte) Antitumor-Aktivität.^[84] Die Frage nach ihrer Bioverfügbarkeit wurde unlängst stark diskutiert, insbesondere wegen ihres Vorkommens etwa in Granatapfel, Beeren und Walnüssen. Außerdem gibt es widersprüchliche Aussagen zu nützlichen oder aber toxischen Effekten der Ellagtanine und/oder ihrer Metabolite.^[61f] Eine Ellagtanin-reiche Ernährung zeigte zwar durch proapoptische Effekte und Hemmung von subzellulären Signalwegen von Entzündungsprozessen, Angiogenese und Proliferation von Tumorzellen eine gewisse Antikrebswirkung.^[85] Aufgrund von Studien zur Bioverfügbarkeit musste allerdings konstatiert werden, dass Ellagtanine in vivo eigentlich gar nicht absorbiert werden. Stattdessen wird hydrolytisch die Ellagsäure (ein Bislacton, siehe Abbildung 11) abgespalten, die wiederum durch die Mikroflora im Darm zu Urolithinen (hydroxylierten Dibenzopyranonen) metabolisiert wird. Deshalb sind für die in vivo beobachtete Antikrebswirkung der Ellagtanine eigentlich die Ellagsäure und einige ihrer Metabolite verantwortlich.^[86]

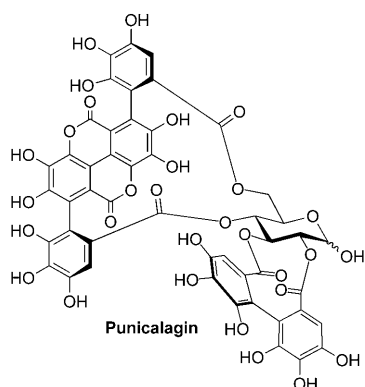
Allerdings wurden diese Bioverfügbarkeitsstudien^[86] nur mit wenigen Ellagtaninen durchgeführt, die alle zur Unterklasse der leicht hydrolysierbaren 4C_1 -Glucopyranosen gehören (z. B. Pedunculagin, siehe die Struktur in Abbildung 22, und Punicalagin). Die in Wein vorhandenen Ellagtanine stammen aus dem Holz der Eichenfässer, in denen der Wein gereift wird. Sie gehören zu einer anderen und möglicherweise robusteren Unterklasse, nämlich der C-glucosidischen

Ellagtanin-Variante mit dem Beispiel Vescalagin (siehe Abbildung 2). Als besonderes Strukturmerkmal verfügen diese Ellagtanine über einen offenkettigen Glucosekern, der mit einer der Galloyl-artigen Einheiten über eine C-C-Bindung verknüpft ist.^[87] Soweit wir wissen, existieren für diese Verbindungen, die ebenfalls eine starke antivirale und Antitumor-Aktivität aufweisen, noch keine spezifischen Bioverfügbarkeitsdaten.^[88] Erst kürzlich konnten wir in Wein die C-glucosidischen Flavano-Ellagtanine nachweisen, die als Acutissime bekannt (siehe Schema 6) und (in vitro) le-



Schema 6. Halbsynthese von Flavano- und Anthocyano-Ellagtaninen aus Vescalagin aus Eiche und Wein-Flavonoiden aus Trauben.

tungsfähige Inhibitoren von humaner DNA-Topoisomerase II α sind. Zuerst wurden sie aus der Rinde der Eichenart *Quercus acutissima* isoliert.^[89] Im Hartholz für die Eichenfässer kommen sie zwar eigentlich nicht vor, aber während der Weinreife werden diese komplexen C-glucosidischen Ellagtanine durch eine chemo- und stereoselektive säurekatalysierte nucleophile Substitution zwischen Vescalagin und dem Catechin aus Trauben gebildet.^[65b-d] Ähnliche Reaktionen wurden auch schon für andere Wein-Nucleophile in mild sauren (pH 3–4) hydroalkoholischen Modell-Lösungen nachgewiesen. Besonders aufschlussreich war hier eine Kon-



densation von Vescalagin und dem roten Traubenpigment Oenin, bei der das hybride Anthocyan-Ellagtannin **1** (Schema 6) als neuartiges violettes Pigment entsteht.^[65a,c]



Die Farbe ist nicht die einzige organoleptische Eigenschaft von Wein, die durch die C-glucosidischen Ellagtannine beeinflusst werden kann. Tatsächlich wurden auch einige ihrer beim Ausbrennen der Eichenfässer gebildeten desoxygenierten und dehydrierten Derivate als „geschmacksaktive“ Verbindungen identifiziert. Experimente zum sensorischen Empfinden des Menschen belegten, dass diese Derivate eine adstringierende, mundbelegende Wirkung haben.^[90] Allerdings wurden in den meisten Studien, bei denen die Wein-Adstringenz getestet wurde – also das Gefühl von Trockenheit und Zusammenziehen beim Schmecken von Rotwein – kondensierte Flavanol-Tannine aus Trauben (Proanthocyanidine) eingesetzt, die den Hauptanteil der Polyphenole in Wein stellen. Das adstringierende Gefühl, das sich manchmal auch beim Genuss von schwarzem Tee mit einem großen Anteil an Oligoflavanolen einstellt, resultiert tatsächlich aus dem Ausfällen eines Komplexes mit prolinreichen Speichelpoteinen, was im folgenden Abschnitt erläutert wird.

3.3. Polyphenole und Proteine – unspezifische Komplexbildung oder Wirkstoff-Zielstruktur-Wechselwirkung?

Lange wurde die biologische Wirkung der pflanzlichen Polyphenole in Pflanze und Mensch – nicht ganz unangezweifelt – mit ihrem Antioxidationspotenzial in Verbindung gebracht. Auch die Tendenz der Polyphenole, mit Proteinen eher unspezifisch unlösliche Komplexe zu bilden, gehörten zur diskutierten biologischen Wirkung.^[40d,91] Mittlerweile gibt es zwingende Hinweise darauf, dass nicht allein die Redoxeigenschaften der pflanzlichen Polyphenole den Schutz vor Herz-Kreislauf- und neurodegenerativen Erkrankungen, Krebs und Diabetes vermitteln. Vielmehr ist es auch ihre Fähigkeit, direkt an die Zielproteine (oder -peptide) zu binden und somit zum Beispiel Schlüsselenzyme zu hemmen, Zellrezeptoren oder Transkriptionsfaktoren zu modulieren sowie Protein- oder Peptidverbunde zu stören, die Zellfunktionen wie Wachstum und Proliferation, Entzündungsprozesse, Apoptose, Angiogenese, Metastase und Immunantwort regulieren. Somit können sie auf mehrere Arten in die Signaltransduktionswege eingreifen.^[46a,75a,d,92] Außer den im vorangegangenen Abschnitt genannten Beispielen beschreiben auch zahlreiche weitere Berichte die Inhibitorwirkung

von Polyphenolen auf viele Proteine.^[31e,32,46a,61b,75a] Therapeutisch besonders wichtig sind darunter die Entzündungsenzyme wie COXs und LOXs, CYPs, Signaltransduktionskinasen (die aber im Allgemeinen stärker durch einfache Flavonoide, Ellagtannine und die Ellagsäure als durch Gallotannine und kondensierte Tannine inhibiert werden^[93]), die Xanthin-Oxidase, NADH-Oxidase, Thioredoxin-Reduktase,^[94a] Adenosin-Desaminase, Matrix-Metalloproteinasen,^[94b] die Telomerase, DNA-Polymerasen,^[94c,e] Topoisomerasen und Methyltransferasen, die ATPase/ATP-Synthase,^[94d] die Ornithin-Decarboxylase sowie die Urokinase, die in menschlichen Tumoren für die Metastasenbildung benötigt und merklich durch EGCG inhibiert wird (Abbildung 7).^[95]

Die Anerkennung, die den pflanzlichen Polyphenolen für ihre Modulation der zellulären Signalkaskade durch die Bindung an spezifische Zielproteine zuteil geworden ist, ist sicherlich auch ein Grund, dass manch alte Ansicht zur Wechselwirkung von Polyphenol und Protein überdacht wird, und bringt den nötigen neuen Schub, um Polyphenol-Derivate für die Wirkstoffentwicklung wieder interessant zu machen. Wiederum möchten wir an dieser Stelle auf die enorme Strukturvielfalt der pflanzlichen Polyphenole hinweisen. Tatsächlich hängt die Art und Weise ihrer Wechselwirkung mit Proteinen (ob spezifisch oder nicht) stark (und beiderseits) von ihren eigenen physikalisch-chemischen Merkmalen und denen ihrer Proteinpertner ab. Hier ist die Lektüre von William V. Zuckers Artikel in *The American Naturalist* über die ökologische „Raison d’Etre“ von kondensierten und hydrolysierbaren Tanninen in Pflanzen aus dem Jahr 1983 stark anzuraten.^[31k]

Schon früh konzentrierte sich die Erforschung der Wechselwirkung zwischen Polyphenol und Protein auf die Grundlagen von Mechanismus und molekularer Erkennung, die beim Ausfällen der Proteine durch die Polyphenole wirksam sind. Sind diese allgemeinen Prozesse verstanden, können manche Formen der chemischen Verteidigung in Pflanzen, die Aktionsmodi in der klassischen Kräutermedizin, das Phänomen der Astringenz und auch die Umwandlung von Tierhaut in Leder besser erklärt werden.^[40d,91] In seiner bahnbrechenden Arbeit von 1974 untersuchte Haslam durch Messung der verbliebenen Enzymaktivität im Überstand, in welchem Maß verschiedene galloylierte D-Glucosen, unter anderem Gallotannine, und kondensierte Tannine mit dem Protein β -Glucosidase assoziieren.^[96] Entscheidend für die Ausfällung des Enzyms war das Vorhandensein und – in gewissem Maß – die Zahl an Pyrogallol- (Galloyl-) und Catecholeinheiten. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich die extensive Bildung von Wasserstoffbrücken mit den Keto-Imid-Gruppen des β -Faltblatt-Anteils des Enzyms. Als optimale Konfiguration, um ungefähr 20 Polyphenolmoleküle an ein Enzymmolekül zu binden, wurde unter allen getesteten Molekülen die β -PGG-Struktur des Gallotannins ermittelt (siehe Abbildung 13).^[96] Die Erkenntnis, dass Polyphenole mit Proteinen mit hohem Prolingehalt starke Assoziate zu bilden vermögen, wurde in den folgenden Jahren klar bestätigt.^[97] Die molekularen Wechselwirkungen von Polyphenolen mit prolinreichen Speichelpoteinen (PRPs) wurden im Detail untersucht, insbesondere im Zusammenhang mit dem Phänomen der Adstringenz. Dazu wurden NMR-spektroskopische

sche Analysen von Komplexen verschiedener Polyphenole mit Modellpeptiden der ausgedehnten Polyprolin-Helix von PRPs durchgeführt. Danach kamen einige Details der Assoziation von β -PGG und prolinreichen Speichelproteinen der Maus ans Licht.^[98] Somit wurde eine bevorzugte Wechselwirkung des Pyrrolidin-Ring des Prolins mit dem aromatischen Ring der Galloyl-Einheit festgestellt (σ - π -Anziehung), dazu kommen Wasserstoffbrücken zwischen der Carbonylgruppe des Peptidrests vor der Prolineinheit und einer der *meta*-Hydroxygruppen von β -PGG (Abbildung 13).^[98a,c]

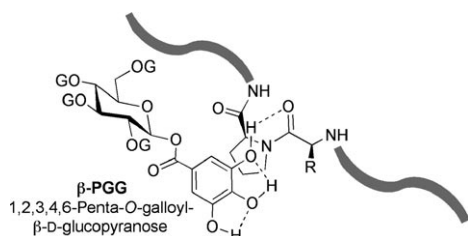


Abbildung 13. Vermutete Wechselwirkung zwischen einer Galloylgruppe von β -PGG und einem Prolinrest unter Bildung einer Wasserstoffbrücke mit der vorangehenden Amidbindung; G = Galloyl (3,4,5-Trihydroxybenzoyl).^[98a,c]

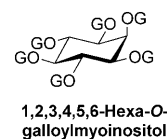
Diese Selektivität für Prolinreste wurde jedoch durch einen Komplex zwischen dem Peptid Gly-Pro-Gly-Gly und dem Procyanidin-B₃-Catechin-(4 α →8)-Catechin etwas infrage gestellt, denn hier waren keine bevorzugten Wechselwirkungen mit dem Prolinrest zu beobachten.^[99]

Über viele Jahre hinweg wurden zahlreiche weitere Untersuchungen mit entweder Peptiden oder vollständigen Proteinen und verschiedenen Polyphenolen durchgeführt, um die physikalisch-chemischen Grundlagen der Polyphenol-Protein-Komplexbildung (und Ausfällung) besser kennenzulernen. Es ging hierbei nicht nur um den adstringierenden Effekt der diätischen Polyphenole, sondern auch um den möglichen (nicht nur negativen) Einfluss, den eine Bindung von Polyphenol und Protein auf die biologische Aktivität des Polyphenols haben kann, zum Beispiel auf dessen Antioxidationsprozesse und die Bioverfügbarkeit.^[32,100] Ein ganzes Arsenal von Analysetechniken wurde für diese Studien aufgeföhrt, darunter wiederum NMR-Spektroskopie^[101] und Circular dichroismus,^[101a,d,102] Massenspektrometrie,^[101d,103] Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie,^[104] dynamische Licht- und Röntgen-Kleinwinkelstreuung,^[102,105] Transmissionselektronenmikroskopie,^[102b,105b] Kalorimetrie,^[102a,106] Gleichgewichtsdialyse,^[106c,107] GröÙenausschlusschromatographie,^[108a] Streulichtmessung (Nephelometrie),^[108b] Fluoreszenzlöschung^[108c] und Quarzmikrowaagenmessung mit Dissipation.^[108d] Aus den Analysen gingen verschiedene Diskussionselemente hervor, von denen die einschlägigsten, manchmal jedoch scheinbar widersprüchlichen im Folgenden aufgelistet sind:

Normalerweise gilt als Hauptursache für eine Assoziation der hydrophobe Effekt mit nachfolgender Stabilisierung durch Wasserstoffbrücken. Im Fall der PRPs sollte also eine hydrophobe Stapelung von Phenol- mit Prolinringen die Haupt-Assoziationskraft ausmachen. Die anschließend ge-

bildeten Wasserstoffbrücken von den Hydroxygruppen der Phenoleinheiten mit der der Prolin-Aminofunktion benachbarten Carbonylgruppe heften dann den fertigen Komplex zusammen (Abbildung 13).^[91a] Manche Forscher schlagen allerdings vor, dass umgekehrt eher die Wasserstoffbrücken zwischen den Carbonylgruppen der Prolinreste und den Phenol-Hydroxygruppen die Haupttriebkraft der Assoziation ausmachen.^[97a,101d,109] In jedem Fall aber sollten die großen (oligomeren) Polyphenole in der Lage sein, wie vielzählige Liganden mehrere Prolinfunktionen gleichzeitig zu binden und dann durch zusätzliche Selbstassoziation nach der ersten Bindung den Polyphenol-Polyphenol-Proteinkomplex auszufällen.^[98a]

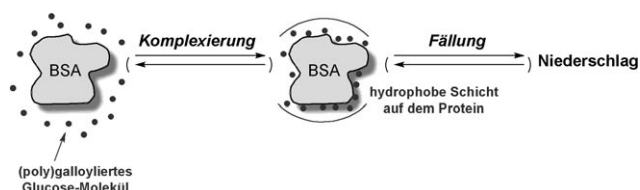
Beschaffenheit, Stärke und Zahl der Wechselwirkungen zwischen Polyphenol und Protein hängen sehr stark von der chemischen Struktur und den sonstigen physikalischen Eigenschaften des Polyphenols ab. Eine Galloylierung der Flavanoleinheit wie in ECG und EGCG (siehe Abbildung 7) ermöglicht die Komplexierung und sogar Ausfällung von Proteinen (z. B. PRPs).^[102a,106b] Tatsächlich gehören diese 3-O-Galloylflavan-3-ole zu den kleinsten Polyphenolen, die zu einer derartigen Leistung fähig sind. Je mehr Galloylgruppen an einer D-Glucopyranose angeheftet werden, desto höher wird die Proteinbindungskapazität, bis schließlich die optimale β -PGG-Struktur erreicht ist (siehe Abbildung 13). Dann bringt eine weitere Galloylierung wie bei den Gallotanninen keine weitere Verbesserung.^[96] Die Positionierung der Galloylgruppen am Zuckerkern beeinflusst dagegen die Bindungsaffinität nur schwach, wie am Standardmodell Rinderserumalbumin (BSA) gezeigt wurde.^[110] Einen erheblichen Effekt können jedoch die stereochemischen Verhältnisse im Zuckerkern ausüben: α -PGG verfügt über eine messbar größere Affinität zu BSA als sein natürliches β -Diastereomer.^[107] Vermutlich vermittelt die axiale Orientierung der O1-Galloylgruppe in α -PGG dem Molekül eine offenere Struktur und exponiert somit manche Galloyleinheiten besser für hydrophobe Wechselwirkungen als das kompaktere all-äquatoriale, fünffach galloylierte β -PGG.^[107] Lediglich unter den (bekannten) natürlichen galloylierten Glucosederivaten und ähnlichen Gallotanninen hat dieses β -PGG die optimale Struktur, um Proteine zu binden, und folglich hatte ein synthetisches Analogon von β -PGG, das sechsfach galloylierte Myoinositol, eine sechsfach höhere Affinität für BSA als β -PGG.^[107]



1,2,3,4,5,6-Hexa-O-galloylmyoinositol

Definitiv ist eine flexible Konformation der Polyphenole ein wichtiger Faktor, der die Kapazität zur Wechselwirkung mit Proteinen mitbestimmt. Obwohl β -PGG die gleiche Zahl an Galloylgruppen und etwa das gleiche Molekulargewicht (nur sechs Wasserstoffatome mehr) hat wie das offenkettige Biaryl-/Teraryl-D-Glucose-Derivat Vescalagin (oder sein C1-Epimer Castalagin, siehe Abbildung 2) mit festgelegter Konformation, assoziiert es über seine fünf freien Galloylgruppen mit BSA etwa 30mal stärker als Vescalagin/Castalagin.^[91a,106c] Ähnliches wurde mit den genannten Polyphenolen und Collagen^[111] und dem Modellpeptid Bradykinin beobachtet,^[101b] die beide reich an Prolin und eher hydrophob sind. β -PGG ist in Wasser nur sehr eingeschränkt löslich

(Verteilungskoeffizient Octan-1-ol/Wasser: $K_{ow} = 32$), während das C-glucosidische Ellagtannin Vescalagin mit $K_{ow} = 0.1$ höchst hydrophil ist.^[112] Aus dieser Beobachtung schloss Haslam, dass je geringer die Hydrophilie des Polyphenols ist, desto höher seine Kapazität zur Proteinkomplexierung,^[91a] zumindest mit ausgeweitet ungeordneten Proteinen wie Speichel-PRPs, Collagen (oder Gelatine), Casein und Peptiden wie Bradykinin, oder aber lose strukturierten globulären Proteinen wie BSA. Kawamoto und Mitarbeiter schlugen für die Ausfällung von BSA durch galloylierte Glucosederivate einen zweistufigen Mechanismus vor (Schema 7).^[110]



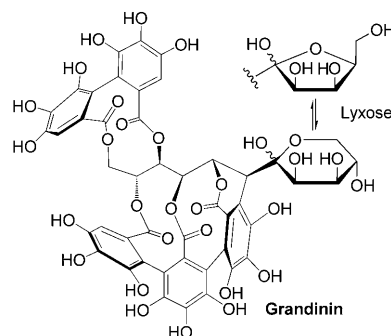
Schema 7. Komplexierung und Ausfällung von BSA durch Gallotannin-artige „hydrophobe“ Galloglucopyranosen als zweistufiger Prozess.^[110] Zur Komplexierung sind mehr als 3 Galloyl-Einheiten pro Galloylglucose erforderlich, für die Ausfällung mehr als 30 Galloyl-Einheiten pro BSA.

Der erste Schritt in diesem Prozess ist eine Komplexbildung zwischen dem Protein und solchen Polyphenolen, die mindestens drei verfügbare Galloylgruppen zur Bindung bereithalten. Zunächst bilden die Polyphenole einen hydrophoben Mantel um das Protein. Die Ausfällung beginnt während der zweiten Stufe, wenn nämlich eine Gesamtzahl von 30 Galloyleinheiten am BSA erreicht ist. Danach wächst die Menge von ausgefälltem BSA mit der Zahl gebundener Galloyleinheiten linear an und erreicht bei 85 Einheiten einen Punkt, an dem BSA vollständig ausgefällt ist, ohne dass es zu irgendeiner Vernetzung zwischen BSA-Molekülen durch Polyphenol-Einheiten oder zur Selbstassoziation von Polyphenolen kommt.^[110]

Dieser Mechanismusvorschlag zur Polyphenol-Protein-Assoziation sieht als Hauptantriebskraft den hydrophoben Charakter der Polyphenole vor. Trifft dieser Prozess, der offenbar insgesamt auf (vor der Ausfällung) reversiblen und unspezifischen Oberflächenphänomenen beruht, auf die Gallotannin-artigen galloylierten Glucosederivate wie β -PGG noch zu, so muss das gleiche nicht für alle anderen Sorten von Polyphenolen und Proteinen gelten. Wahrscheinlich hängt der vorgeschlagene Verlauf auch von den experimentellen Bedingungen ab, die vielleicht, vielleicht aber auch nicht den Bedingungen von natürlichen Systemen nahekommen. Ein Beispiel sind die relativen Konzentrationen der beteiligten Proteine und Polyphenole.^[102a,106c]

In Bezug auf den Polyphenoltyp schlugen Hagerman und Mitarbeiter einen anderen Ausfällungs- und Komplexierungsmodus für die Proanthocyanidine (kondensierte Tannine) vor, den sie auf der Basis von Daten zu einem gereinigten oligomeren Procyanidin, Epicatechin₁₆-(4→8)-Catechin (EC₁₆-C) entwickelten. Diese Substanz erwies sich als wesentlich effizienteres Ausfällungsreagens für BSA als β -PGG

(ca. 20 Moleküle EC₁₆-C pro BSA-Molekül gegenüber 40 Molekülen β -PGG pro BSA-Molekül).^[109] Weil EC₁₆-C viel polarer ist als β -PGG und zudem hoch hydrophil ($K_{ow} = 2.12 \times 10^{-3}$),^[109] wird gemäß diesem Vorschlag das BSA wahrscheinlich hauptsächlich durch die Bildung vernetzender Wasserstoffbrücken zwischen den BSA-Molekülen ausgefällt. Nach wie vor scheinen aber die Hydrophilie der komplexierenden Polyphenol-Einheit, die Zahl an Proteinbindungsstellen im Polyphenol sowie dessen Gesamtgröße extrem wichtig zu sein!^[101d,109] Übereinstimmend nennt daher die Literatur auch die höheren wasserlöslichen Proanthocyanidin-Oligomere – vor allem die mit regulär (4→8)-verknüpften Sequenzen – als beste Fällungsmittel für PRPs. Die multiplen Phenoleinheiten (Catechol- und/oder Pyrogallol-B-Ringe) dieser Oligomere, die durch ihre helicale Schraubung Bindungsstellen anbieten,^[113] sollten ausgesprochen gut kooperativ mit multiplen Positionen von Proteinen mit aufgeweiteten Konformationen reagieren können,^[31k,106b,109,114] vor allem bei pH-Werten nahe dem isoelektrischen Punkt.^[97a] Stark verknäulte globuläre Proteine sind dagegen viel weniger affin gegenüber Proanthocyanidinen. Diese interessante molekulare Erkennung anhand komplementärer Formen wurde erstmals 1981 von Hagerman und Butler vorgeschlagen^[97a] und kürzlich von Hagerman selbst und ihren Kollegen im Hinblick auf die Proteinflexibilität weiterentwickelt.^[114a] C-glucosidische Ellagtannine wie Castalagin (das C1-Epimer von Vescalagin, siehe Abbildung 2) und Grandinin sind



konformativ eingeschränkt und fällten das lose strukturierte, aber globuläre Protein BSA kaum aus. Dennoch waren sie gegenüber dem prozessierten prolinreichen Eiweiß Gelatine nur 50 beziehungsweise 30% weniger affin als das flexible Procyanidin EC₁₆-C.^[114a] Wahrscheinlich kompensiert die höhere Flexibilität von Gelatine gegenüber BSA die starre Struktur der Ellagtannine, sodass sich das Protein um das Polyphenol herum falten und es sozusagen einwickeln kann.^[98b,106a,114a]

Demnach sind sowohl chemische als auch physikalische Eigenschaften der Polyphenole wichtige Parameter, um ihre Wechselwirkung mit Proteinen abschätzen zu können. Beispielsweise sollten sie eher 1) hydrophob, flach und scheibelförmig, gleichzeitig aber auch flexibel wie β -PGG und die Gallotannine im Allgemeinen sein; 2) hydrophil, sphärisch-propellerförmig und starr wie die Ellagtannine; oder 3) hydrophil, langgestreckt-schraubenförmig und flexibel wie die

kondensierten Tannine. Natürlich gelten die gleichen Parameter auch für die Proteine, wenn ihr Wechselwirkungspotenzial mit Polyphenolen bestimmt werden soll. Durch diese Überlegungen sind sämtliche passende und nichtpassende Kombinationen verschieden starker Affinität gut einschätzbar. Obwohl bei Studien, in denen ausgewählte Proteine mit Polyphenolen durch Komplexierung ausgefällt wurden, die Polyphenole mit der Proteinoberfläche ganz allgemeine Mehrfachwechselwirkungen eingingen (wobei die Dissoziationskonstanten nur selten den mikromolaren Bereich unterschritten), sind abhängig vom jeweils beteiligten Protein und Polyphenol auch spezifische und manchmal viel stärkere Wechselwirkungen möglich.

In neuesten Studien hierzu wurde klar nachgewiesen, dass Polyphenole tatsächlich Proteine in 1:1-Komplexen mit starker Affinität binden können. So versuchten Walker und Mitarbeiter den Mechanismus der Hemmung von mitochondrialer ATPase/ATP-Synthase durch diätische Polyphenole zu klären.^[94d] Anhand von Cokristallstrukturen der Rinder-F₁-ATPase mit Resveratrol, Piceatannol und Quercetin (siehe Abbildung 7) konnten sie zeigen, dass diese einfachen Polyphenole den Rotationsmechanismus der F₁-ATPase blockieren, der zur Umsetzung von ADP zu ATP notwendig ist. Die Moleküle binden an eine gemeinsame Position an der inneren Oberfläche eines Rings, der aus Schleifen der α - und β -Untereinheiten des Proteins gebildet wird. Die Bindungsstelle selbst ist eine hydrophobe Tasche zwischen der C-terminalen Spitze aus γ - und β_{TP} -Untereinheit (Abbildung 14).^[115] In der Bindung nehmen alle drei Polyphenole eine leicht verzerrte ebene Konformation ein. Dieser Bindungsmodus an die F₁-ATPase hat die gleichen molekularen Erkennungsmerkmale wie die Bindung von Resveratrol und Quercetin an andere funktionelle Proteine, wo ebenfalls Polyphenole in hydrophoben Taschen sitzen und Wasserstoffbrücken zwischen den phenolischen Hydroxygruppen und ihrer Aminosäureumgebung bilden.^[115,116]

Ein anderes Beispiel für Proteine, deren Funktion durch Polyphenole empfindlich gestört wird, ist die Proteinkinase B (Akt), an die gemäß einer jüngeren Studie das Flavonol Myricetin (eine Quercetin-Variante mit Pyrogallol-B-Ring) direkt mit $K_D = 0.26 \mu\text{M}$ bindet.^[117] In einem neuen Bericht identifizierten Moro und Mitarbeiter^[118] durch Rechnungen die Ellagsäure (siehe Abbildung 11) in einer Datenbank von etwa 2000 Naturstoffen als leistungsfähigen Inhibitor für die Caseinkinase 2 (CK2); für die Hemmung der CK2 durch Ellagsäure wurde experimentell eine K_i von 20 nM ermittelt.^[118] Curcumin (siehe Abbildung 11) bindet an die zentrale Einbuchtung von 5-LOX, was Röntgen-Strukturanalysen an Cokristallen bestätigten.^[119] Bei der Suche nach Zielmolekülen für das biologisch aktive Tee-Polyphenol EGCG wurde kürzlich eine starke Bindung an den Metastasen-assoziierten 67-kDa-Tumorzellrezeptor für Laminin mit einer K_D im nanomolaren Bereich festgestellt.^[120a,b] EGCG hemmt außerdem die Tyrosinkinase ZAP-70 mit $K_D = 0.62 \mu\text{M}$ ^[120c] und reguliert somit den Signalweg des CD3-vermittelten Leukämie-T-Zellrezeptors. Rutin, das 3-O-Glucosid von Quercetin (siehe Abbildung 7), ist ein leistungsfähiger Inhibitor für die Prostaglandin-F-Synthase (PGFS), der auch hier fest an das hydrophobe aktive Zentrum des Enzyms bindet. An dem

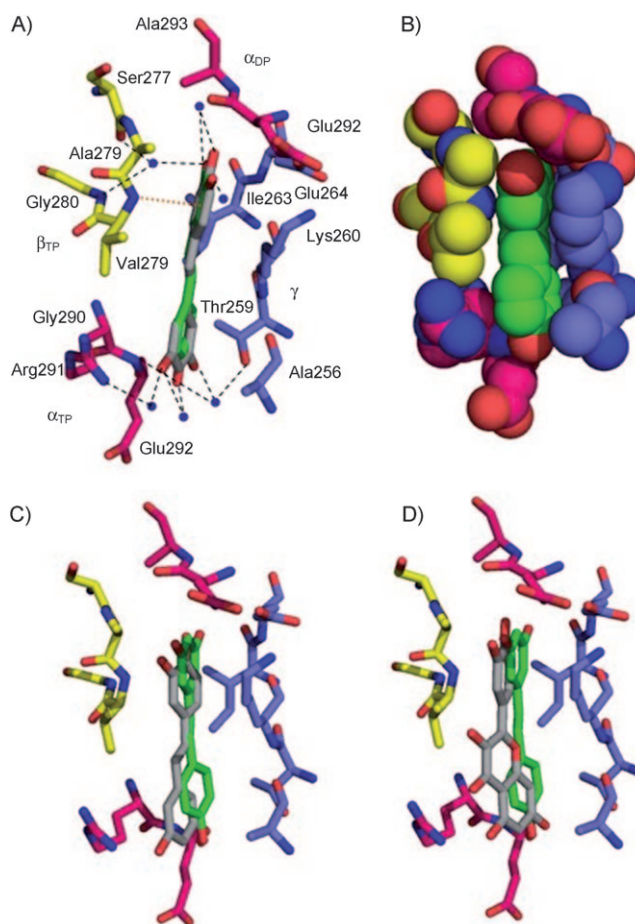


Abbildung 14. Bindung von Resveratrol, Piceatannol und Quercetin an die F₁-ATPase aus Rind. A) Seitenansicht im Stabmodell (O rot, N blau) und Darstellung der Hauptbindungsmodi von Resveratrol (grün und grau) mit den Seitenketten der F₁-ATPase-Bindungstasche. Die gezeigten Reste der Bindungsstelle haben zu Resveratrol entweder einen Abstand unter 4 Å und bilden hydrophobe Wechselwirkungen oder sie sind mit Resveratrol durch H-Brücken (gestrichelte Linien) über Wassermoleküle (blaue Kugeln) sowie durch eine H-Brücke von der Amidgruppe von Val 279 zu den π -Elektronen der *m*-Dihydroxyphenyl-Einheit von Resveratrol verbunden (orange gestrichelte Linie). B) Die gleiche Seitenansicht wie in (A) im Kalottenmodell. C) Überlagerung von Resveratrol (grün) und Piceatannol (grau) in der Bindungstasche. D) Überlagerung von Resveratrol (grün) und Quercetin (grau) in der Bindungstasche.^[115]

Beispiel des Dreierkomplexes aus Rinder-PGFS, NADPH (seinem Cofaktor) und Rutin wird deutlich, wie wichtig die Wasserstoffbrücken vom Catechol-B-Ring des Flavonol-Inhibitors für die Stabilisierung sind. Im aktiven Zentrum nimmt der Inhibitor eine U-Form ein; dabei bildet er π -Stapel-Wechselwirkungen zwischen seinem B-Ring und dem Nicotinamidring von NADPH (Abbildung 15).^[121]

Das Isoflavon Genistein (siehe Abbildung 7) und andere Phytoöstrogene, die hinsichtlich ihrer vorteilhaften Wirkung bei Krankheiten wie Brustkrebs, die mit Störungen des Östrogenhaushalts in Verbindung gebracht werden, intensiv untersucht wurden, binden an den Östrogenrezeptor (ER).^[122a] Um zu verstehen, wie sich das Genisteinmolekül dem Östrogenrezeptor α (ER $_{\alpha}$) nähert, führten Pinkerton

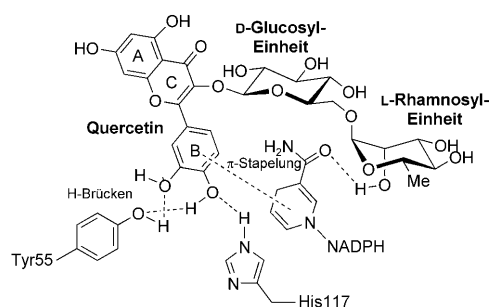


Abbildung 15. Die Schlüsselwechselwirkungen von Rutin mit dem aktiven Zentrum der Prostaglandin-F-Synthase aus Rind durch Wasserstoffbrücken und π -Stapelung in Gegenwart des enzymatischen Cofaktors NADPH.^[121]

und Mitarbeiter Elektronendichteexperimente durch.^[122b] Wiederum beobachteten sie starke Wasserstoffbrücken, und zwar zwischen dem negativ polarisierten Sauerstoffatom der 4'-OH-Gruppe von Genistein (im B-Ring) und den positiv polarisierten O-H- und N-H-Wasserstoffatomen eines Wassermoleküls bzw. Argininrests. Diese Wasserstoffbrücken verankern das Genisteinmolekül fest auf seinem Platz in der ligandenbindenden Domäne des Östrogenrezeptors (Abbildung 16).^[122b]

Auch kompliziertere Polyphenole wie die Ellagtannine wurden auf ihre spezifische Bindungsfähigkeit an Zielproteine untersucht. Auf den Spuren von Kashiwada und Mitarbeitern^[88e] konnten wir zeigen, dass einige Ellagtanninderivate die humane DNA-Topoisomerase II α (Top2 α) effizient hemmen;^[65c] das C-glucosidische Ellagtannin Vescalin (siehe Abbildung 17) zeigte in vitro eine viel stärkere

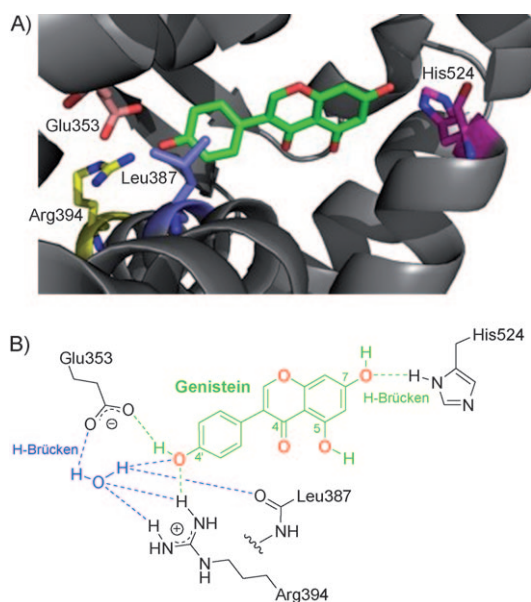


Abbildung 16. A) Stereoansicht der Bindung von Genistein an den Östrogenrezeptor α (ER α). B) Das H-Brücken-Netzwerk von Genistein in der Ligandenbindungstasche von ER α ; die als gestrichelte grüne Linien dargestellten H-Brücken gehen von Genistein aus, als gestrichelte blaue Linien dargestellte H-Brücken von einem Wassermolekül, das als wichtiger Bestandteil der Rezeptorstruktur gilt.^[122b]

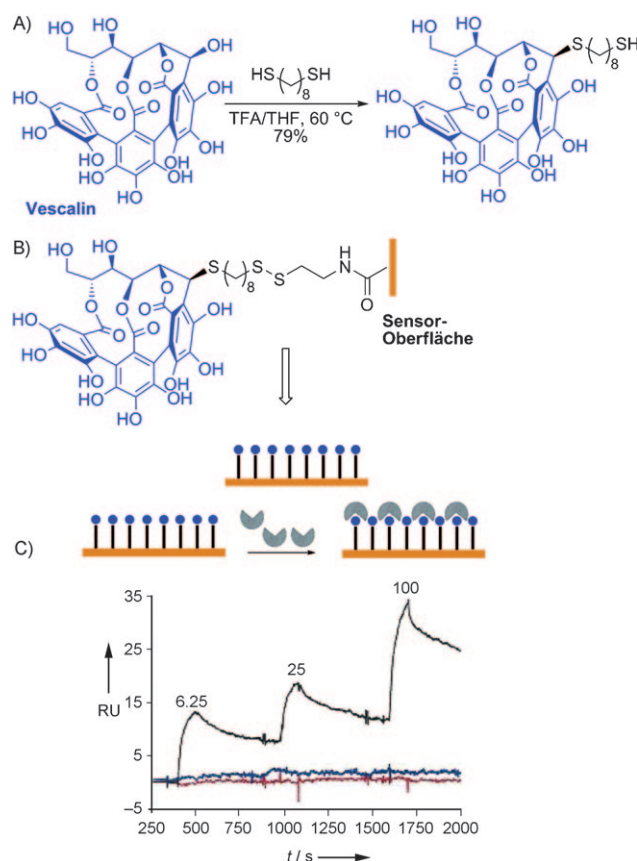


Abbildung 17. A) Bildung eines Desoxyvescalinsulphydrylthioether-Derivats ohne Verwendung von Schutzgruppen. B) Immobilisierung auf eine SPR-Sensorchip-Oberfläche. C) Modell der Bindung von Top2 α an die mit dem Desoxyvescalinsulphydrylthioether beschichtete Oberfläche und Aufzeichnung des Sensorsignals von injiziertem Top2 α , BSA und Streptavidin bei drei unterschiedlichen Konzentrationen (6.25, 25 und 100 nm). Schwarze Linie: Top2 α ; blaue Linie: BSA; rote Linie: Streptavidin; RU = Resonanzeinheit.^[123]

Hemmwirkung als der Standard-Top2 α -Inhibitor Etoposid (VP-16). Bei 10 μ M wurde die DNA-Entflechtung vollständig gehemmt.^[65c] Aufbauend auf diese Ergebnisse wollten wir die Wechselwirkung dieses Polyphenols mit Top2 α auch in Echtzeit untersuchen. Dafür entwickelten wir eine neue Analysetechnik auf der Grundlage der Oberflächenplasmonenresonanz (SPR)-Spektroskopie, um schnell zwischen nichtspezifischen und spezifischen Protein-Polyphenol-Wechselwirkungen unterscheiden zu können (Abbildung 17). Die Grundlage dieser SPR-Analyse ist die Bindung von Vescalinmolekülen an die Sensorchip-Oberfläche des SPR-Geräts über Sulphydrylthioether-Abstandhalter. Diese Bindung ermöglicht eine bemerkenswert chemoselektive Reaktivität an C1 der C-glucosidischen Ellagtannine (siehe Abbildung 17 A und B). Über diese Anordnung gelang es uns, die Dissoziationskonstante der Wechselwirkung von Vescalin mit Top2 α in subnanomolarer Größenordnung zu ermitteln.^[123] Keine Wechselwirkung zeigten dagegen die Modellproteine BSA und Streptavidin, was die Selektivität in der Wechselwirkung zwischen dem immobilisierten Vescalinmolekül und Top2 α bestätigte (Abbildung 17 C).^[123]

In jüngeren Studien wurde auch deutlich gemacht, dass nicht nur Resveratrol (siehe Abschnitt 3.2), sondern auch das 3-*O*-Galloyl-Flavanol EGCG aus Tee die Fibrillenbildung verhindern kann. Besonders wertvoll ist es im Einsatz gegen Krankheiten, bei denen die Fehlfaltung von Proteinen neurodegenerative Effekte hervorruft. So zeigten Wanker und Mitarbeiter eine direkte Bindung von EGCG an die nativen ungefalteten Polypeptide Amyloid- β (A β) und α -Synuclein (α S). Diese Bindung verhindert die Aggregation zu β -Faltblatt-reichen toxischen Fibrillen aus A β - und α S-Oligomeren, die an der Entwicklung der Alzheimer- bzw. der Parkinson'schen Krankheit beteiligt sind.^[124] Zur EGCG-vermittelten Inhibition von Bildung (und Aggregation) der β -Faltblätter schlugen die Autoren einen interessanten Mechanismus vor. Indem EGCG an eine hoch flexible Region im Peptid bindet, fördert es die rasche Selbstaggregation der EGCG-gebundenen Monomere zu hoch stabilen unstrukturierten α S-Oligomeren. Diese Oligomerisierung lenkt die eigentlich zur β -Faltblatt-Bildung und -Aggregation neigenden Moleküle auf einen anderen, nicht toxischen Aggregationsweg um (Abbildung 18 A). Die EGCG-stabilisierten Monomere und niederen Oligomere werden außerdem nicht weiter in schon gebildete β -Faltblatt-Amyloid-Intermediate eingebaut, womit der schon angelegte Aggregationsweg zur Amyloidbildung gestört wird. Der Fibrillenbildung lässt sich auch dann noch entgegenwirken, wenn die Fibrillen bereits mit der Zusammenlagerung begonnen haben (Abbildung 18 B).^[124]

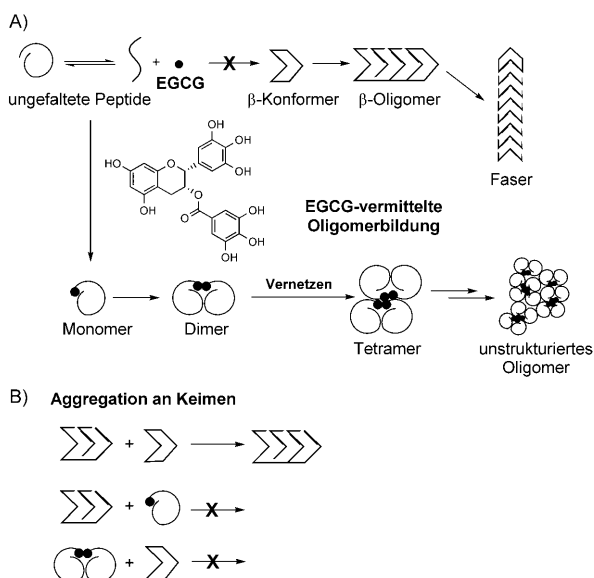


Abbildung 18. Modell zur Erklärung des Effekts von EGCG auf die Fibrillenentstehung aus α S-Oligomeren: A) Aus monomeren Polypeptiden, die im Gleichgewicht zwischen ungefalteter und teilweise gefalteter Konformation stehen, werden über oligomere Zwischenstufen Amyloidfibrillen gebildet. EGCG bindet bevorzugt an ungefaltete Polypeptidketten und verhindert somit durch die Bildung von unstrukturierten, nicht zur Polymerisation fähigen und nicht toxischen Oligomeren die Amyloiderzeugung. B) EGCG verhindert die Addition von Monomeren und niederen Oligomeren an β -Faltblatt-Amyloid-Zwischenstufen und interveniert somit in den bereits angelegten Aggregationsweg zur Entstehung von Amyloidfibrillen.^[124]

Inspiziert von diesen Ergebnissen evaluierten Hauber und Mitarbeiter die Möglichkeit, mit EGCG ein Peptidfragment der prostataspezifischen sauren Phosphatase (PAP248–286) gezielt anzusprechen.^[125a] Dieses Peptid wird im menschlichen Sperma in großen Mengen sekretiert und erhöht offensichtlich die HIV-1-Infektionsrate. Dass dieses Peptid die Infektivität eines großen Bereichs von HIV-Stämmen so stark anheben kann, liegt an seiner unvermuteten Fähigkeit zur Bildung von β -Faltblatt-reichen Amyloidfibrillen.^[125b] Hauber und Mitarbeiter entdeckten eine stark antagonistische Aktivität von EGCG beim Aufbau dieser Fibrillenstrukturen. Durch spezifischen Angriff und Abbau vermag es deren Eigenschaft, die HIV-1-Infektivität zu erhöhen, effizient außer Kraft zu setzen.^[125a]

Shorter, Duennwald und Kollegen zeigten unlängst in ähnlichen Studien zur Antifibrillen-Wirkung von EGCG, dass EGCG die Kapazität zur Prionenauslöschung des Inhibitors der Prionengenes 4,5-Bis-(4-Methoxyanilino)phthalimid (DAPH-12) erheblich erhöht. Tatsächlich wirkte DAPH-12 für EGCG-resistente Prionen als direkter Antagonist, der gemeinsam mit EGCG wiederum direkt die Bildung von verschiedenen Prionenstammstrukturen umkehren konnte.^[126] Als nun die Antifibrillen-Aktivität von EGCG mit der anderer einfacher Polyphenole verglichen wurde, war ein nicht überraschendes Ergebnis, dass der wichtigste Grund für die Aktivität der Polyphenole das Vorhandensein von Pyrogallol-artigen Galloylgruppen an strukturell eher eingeschränkten Polyphenolen ist, womit diese spezifische aromatische (hydrophobe), allerdings durch Wasserstoffbrücken stabilisierte, Wechselwirkungen mit solchen Polypeptiden eingehen können, die zur Fibrillenbildung neigen.^[127] All diese Untersuchungen zur Wechselwirkung von Polyphenolen und Polypeptiden der Amyloid- und Prionengenes erweisen sich als äußerst vielversprechend, um Polyphenol-inspirierte Fibrillogenese-Inhibitoren für die Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten zu entwickeln.^[127]

4. Wie kommt man zu Polyphenolen?

Die meisten einfachen Polyphenole wie Flavonoide und manche Flavanoide sind im Handel verfügbar und werden normalerweise in Reinform durch Extraktion/Aufreinigung aus natürlichen Quellen gewonnen. Auch biotechnologische Ansätze wurden zur Produktion von einigen Polyphenolen entwickelt, zum Beispiel für Resveratrol und Flavanone.^[128] Eine chemische Synthese ist dann wichtig, wenn Polyphenole in Reinform gewonnen werden sollen. Im Folgenden werden die wichtigsten Fortschritte vorgestellt, die in den letzten Jahren bei der chemischen Synthese von Polyphenolen mit komplizierten Strukturen erzielt wurden.

4.1. Synthese von Proanthocyanidin-Oligoflavonolen

Die Klasse der Proanthocyanidine (kondensierte Tannine) setzt sich aus Myriaden oligomerer Produkte zusammen, die durch noch nicht vollständig verstandene Biomechanismen aus formalen Kondensationen verschiedener Flavonol-

einheiten hervorgehen.^[129] Ihre immense Strukturvielfalt wird vor allem den regio- und stereochemischen Variationsmöglichkeiten der Flavanol-Verknüpfungen sowie Änderungen im Hydroxylierungsmuster der Phenole und der Konfiguration an C3 des hydroxylierten C-Rings der Flavan-3-ol-Baueinheit zugeschrieben (siehe z. B. die Procyanidin-Dimere B₁–B₄, Abbildung 19). Die Oligoflavanoole sind weiter in zwei

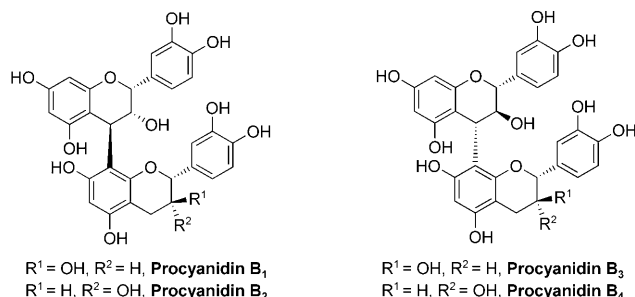
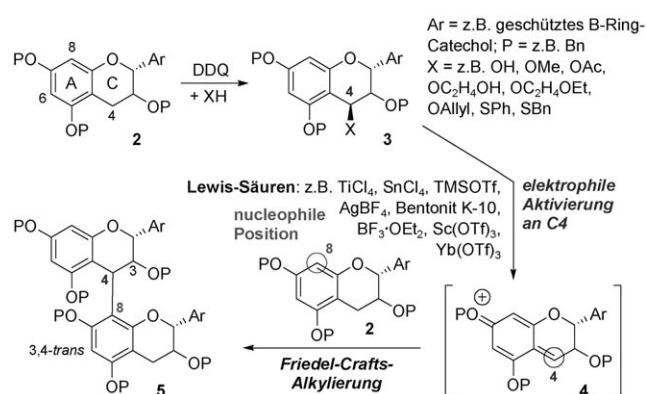


Abbildung 19. Strukturen der Procyanidine B₁–B₄.

Grundtypen, A und B, aufgeteilt und durch entweder eine doppelte oder eine einfache Verknüpfung zweier Flavanol-einheiten charakterisiert (siehe Abbildung 1).^[12]

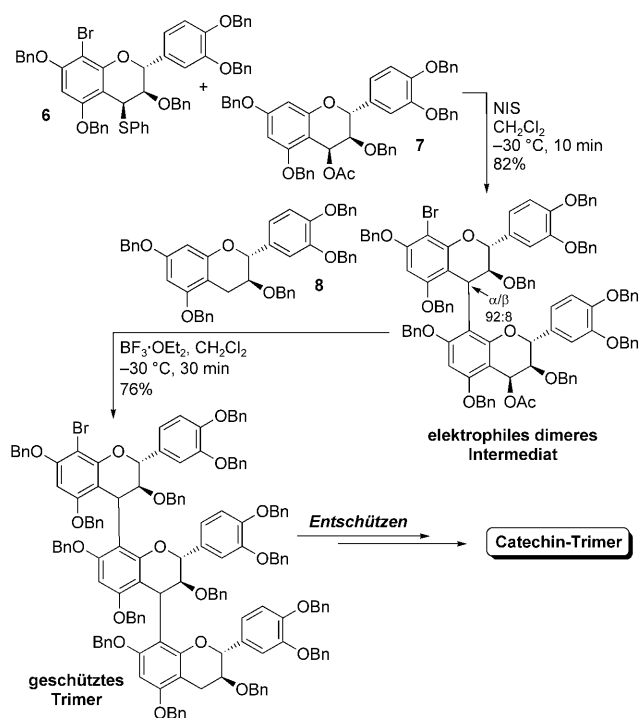
Zahlreiche Studien haben inzwischen bestätigt, dass der Konsum von pflanzlichen Nahrungsmitteln und Getränken, die diese Polyphenole enthalten, gut für die Gesundheit sein kann. Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR), die die Details des möglichen Aktionsmodus abgrenzen sollten, erwiesen sich jedoch wegen der schwierigen Isolierung der Verbindungen aus natürlichen Quellen in reiner und strukturell definierter Form als problematisch.^[130] Während der letzten Jahrzehnte wurde deshalb intensiv versucht, diese Polyphenol-Architekturen auch chemisch zu synthetisieren. Dies war jedoch alles andere als trivial, denn sowohl der Oligomerisierungsgrad als auch die regio- und stereochemischen Merkmale der Interflavanol-Verknüpfungen sind nur sehr schwierig einzustellen, weshalb sich die Konstruktion dieser Naturstoffe zu einer echten Herausforderung entwickelte.^[12b,130] Eine prompte – und vielleicht sogar biomimetische Lösung – könnte die Selbstkondensation von Flavan-3,4-diol-Derivaten unter sauren Bedingungen sein, aber leider ist diese nicht praktikabel, denn sie führt unabdingbar zu einer untrennbaren Mischung von Homooligomeren.^[131] Um die Bildung von Homooligomeren und, was noch schwieriger ist, von Heterooligomeren (aus verschiedenen Flavanoleinheiten) zu steuern, wurden in der Folge der Arbeiten von Kawamoto zahlreiche mehrstufige Kondensationen vorgeschlagen.^[132] Diese Ansätze beruhen sämtlich auf der immer gleichen Friedel-Crafts-Alkylierung, die die benzyliche C4-Position am C-Ring eines elektrophil aktivierten Flavan-3-ol-Derivats mit dem C8-Zentrum am A-Ring einer weiteren, aber nucleophilen Flavan-3-ol-Einheit verknüpft (Schema 8). Dieser Ansatz, der im Wesentlichen auf die Synthese von B-Oligomeren (4→8-verknüpfte Catechin- und/oder Epi(gallo)catechineinheiten) beschränkt ist, erfordert das Flavan-3-ol-Derivat **3**, das eine Abgangsgruppe an seiner benzylichen C4-Position enthält. Solche Schlüsselbausteine



Schema 8. Stufenweise Kondensation zur Bildung von Proanthocyanidin-Oligomeren.

können einfach und stereoselektiv durch Oxidation von geschützten Flavan-3-olen **2** mit DDQ in Gegenwart von verschiedenen Nucleophilen^[133] gewonnen werden (Schema 8). Die anschließende Alkylierung wird am geschicktesten durch Behandeln dieser Vorstufen mit einem Lewis-Säure-Aktivator durchgeführt (z. B. TiCl₄^[132,134a,b], Bentonit K10,^[134c] BF₃·OEt₂,^[131,134d,e] TMSOTf,^[131,94e,132f] AgBF₄^[134g] oder Sc(OTf)₃^[131]). Bei einem Überschuss eines nucleophilen, nicht an C4 substituierten Flavanolpartners **2** entstehen dann über die kationische Zwischenstufe **4** oder deren Äquivalente die Dimere **5** (Schema 8). In der Regel wird in diesen (4→8)-verknüpften Dimeren eine Bevorzugung der 3,4-*trans*-Konfiguration beobachtet, egal ob der elektrophile Partner **3** ein Catechin mit β-orientierter 3-OH-Gruppe oder ein Epicatechin mit entsprechender α-Orientierung ist. Nur die eingesetzte Lewis-Säure und der aktivierende Substituent an C4 sind gleichermaßen wichtig für den Grad der Stereoselektivität.^[134b]

Wie effizient diese Methode ist, mit der auch schon die ¹⁴C- und ¹³C-markierten Procyanidine B₂ und B₃^[136] synthetisiert worden sind, bewies die jüngste Produktion von Procyanidin B₁ (siehe Abbildung 19) und seiner natürlichen Bis-3-O-gallat-Variante im Kilogramm-Maßstab.^[135] Allerdings wird bei dieser Methode meistens ein Überschuss des nucleophilen Partners benötigt, um eine übermäßige Selbstkondensationen zu Oligomeren zu verhindern. Mehrere Lösungen wurden für dieses Problem präsentiert. Makabe und Mitarbeiter beschrieben zum Beispiel unlängst die Synthese der Procyanidine B_{1–4} (siehe Abbildung 19) durch die Seltenmetall-Lewis-Säure Yb(OTf)₃, die lediglich äquimolare Mengen der nucleophilen und elektrophilen Flavanol-Reaktionspartner erforderte.^[137] Suzuki und Kollegen hatten als Ausgangspunkt ihrer Strategie ein Bromatom an der C8-Position des A-Rings des elektrophilen Flavanol-Reaktionspartners eingeführt. Durch iterative orthogonale Kupplung der unterschiedlich geschützten/aktivierten Flavanol-Bausteine **6–8** mit BF₃·OEt₂ oder *N*-Iodsuccinimid (NIS) als Aktivator erhielten sie einen eleganten Zugang zu Catechin-Oligomeren (Schema 9).^[134e] Dieser einfache Ansatz, dem C8-Zentrum eines Flavanolderivats, das durch C4-Modifizierung in ein Elektrophil umgewandelt werden soll, mit einem abspaltbaren Halogensubstituenten die Nucleophilie

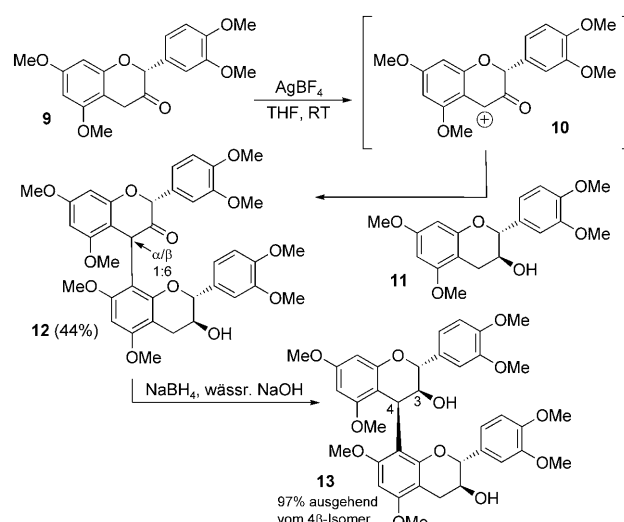


Scheme 9. Suzukis Kupplungsstrategie zur Synthese von Proanthocyanidin-Oligomeren.^[134e]

zu nehmen, inspirierte noch weitere Forscher zu kontrollierten Synthesen von Proanthocyanidine.^[134b]

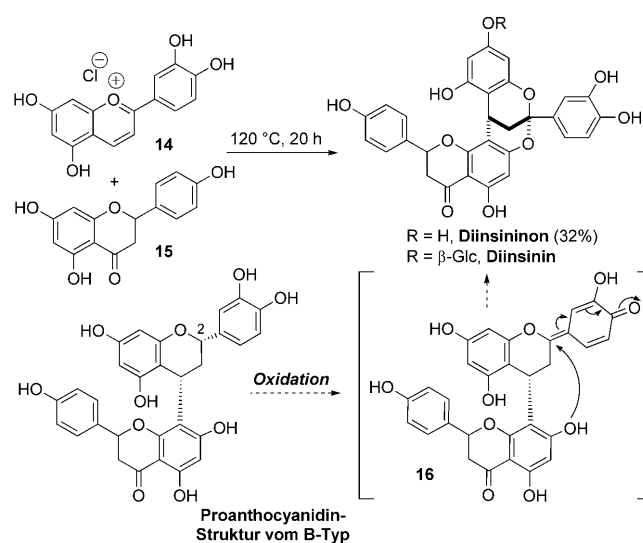
Zu dieser Lewis-Säure-vermittelte Kupplung von Catechin- und/oder Epicatechin-Derivaten wurde auch eine intramolekulare Version vorgestellt.^[138] Heute gilt die Lewis-Säure-vermittelte stufenweise Kondensation zu Proanthocyanidin-Oligomeren vom B-Typ als der gangbarste Weg zu polyphenolischen Oligoflavanolen. Freilich muss auch hier noch an Verbesserungen gearbeitet werden, um höhere Oligomere in größerem Maßstab und in Reinform herzustellen und um effizient zu (4→6)-verknüpften Konstrukten zu gelangen; die Syntheschemiker stehen weiterhin in der Pflicht. Neue Ansätze wurden bereits angedacht, zum Beispiel durch Westhuizen und Mitarbeiter, die die Interflavanyl-Bindung oxidativ ohne vorherige Funktionalisierung an C4 aufbauten. Mit einem Überschuss des Ein-Elektron-Oxidationsmittels AgBF_4 wurde zunächst das Tetra-*O*-methyl-3-oxocatechin **9** zum Carbokation **10** oxidiert und diese Zwischenstufe dann durch das nucleophile Tetra-*O*-methylcatechin **11** abgefangen. Hydridreduktion des Hauptisomers 4β-**12** führte zum achtfach methylierten 3,4-*cis*-Analogon **13** von Procyanidin B_3 (Schema 10).^[139]

Seltener wurde versucht, den A-Typ der Proanthocyanidine zu synthetisieren (siehe z.B. das A_2 -Dimer in Abbildung 1), aber ein aktueller Beitrag von Selenski und Pettus muss hier doch aufgeführt werden.^[140] Den Autoren gelang die Synthese von racemischen Diinsininon, dem Aglycon von (±)-Diinsinin, das im Rhizom von *Sarcophyton piriiei* Hutch entdeckt wurde. Diinsininon hemmt die Prostaglandinsynthese sowie die Exocytose, die vom plättchenaktivierenden Faktor induziert wird. Durch Kupplung des Benzopyrylium-salzes **14** mit dem Flavanon *rac*-**15** wurde *rac*-Diinsininon mit



Scheme 10. Westhuizens oxidative Synthese eines 3,4-*cis*-Analogons von Procyanidin B_3 .^[139]

32% Ausbeute erhalten (Schema 11). Diese erfolgreiche Synthese liefert interessanterweise auch alternative Sichtweisen zur Biogenese von A-Typ-Proanthocyanidinen. Kürzlich wurde eine oxidative Cyclisierung vorgeschlagen, bei der unter Abstraktion des Wasserstoffatoms von C2 zur Chinonmethid-Zwischenstufe **16** die zunächst gebildete B-Spezies in eine A-Verbindung umgewandelt wird (Schema 11).^[140,141]

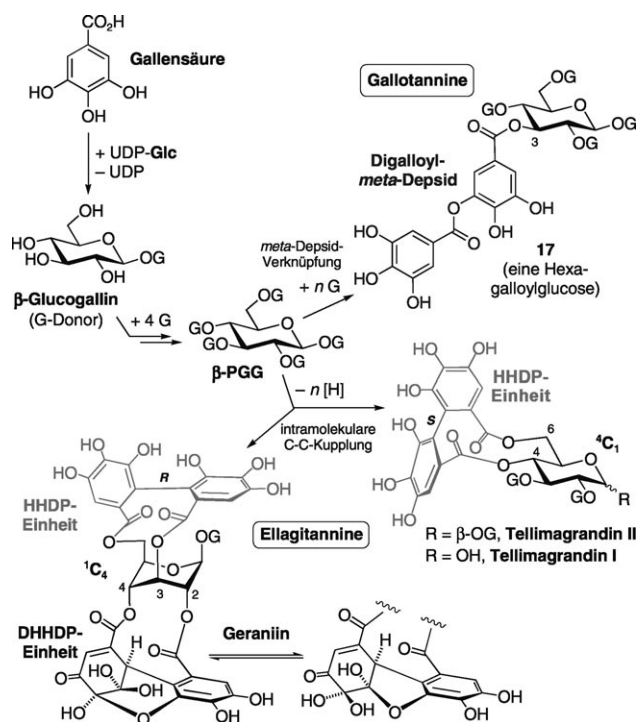


Scheme 11. Benzopyrylium-vermittelte Synthese von Diinsininon und der vermutete oxidative Biosyntheseweg zu Proanthocyanidinen vom A-Typ über eine Chinonmethid-Zwischenstufe.^[140,141]

4.2. Synthese von hydrolysierbaren Tanninen

Hydrolysierbare Tannine können als natürliche Archetypen von scheiben- oder kugelförmigen Polyphenolen angesehen werden. Sie enthalten einen Zuckerkern, in der Regel eine Glucoseeinheit, der durch Esterbindungen mit Pyrogal-

l-ol-Gallensäuren und/oder Derivaten der Gallensäure verknüpft ist. β -Glucogallin (1-*O*-Galloyl- β -D-glucopyranose, siehe Schema 12) ist das einfachste bekannte Glucosylgallat.



Schema 12. Gemeinsame biosynthetische Abstammung von Gallotanninen und Ellagtanninen. G = Galloyl, UDP = Uridin-5'-diphosphat.

Es dient in der Biosynthese des vollständig galloylierten β -PGG als Galloyldonor, wobei dieses als eine β -D-Glucopyranose möglicherweise selbst die direkte Vorstufe für zwei Unterklassen hydrolysierbarer Tannine ist, namentlich der Gallotannine und Ellagtannine.^[142] Gallotannine entstehen durch weitere Galloylierungen von β -PGG. Sie werden durch eine oder mehrere *meta*-depsidische Digalloyleinheit(en) charakterisiert (Schema 12). Komplexes Gallotannin kann bis zu zehn, gelegentlich sogar mehr Galloylreste enthalten, wie an Gallotanninen aus *Rhus semialata* (chinesischer Gallapfel),^[143a] *Quercus infectoria* (türkischer Gallapfel)^[143b] oder *Paeonia albiflora* (syn. *P. lactiflora*)^[143c] gezeigt wurde. Ein typisches Gallotannin aus diesen Quellen ist die Hexagalloylglucose 3-*O*-Digalloyl-1,2,4,6-tetra-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose **17**. Alternativ können an β -PGG auch intra- und intermolekulare oxidative Phenolkupplungen vorgenommen werden, um räumlich beieinander liegende Galloylreste durch C-C- und C-O-Bindungen unter Bildung von Biaryl- bzw. Diarylether-Strukturen zu verknüpfen. Tatsächlich ist die durch intramolekulare Kupplung erzeugte Hexahydroxydiphenoyl(HHDP)-Biaryleinheit die charakteristische Struktureinheit, um hydrolysierbare Tannine als Ellagtannine zu definieren. Durch hydrolytische Freisetzung von HHDP-Einheiten aus Ellagtanninen entsteht leicht und unvermeidlich die bislactonische Ellagsäure (siehe Abbildung 11), von der diese Naturstoffklasse ihren Namensgeber hat. In der Tat bestimmt die stereochemische Konfiguration

der zentralen Glucopyranoseeinheit nicht nur, welcher Galloylrest an der C-C-Kupplung mit HHDP-Einheiten beteiligt ist, sondern auch die Atropisomerie der chiralen Biarylmotive. Entsprechend ermöglicht die energetisch bevorzugte 4C_1 -Konformation, dass nahezu ausschließlich *S*-HHDP-Einheiten an die 2,3- und/oder 4,6-Positionen gebracht werden, wie das Beispiel der monomeren Ellagtannine Tellimagrandin I und II zeigt. Das weniger stabile 1C_4 -Konformer, für das *R*- und *S*-Atropisomere beobachtet werden, führt dagegen zu 1,6-, 2,4- und/oder 3,6-HHDPs, wie an der Geraniinstruktur in Schema 12 als Beispiel für ein 1C_4 -Glucopyranose-Ellagtannin mit 3,6-*R*-HHDP-Einheit zu sehen ist. Hier ist die 2,4-HHDP-Einheit weiter zu einer Dehydrohexahydroxydiphenoyl(DHHDP)-Einheit oxidiert, die in wässriger Lösung zu einer Gleichgewichtsmischung von hydratisierten fünf- und sechsgliedrigen Halbketalringen isomerisiert (Schema 12). Nach mehr als 50 Jahren Forschung, angefangen mit den bahnbrechenden Arbeiten der deutschen Chemiker Schmidt und Mayer^[144] bis hin zu den überragenden Beiträgen japanischer Forscher aus Okayama (Okuda, Yoshida, Hatano), Kyushu (Nishioka, Tanaka, Nonaka) und Nagasaki (Kouno, Tanaka) wurden bis zum heutigen Tage knapp 1000 Ellagtannine aus den unterschiedlichsten pflanzlichen Quellen isoliert und vollständig charakterisiert. Ihre Strukturen reichen von monomeren über oligomere bis hin zu komplexen Hybridkonstrukten.^[13,84a,145] Fasziniert von diesen ungewöhnlichen Strukturen und ihren bemerkenswerten biologischen Aktivitäten – darunter insbesondere ihre wirtvermittelte immunmodulatorische Antikrebswirkung^[146] –, stellten sich einige wenige Organiker der großen Aufgabe, bestimmte Ellagtannine auch durch Totalsynthese zugänglich zu machen (siehe Abschnitt 4.2.2).



4.2.1. Synthese von Gallotanninen

Nach unserer Kenntnis wurden bislang außer einigen wenigen chemischen Untersuchungen zu Depsid-Motiven in den frühen 1900er Jahren durch Emil Fischer^[147] keine chemischen Totalsynthesen von „komplexen“ Gallotanninen vorgenommen (anders als bei den „einfachen“ Gallotanninen, d. h. deren Mono- bis Pentagalloylglucose-Vorstufen). Einzig Romani und Mitarbeiter beschrieben in ihrer Synthese von 2,3-*O*-Digalloylglucose **18** (Abbildung 20)^[148] eine chemische Acylierung eines Glucosekerns mit *meta*-depsidischen Digalloyleinheiten. Um den Einfluss der *meta*-depsidischen Gallotanninverknüpfung auf die biologische Aktivität von Tanninen herauszufinden, wurden SAR-Studien durchgeführt, allerdings zumeist mit handelsüblichem Tannin,^[149] das nun mal kein strukturell definiertes Gallotannin, sondern eine komplexe Mischung von verschiedenen Gallotanninen und deren Derivaten ist.^[150]

Während es an chemischen Synthesen von Gallotanninen mangelt, wurde die enzymatische Synthese in den letzten 25

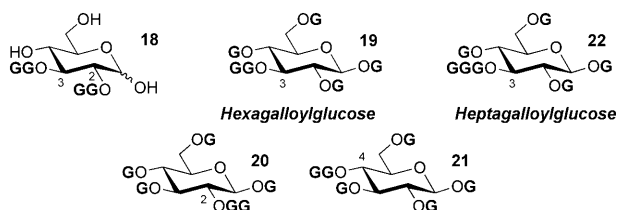
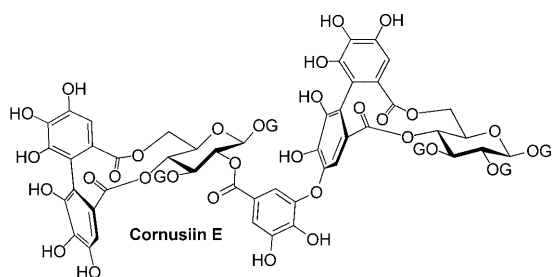


Abbildung 20. Beispiele für Glucosen mit *meta*-depsidischem Di/Tri-galloylanteil. G = Galloyl, GG = Digalloyl-*meta*-Depsid, GGG = Trigalloyl-*meta*-Depsid.

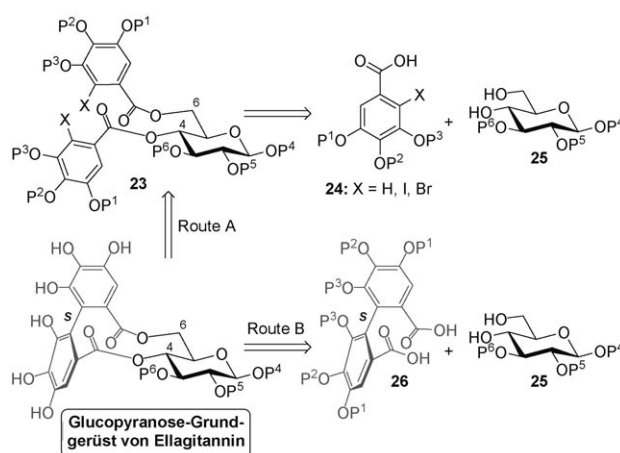
Jahren vor allem von Gross und Mitarbeitern intensiv untersucht. Insbesondere die Biosynthese der Gallotannine sollte auf diese Weise geklärt werden. In-vitro-Experimente mit zellfreien Extrakten von Blättern des Essigbaums (*Rhus typhina*) und β -PGG als Standard-Akzeptorsubstrat führten zur Isolierung von β -Glucogallin-abhängigen Galloyltransferasen.^[142a,b] Keines dieser Enzyme zeigte eine sonderliche Substratspezifität, aber manche acylierten β -PGG bevorzugt zu den 2-, 3- oder 4-*O*-*meta*-depsidischen Digalloyl-Hexagalloylglucosen **19–21**, andere katalysierten eher die Galloylierung von Hexa- und Heptagalloylglucosen zu beispielsweise 3-*O*-Trigalloyl-1,2,4,6-*O*-tetragalloyl- β -D-glucopyranose (**22**) und höher galloylierten Gallotanninen (Abbildung 20).^[151]

4.2.2. Synthese von Ellagtanninen

Nachfolgende Studien brachten Gross und Mitarbeiter zur Identifizierung von O_2 -abhängigen Lactasen aus Blättern von *Tellima grandiflora*, die β -PGG zum monomeren Ellagtannin Tellimagrandin II (siehe Schema 12)^[152a,b] und Tellimagrandin II zu seinem Dimer Cornusiin E oxidieren.^[152c,d]



Abgesehen von diesen bemerkenswerten biochemischen Resultaten wurden auch außerordentliche Fortschritte bei der chemischen Synthese von Ellagtanninen verzeichnet. Für mehrere monomere und ein dimeres Ellagtannin aus der Unterklasse der Glucopyranosen wurden Totalsynthesen erarbeitet, wobei nach zwei Hauptstrategien vorgegangen wurde (Schema 13). Weg A entspricht einer (biomimetischen) Biarylkupplung des Galloylrests einer Zwischenstufe **23**, die zuvor durch Veresterung einer geeignet geschützten/aktivierten Gallensäure **24** mit einem D-Glucose-Diolderivat **25** erzeugt wurde. Bei dieser Kupplung induziert der chirale Glucopyranosekern die korrekte Stereoselektivität, sodass zum Beispiel auch *S*-HHDP-Einheiten als reine Atropiso-



Schema 13. Hauptsynthesestrategien zur Konstruktion des Ellagtannin-gerüsts. P¹–P⁶ = Schutzgruppen.

mere entstehen, wenn Paare aus 2,3- oder 4,6-Galloyleinheiten an ⁴C₁-Glucopyranosen miteinander verknüpft werden. Der Alternativweg B läuft über die doppelte Veresterung einer geeignet geschützten Hexahydroxydiphenic Säure **26** mit einem D-Glucose-Diolderivat **25** (Schema 13).^[13b,153]

Als erste beschrieben 1994 Feldman und Mitarbeiter die Totalsynthese eines Ellagtannin-Naturstoffs.^[154a] Durch Pb(OAc)₄-vermittelte oxidative Kupplung zwischen 4-*O*- und 6-*O*-Galloylgruppen an einer Glucose-Zwischenstufe wurde gemäß Weg A (X = P¹ = H) das Tellimagrandin I mit 4,6-*S*-HHDP-Einheiten synthetisiert (siehe Schema 12). Mit dieser Biaryl-Kupplungsstrategie gelang der Gruppe um Feldman auch die Totalsynthese von weiteren monomeren Ellagtanninen wie Sanguin H-5 mit 2,3-*S*-HHDP-Einheiten (siehe Abbildung 21),^[154b] Tellimagrandin II mit 4,6-*S*-HHDP-Einheiten (siehe Schema 12)^[154c] und Pedunculagin mit 2,3,4,6-*S,S*-Bis(HHDP)-Einheiten (siehe Abbildung 22). Für Letzteres wurden die 2,3-*S*- und die 4,6-*S*-HHDP-Einheiten sukzessive angebracht.^[154d] Der Weg A ermöglichte Feldman und

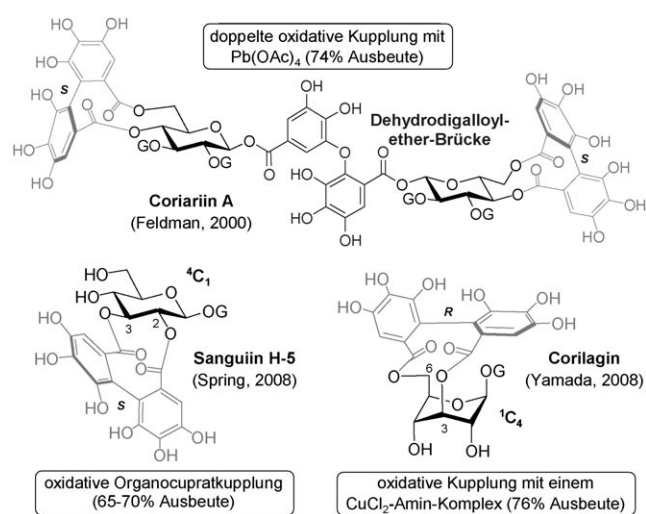


Abbildung 21. Beispiele für Ellagtannine, die durch Totalsynthese über Biarylkupplungen hergestellt wurden (Weg A). G = Galloyl.

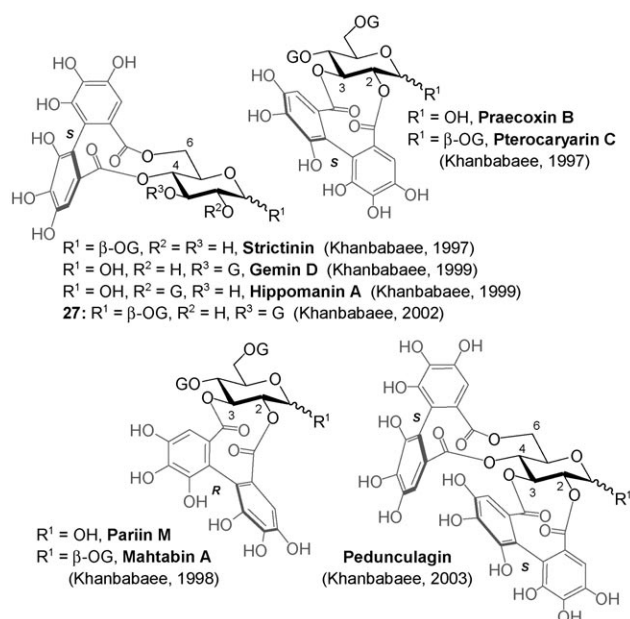
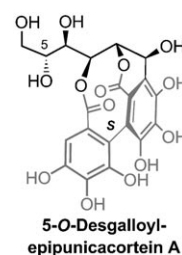


Abbildung 22. Beispiele für Ellagtannine, die durch Totalsynthese über die doppelte Veresterung von HHDP-Einheiten hergestellt wurden (Weg B). G = Galloyl.

Mitarbeitern später auch die erste Totalsynthese eines dimeren Ellagtannins, nämlich Coriariin A (Abbildung 21).^[154c,f] Dessen Schlüsselverknüpfung, eine Dehydrodigalloyl etherbrücke, wurde durch eine $\text{B}(\text{OAc})_3$ -vermittelte Diels-Alder-Dimerisierung eines Orthochinons hergestellt, das von einem Methylgallat abgeleitet worden war.^[154c,g] Auch Spring und Mitarbeiter nahmen unlängst diesen Weg A, um durch Totalsynthese das $^4\text{C}_1$ -Ellagtannin Sanguin H-5 herzustellen (Abbildung 21). Das Biaryl erhielten sie durch eine oxidative intramolekulare Organocupratkupplung mit bromierten oder iodierten Galloylmotiven (siehe Schema 13, $\text{X} = \text{I}$ oder Br).^[155] Für die erste Totalsynthese des ungewöhnlichen $^1\text{C}_4$ -Ellagtannins Corilagin mit 3,6-*R*-HHDP-Einheiten modifizierten Yamada und Mitarbeiter den Weg A geringfügig ($\text{X} = \text{P}^1 = \text{P}^3 = \text{H}$, $\text{P}^4 = \text{Bn}$; Abbildung 21). Sie behandelten mit einem zeitweilig offenen Zuckerkern verknüpfte *para*-benzilylierte Galloyleinheiten mit einem $\text{CuCl}_2 \cdot n\text{BuNH}_2$ -Komplex.^[156]

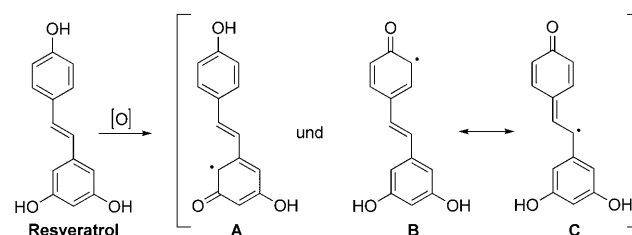
Den (nicht biomimetischen) Weg B beschritten hingegen Khanbabaee und Mitarbeiter, indem sie entweder racemische oder enantiomerenreine perbenzilylierte HHDP-Einheiten einsetzten. Daraus folgten Totalsynthesen der Ellagtannine Strictinin mit 4,6-*S*-HHDP-Einheiten,^[157a] von Gemin D und dessen Regioisomer Hippomanin A,^[157b] des natürlichen 1,3-Di-*O*-galloyl-4,6-*O*-(*S*)-hexahydroxydiphenyl- β -D-glucopyranosids (**27**)^[157c] und von Praecoxin B und Pterocaryarin C mit 2,3-*S*-HHDP-Einheiten^[157d] (Abbildung 22). Mit der gleichen Strategie synthetisierte die Gruppe von Khanbabaee auch ungewöhnliche Ellagtannine mit *R*-HHDP-Einheiten wie Pariin M und Mahtabin A (Abbildung 22).^[157e] Später gelang ihnen eine weitere Totalsynthese des Ellagtannins Pedunculagin mit Bis-*S*-HHDP-Einheiten (Abbildung 22), das zuerst von der Feldman-Gruppe synthetisiert worden war.^[154d] Sie wählten hierfür entweder eine stufenweise oder

eine einstufige Zweifachveresterung von HHDP-Einheiten.^[157f] Mithilfe einer solchen Zweifachveresterung einer perbenzilylierten HHDP-Einheit gelang uns kürzlich die Totalsynthese des ersten C-glucosidischen Ellagtannins 5-*O*-Desgalloylepipunicacortein A.^[157g]



4.3. Synthese von Oligostilbenen

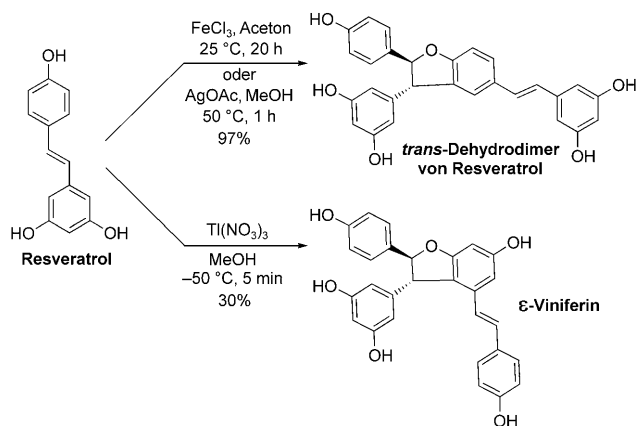
Eine ganze Reihe von Pflanzen wie die Weinrebe, Piniengewächse und Hülsenfrüchte produzieren Oligostilbene durch eine Stoffwechselsequenz als Reaktion auf biotische oder abiotische Stressfaktoren. Diese polyphenolischen Phytoalexine gelten als biosynthetische Abkömmlinge des Trihydroxystilbens Resveratrol oder seiner Catechol-Variante Piceatannol (siehe Abschnitt 2.1 und Abbildung 9), aus denen sie wahrscheinlich durch oxidative Phenolkupplungen durch Enzyme wie Peroxidasen oder Laccasen erzeugt wurden.^[24] Die große Strukturvielfalt der Oligostilbene wird im Wesentlichen durch die chemische Reaktivität des konjugierten Phenol-Olefin-Phenol-Systems der monomeren Vorstufe hervorgerufen, denn an diesem System sind sehr unterschiedliche Kupplungen möglich, bevor es (bio)chemisch weiter transformiert wird. Seit der ersten Synthese durch Späth und Kromp^[158a] im Jahr 1941 wurden mehrere verbesserte Resveratrolsynthesen vorgestellt, und mittlerweile ist eine Produktion dieser Verbindung im Gramm-Maßstab möglich.^[158b-d] Wenig wurde allerdings bislang im Bereich der Totalsynthese von natürlichen polyphenolischen Oligostilbenen getan. Aus den Syntheseansätzen, die in der Literatur vorgeschlagen werden, schälen sich zwei unterschiedliche Strategien heraus. Der einfachste (und biomimetische) Ansatz – wenn auch kaum der effizienteste – entspricht einer Oligomerisierung von Resveratrol durch verschiedene oxidierende Metallverbindungen oder durch Enzyme. Zunächst werden carbokationische Zwischenstufen erzeugt, die dann zu dimeren Oligostilbenen weiterreagieren. Allerdings ist meistens die Ausbeute gering, besonders mit Ein-Elektron-Oxidationsmitteln, denn die hier hauptsächlich beteiligten radikalischen Kupplungen laufen regio- und stereochemisch nicht sicher kontrolliert ab.^[159] Schema 14 zeigt, wie Resveratrol durch Ein-Elektron-Oxidation in mehrere (mesomere) kohlenstoffzentrierte Radikale **A–C** umgewandelt wird, die dann statistisch zu unterschiedlichen Dimeren kombinieren. Diese Reaktionsfolge erinnert stark an die



Schema 14. Kohlenstoffzentrierte Radikale, die aus Resveratrol durch Ein-Elektron-Oxidation entstehen.

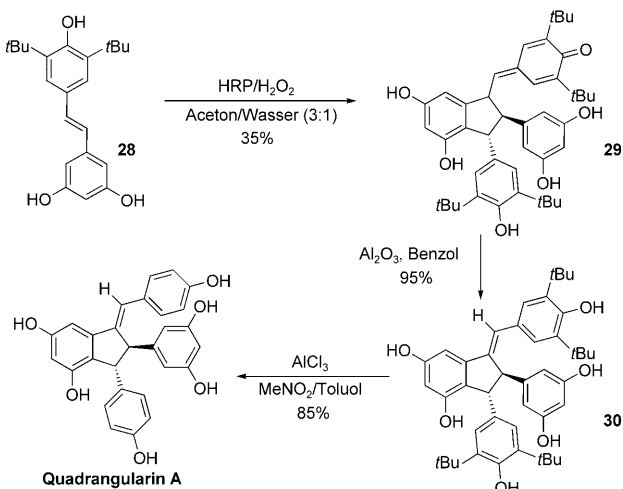
oxidative Phenolkupplung von *para*-Hydroxyszimtalkoholen zu Lignin.^[23]

Ausnahmen sind jedoch der Einsatz von Oxidationsmitteln wie FeCl_3 oder AgOAc ,^[159c,e] die nahezu quantitativ regioselektive (**B** + **C**)-Dimere von Resveratrol ergeben, sowie dessen (**A** + **C**)-Dimerisierung zu ϵ -Viniferin durch das Zwei-Elektronen-Oxidationsmittel Thalliumtrinitrat in Methanol, die bei niedriger Temperatur mit 30 % Ausbeute abläuft (Schema 15).^[159c]



Schema 15. Synthese von racemischem *trans*-Dehydromer aus Resveratrol und ϵ -Viniferin durch oxidative Phenolkupplung.^[159c,e]

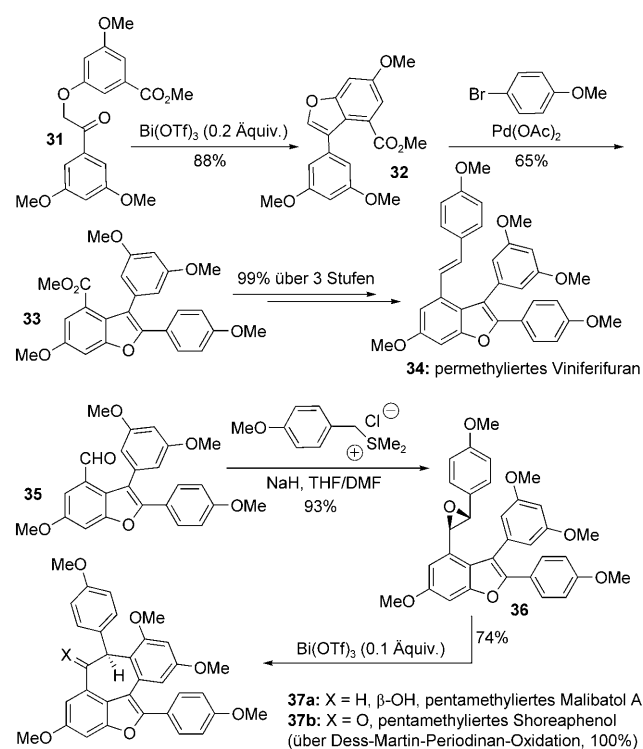
Hou und Mitarbeiter synthetisierten das (**C** + **C**)-Dimer *rac*-Quadrangularin A aus dem Stamm von *Cissus quadrangularis* durch Oxidation von Resveratrol mit Meerrettich-Peroxidase (HRP) und Wasserstoffperoxid. Alternative Reaktionswege wurden ausgeschaltet, indem *tert*-Butyl-Substituenten in *ortho*-Stellung zur phenolischen 4'-OH-Gruppe von Resveratrol angebracht wurden (Schema 16).^[160] Das entstandene Resveratrolerivat **28** wurde dann oxidativ und mit 35 % Ausbeute in das Dimer **29** umgewandelt. Eine prototrope Umlagerung in Gegenwart von Al_2O_3 wandelte dieses Chinonmethid in das Aren **30** um. Nach Abspaltung der



Schema 16. Synthese von Quadrangularin A.^[160]

beiden *tert*-Butyl-Gruppen mit Aluminiumchlorid wurde *rac*-Quadrangularin A über insgesamt 11 Stufen mit 15 % Gesamtausbeute gebildet (Schema 16).^[160]

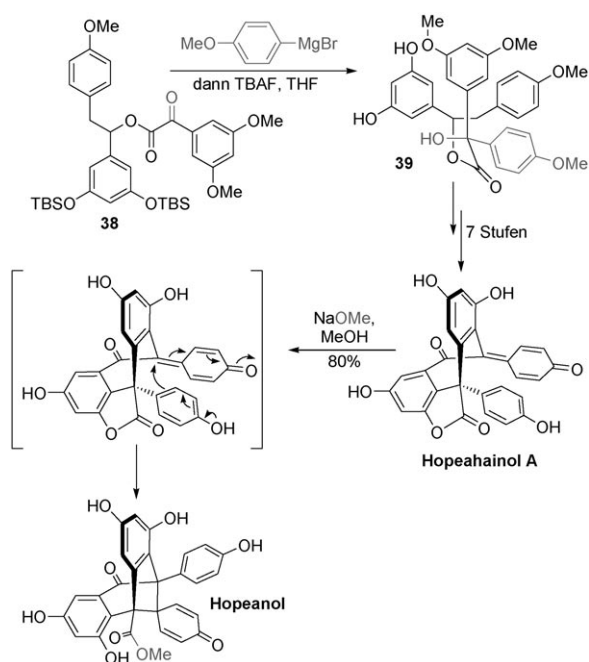
Für den zweiten Ansatz der Oligostilbensynthese wird eine Reihe von Nicht-Resveratrol-Bausteine benötigt, die den Vorteil haben, dass sie in Synthesen besser zu kontrollieren sind als Resveratrol. So beschrieben Kim und Choi kürzlich die Synthese eines permethylierten Viniferifuran-Derivats. Dieses Benzofuran-Stilben-Dimer vom (**A** + **C**)-Typ ist analog zu ϵ -Viniferin und wurde zuerst aus *Vitis vinifera* Kyohou isoliert. Sein Kern, das 2,3-Diarylbenzofuran **33**, wurde in zwei Stufen aufgebaut. Zunächst wurde das Ausgangsketon **31** durch regioselektive $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Cyclodehydratisierung in das 3-Arylbenzofuran **32** umgewandelt, und danach wurde an C2 des Benzofuransystems eine palladiumkatalysierte Arylierung vorgenommen (Schema 17).^[161a] Als weitere Manipulationen folgten zunächst die



Schema 17. Synthese der fünffach methylierten Polyphenole Viniferifuran, Malibatol A und Shoreaphenol.^[161]

Umwandlung der Esterfunktion von **33** in einen Aldehyd (zur Olefinierung) und dann eine klassische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum permethylierten Viniferifuran **34**. Alternativ wurde die Aldehyd-Zwischenstufe **35** auch durch Behandlung mit Dimethyl(4-methoxybenzyl)sulfoniumchlorid zum *trans*-Epoxid **36** umgesetzt. Das erneut verwendete $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ katalysierte nun die Ringöffnung des Epoxids, woraus das racemische Malibatol-A-Derivat **37a** mit sieben-gliedrigem Ring entstand, das glatt zu dem Shoreaphenol-Derivat **37b**^[161a,b] weiteroxidiert wurde.

Eine erste erfolgreiche Totalsynthese von Hopeahainol A und Hopeanol gelang Nicolaou, Chen et al. (Schema 18). Die



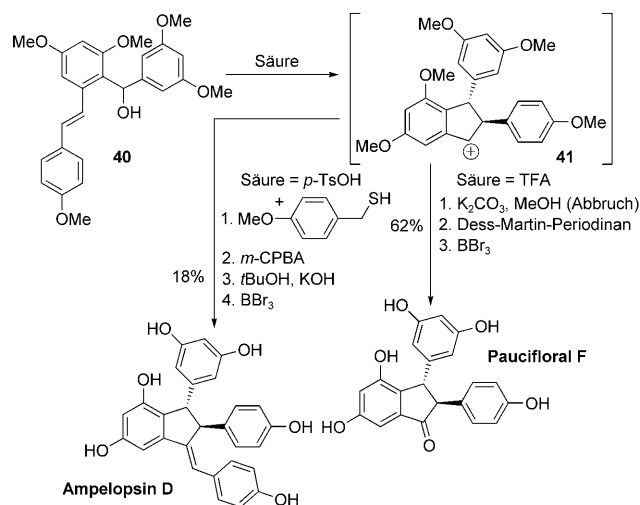
Schema 18. Totalsynthese von Hopeahainol A und Hopeanol.^[163]

beiden Verbindungen wurden kürzlich aus *Hopea*-Arten isoliert und zeichnen sich durch Hemmung der Acetylcholinesterase und cytotoxische Antitumoraktivität im mikromolaren Bereich aus.^[162] Die Synthese dieser beiden dimeren Resveratrol-Abkömmlinge mit höchst ungewöhnlichem Kohlenstoffgerüst umfasste eine Reihe von Reaktionskaskaden und mehrere ungewöhnliche Gerüstumlagerungen. Ausgehend von dem benzylichen α -Hydroxyester **39**, der durch Addition von *para*-Methoxyphenylmagnesiumbromid an den Ketoester **38** hergestellt wurde (Schema 18),^[163] wurde racemisches Hopeahainol A mit 17% Ausbeute über 7 Stufen erhalten und dann effizient durch NaOMe in MeOH mit 80% Ausbeute in Hopeanol umgewandelt.

Mit dieser Totalsynthese von Hopeahainol A und Hopeanol hat die Gruppe von Nicolaou die Oligostilbensynthese beachtlich vorangebracht. Wir denken, dass ein noch stärkerer Beitrag kürzlich von Snyder und Mitarbeitern kam. Sie identifizierten einen gemeinsamen Baustein, der, obschon sehr verschieden vom natürlichen Resveratrol, kontrolliert in mehrere strukturelle Unterklassen umgewandelt werden kann, die das Gros der Kohlenstoffgerüste der Resveratrol-Oligomerfamilie repräsentieren. Möglich wurde dies durch sorgsam orchestrierte Reaktionskaskaden, eingeleitet durch relativ einfache Reagentien.^[164]

Der Schlüsselbaustein **40** enthält nur drei Aryleinheiten, gestattet aber einen einfachen Zugang zu solchen Familienmitgliedern, die wie Paucifloral F eine ungerade Zahl an Phenolgruppen tragen. Eine einfache Behandlung von **40** mit einer Säure, die dessen Benzylalkohol-Funktion aktiviert, reichte aus, um diese Verbindung regio- und stereoselektiv zu dem carbokationischen Intermediat **41** zu cyclisieren. Je nach Art des Gegenions der verwendeten Säure wurden dann entweder Paucifloral F mit 62% Ausbeute über drei Stufen oder Ampelopsin D mit 18% Ausbeute über vier Stufen

hergestellt (Schema 19). Durch einfache Modifikationen an **40** wurden noch drei weitere Bausteine erzeugt. Bei diesen Veratryleinheiten sind die mono- und dimethoxylierten Phe-



Schema 19. Totalsynthese von Paucifloral F und Ampelopsin D.^[164]

nylringe anders positioniert als in **40** (siehe **42** in Abbildung 23). Nur mit diesen Ausgangsverbindungen und einigen weiteren Standardreagentien gelang es der Gruppe um Snyder, 11 Naturstoffe und 14 Analoga mit fünf-, sechs- oder siebengliedrigen Ringen sowie [3.3.0]-, [3.2.1]- und [3.2.2]-Bicyclen herzustellen (Abbildung 23).^[164a]

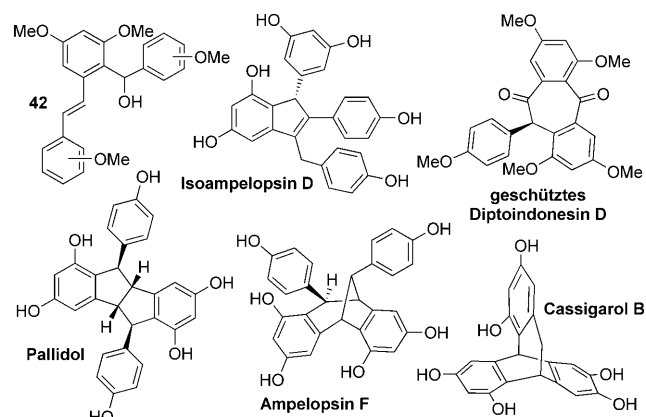


Abbildung 23. Snyders Schlüsselbaustein und eine Auswahl von Oligostilbenen, die aus diesen Bausteinen synthetisiert wurden.^[164a]

5. Und in Zukunft? Was an Aufgaben übrig bleibt ...

Die Forschung an pflanzlichen Polyphenolen betrifft so viele unterschiedliche Wissenschaftsbereiche, dass zwangsläufig zahlreiche wichtige Aufgaben und Herausforderungen bleiben. Trotz der unvergleichlichen Fortschritte, Polyphenole in Reinform durch chemische Synthese zugänglich zu machen, gibt es immer noch knifflige Aufgaben zu den verschiedenen pflanzlichen Polyphenolfamilien, und Organiker werden weiterhin ihr Talent zur Synthese von komplexen

Naturstoffen und deren Analoga beweisen müssen. Für Chemiker ist es besonders wichtig, neue synthetische Verbindungen für SAR-Studien zu liefern, um die Aktionsmodi der biologisch aktivsten Mitglieder dieser Naturstoffklasse besser verstehen zu lernen. Auch Biochemiker und Molekularbiologen werden weiterhin durch die Biosynthese von bestimmten Polyphenolen in die Pflicht genommen. Insbesondere müssen die letzten Stufen der Biogenese von Proanthocyanidinen und Anthocyanen geklärt werden, denn diese widerstehen bis heute ihrer vollständigen Aufklärung. Auch viele bis dato unbekannte Polyphenole erzeugende Enzyme können noch identifiziert werden. Die pflanzlichen Polyphenole, die nach wie vor als starke Antioxidantien in Nahrungsmitteln und Getränken gepriesen werden, werden in der Realität – nach den Literaturdaten – von den Pflanzen selbst vor allem als leicht oxidierbare Metaboliten genutzt, die dann in Form von chinoiden Spezies wiederum Biomoleküle fremden und pathogenen Ursprungs kovalent modifizieren. Vielleicht wären mehr Untersuchungen zu dieser biologischen Aktivität der Polyphenole angebracht. Wird nun aber die chemopräventive Aktivität der diätischen Polyphenole und anderer pflanzlicher Phenole gegen verschiedene Krankheiten des Menschen auf ihre Eigenschaft als allgemeine Antioxidantien (die unter Stressbedingungen aus Biomolekülen wie Lipiden, Proteinen und Nucleinsäuren erzeugte toxische Radikale abfangen können) zurückgeführt, ließe sich diese denkbare chemotherapeutische Wirkung auch für die Entwicklung von „Prämedikamenten“ gegen Krankheiten wie Krebs einsetzen. Die Grundlage hierfür ist die Fähigkeit der Polyphenole, sich in toxische Chinone umzuwandeln und unter bestimmten Bedingungen als Prooxidantien zu wirken. Weil sich in diesem Zusammenhang auch die Hinweise mehren, dass Krebszellen allgemein unter stärkerem oxidativen Stress stehen als normale Zellen und deshalb durch höhere ROS-Konzentrationen gekennzeichnet sind, kommen solche Therapeutika, die spezifisch auf höhere ROS-Konzentrationen ansprechen und diese möglicherweise noch erhöhen, wie gerufen. Ohne die Proliferation von normalen Zellen zu behindern, töten sie nur die Krebszellen ab.^[63,165] Pflanzliche Polyphenole vereinigen sämtliche physikalisch-chemische Requisiten, um solche Therapeutika mit spezifischer cytotoxischer Wirkung gegen Krebszellen zu werden!

Auch wenn zugegebenermaßen die meisten Daten zur Bioverfügbarkeit eher wieder in Richtung Herabstufung der möglichen gesundheitsfördernden Wirkung von diätischen Polyphenolen gehen, finden wir, dass viele an diesen Studien beteiligte Wissenschaftler möglicherweise doch auf dem falschen Dampfer sein können. Zwar stimmen wir zu, dass die meisten diätischen Polyphenole nur schwach absorbiert und schnell metabolisiert werden. Nach wie vor sind jedoch längerfristig positive Effekte bei der Prävention dieser Krankheiten möglich. Wenn die Substanzen regelmäßig in niedrigen aber konstanten Dosen aufgenommen werden, kann sich die präventive Wirkung über einen langen Zeitraum aufbauen.

Heute ist es offenkundig, dass Polyphenole nicht nur Proteine unterschiedslos ausfällen, sondern viele mit verschiedenen Zielmolekülen auch spezifische Wechselwirkungen eingehen können. Dadurch greifen sie auf verschiedenste Weise in die Signalwege der Zelle ein, inhibieren Funkti-

onsproteinen hoch affin durch Komplexbildung oder stören die Zusammenlagerung von bestimmten Proteinen zu toxischen supramolekularen Anordnungen. Und sollten viele pflanzliche Polyphenole noch tatsächlich einige Qualifikationen für Arzneimittel missen, weil sie etwa schlecht oral bioverfügbar sind und ganz allgemein nicht der strengen Lipinsky'schen „Fünfer-Regel“ anhängen,^[166] so müssen Medizinalchemiker wie so oft bei der Arzneimittelentwicklung weiterhin in der Lage sein, direkt aus dem Naturstoff die bestmöglichen Analoga zu entwickeln. Ein anderer vielversprechender Weg ist die Entwicklung von neuartigen Arzneimitteln entweder auf Polyphenolbasis oder aus Polyphenolen, die gegen spezifische Zielproteine gerichtet sind. Schon beginnen pflanzliche Polyphenole die akademische Forschung zu inspirieren, so etwa bei der Suche nach neuartigen Antikrebsmitteln oder stärkeren naturstoffähnlichen Antioxidantien, etwa als Konservierungsmittel in Lebensmitteln, in der Entwicklung von Inhibitoren der Fibrillenbildung im Kampf gegen neurodegenerative Erkrankungen oder in der Entwicklung von Funktionsmaterialien, wobei letzteres wegen der besonderen physikalisch-chemischen Eigenschaften der Phenolfunktion durchaus aussichtsreich sein kann.^[167] Mit Sicherheit finden sich noch viele weitere spannende Perspektiven, wenn man nur über den Tellerrand hinausschaut.

Zum Abschluss dieses Aufsatzes wollen wir noch einige Worte zum (Rot)Wein loswerden, diesem einmaligen und wohlschmeckenden Cocktail aus Polyphenolen. Eine üppige Dosis Proanthocyanidine (und Anthocyanine), dazu Flavonole und Ellagatannine, eine Prise Resveratrol zum Würzen ... Nach der Lektüre all dieser gesundheitsfördernden Effekte, die verschiedenen Polyphenolen zugesprochen werden, möchte man jetzt versucht sein, im Wein, den uns Panakeia und Dionysos kredenzen, das universale Heilmittel der Menschheit zu sehen. Aber natürlich verhält es sich hier wie mit all den anderen Heilmitteln auch: Bitte in Maßen konsumieren ...! Um auf eine historische Anekdote über Désiré Cordier (1858–1940) zurückzukommen, den Begründer des Bordeaux-Weinhandelshauses: 1934 eröffnete er in Saint-Julien-Beychevelle im Médoc das erste „Festival des langen Lebens“, nachdem er bemerkt hatte, dass die Lebenserwartung in den Weinanbaugebieten um Bordeaux herum 45 % höher war als der Landesdurchschnitt ... A votre santé!

Wir danken dem Conseil Interprofessionnel du Vin de Bordeaux, dem Conseil Régional d'Aquitaine, der Agence Nationale de la Recherche (ANR-06-BLAN-0139, Ellag'Innov-Projekt), dem Pôle de Compétitivité Prod'Innov, der Ligue Contre le Cancer (Comité Dordogne), dem Centre National de la Recherche Scientifique und dem Ministère de la Recherche für ihre Unterstützung unserer Forschung an biologisch aktiven pflanzlichen Polyphenolen.

Eingegangen am 5. Januar 2010,
veränderte Fassung am 29. März 2010

Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Otterberg

- [1] C. Van Driel-Murray in *Ancient Egyptian Materials and Technology* (Hrsg.: P. T. Nicholson, I. Shaw), Cambridge University Press, Cambridge, **2000**, S. 299–319.
- [2] T. White in *The Chemistry of Vegetable Tannins—A Symposium*, Society of Leather Trades Chemists, Croydon, **1956**, S. 7–29.
- [3] W. Berge in *Cartels: Challenge to a Free World*, Public Affairs Press, Washington, DC, **1944**, S. 112–123.
- [4] a) E. Fischer, *Untersuchungen über Depside und Gerbstoffe*, Springer, Berlin, **1919**; b) K. Freudenberg, *Die Chemie der Natürliche Gerbstoffe*, Springer, Berlin, **1920**.
- [5] a) T. White, *J. Sci. Food Agric.* **1957**, *8*, 377–385. Siehe auch: b) A. H. Williams, *J. Sci. Food Agric.* **1957**, *8*, 385–389.
- [6] E. Haslam, *Practical Polyphenolics—From Structure to Molecular Recognition and Physiological Action*, Cambridge University Press, Cambridge, **1998**.
- [7] J. Bruneton in *Pharmacognosie—Phytochimie Plantes Médicinales*, 3. Aufl. (Hrsg.: J. Bruneton), Editions Tec & Doc, Paris, **1999**, S. 369–404.
- [8] E. Haslam, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2713–2721.
- [9] a) R. J. Robins, S. Gibbons, A. Marston, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2699–2704; b) J. B. Harborne, *Phytochemistry* **1988**, *27*, v–vi; c) J. B. Harborne, *Phytochemistry* **1988**, *28*, vii–viii.
- [10] T. Swain, E. C. Bate-Smith in *Comparative Biochemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: H. S. Mason, A. M. Florkin), Academic Press, New York, **1962**, S. 755–809.
- [11] E. Haslam, Y. Cai, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 41–66.
- [12] a) D. Ferreira, D. Slade, J. P. J. Marais in *Flavanoids—Chemistry, Biochemistry and Applications* (Hrsg.: Ø. M. Andersen, K. R. Markham), CRC/Taylor & Francis, Boca Raton, FL, **2006**, S. 553–616; b) D. Ferreira, D. Slade, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 517–541; c) D. Ferreira, R. J. J. Nel, R. Bekker in *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: U. Sankawa), Pergamon, Oxford, **1999**, S. 747–797; d) D. Ferreira, R. Bekker, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 411–433.
- [13] a) T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano, H. Ito in *Chemistry and Biology of Ellagitannins—An Underestimated Class of Bioactive Plant Polyphenols* (Hrsg.: S. Quideau), World Scientific, Singapore, **2009**, S. 1–54; b) S. Quideau, K. S. Feldman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 475–503; c) T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1995**, *66*, 1–117.
- [14] a) B. Sailler, K.-W. Glombitza, *Phytochemistry* **1999**, *50*, 869–881; b) K.-W. Glombitza, A. Schmidt, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1238–1240; c) T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano in *Economic and Medicinal Plant Research*, Vol. 5, *Plants and Traditional Medicine* (Hrsg.: H. S. Wagner, N. R. Farnsworth), Academic Press, London, **1991**, S. 129–164; d) M. A. Ragan, K. Glombitza, *Prog. Phycol. Res.* **1986**, *4*, 177–241.
- [15] a) T. Tanaka, *Yakugaku Zasshi* **2008**, *128*, 1119–1131; b) T. Tanaka, Y. Matsuo, I. Kouno, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 7571–7578; c) T. Tanaka, Y. Betsumiyu, C. Mine, I. Kouno, *Chem. Commun.* **2000**, 1365–1366; d) A. P. Davies, C. Goodall, Y. Cai, A. L. Davis, J. R. Lewis, J. Wilkins, X. Wan, M. N. Clifford, C. Powell, A. Parry, A. Thiru, R. Safford, H. E. Nursten in *Plant Polyphenols 2—Chemistry, Biology, Pharmacology, Ecology* (Hrsg.: G. G. Gross, R. W. Hemingway, T. Yoshida), Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **1999**, S. 697–724.
- [16] a) K. Iwai, N. Kishimoto, Y. Kakino, K. Mochida, T. Fujita, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 4893–4898; b) T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano in *Plant Polyphenols—Synthesis Properties, Significance* (Hrsg.: R. W. Hemingway, P. E. Laks), Plenum, New York, **1992**, S. 539–569.
- [17] K. Khanbabaee, T. van Ree, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 641–649.
- [18] a) A.-M. Lamidey, L. Fernon, L. Pouységu, C. Delattre, P. Pardon, S. Quideau, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2328–2334; b) C. Andary, R. Wylde, C. Laffite, G. Privat, F. Winternitz, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1123–1127; c) C. Hartisch, H. Kolodziej, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 191–198, zit. Lit.
- [19] a) M. Petersen, M. S. J. Simmonds, *Phytochemistry* **2003**, *62*, 121–125; b) A. Watzke, S. J. O'Malley, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1231–1233.
- [20] *Flavonoids—Chemistry, Biochemistry and Applications* (Hrsg.: Ø. M. Andersen, K. R. Markham), CRC/Taylor & Francis, Boca Raton, FL, **2006**.
- [21] Eine aktuelle Übersicht über den Beitrag von Anthocyanen zur blauen Blütenfarbe: a) K. Yoshida, M. Mori, T. Kondo, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 884–915. Eine aktuelle Übersicht zur Farbänderung durch chemische Umsetzung von Anthocyanen in Wein: b) V. De Freitas, N. Mateus, *Environ. Chem. Lett.* **2006**, *4*, 175–183.
- [22] a) S. L. Bonnet, J. P. Steynberg, B. C. B. Bezuidenhout, C. M. Saunders, D. Ferreira, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 215–228; b) A. Cronjé, J. P. Steynberg, E. V. Brandt, D. A. Young, D. Ferreira, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2467–2477; c) D. Ferreira, J. P. Steynberg, D. G. Roux, E. V. Brandt, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1743–1803; d) J. P. Steynberg, J. A. Steenkamp, J. F. W. Burger, D. A. Young, D. Ferreira, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 235–240; e) J. A. Steenkamp, J. P. Steynberg, E. V. Brandt, D. Ferreira, D. G. Roux, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1678–1679.
- [23] a) J. Ralph, G. Brunow, P. J. Harris, R. A. Dixon, P. F. Schatz, W. Boerjan in *Recent Advances in Polyphenol Research*, Vol. 1 (Hrsg.: F. Daayf, V. Lattanzio), Wiley-Blackwell, Oxford, **2008**, S. 36–66; b) M. Jourdes, C. L. Cardenas, D. D. Laskar, S. G. A. Moinuddin, L. B. Davin, N. G. Lewis, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1932–1956.
- [24] a) M. Lin, C.-S. Yao in *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 33 (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier B.V., Amsterdam, **2006**, S. 601–644; b) S. Nicotra, M. R. Cramarossa, A. Mucci, U. M. Pagnoni, S. Riva, L. Forti, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 595–600; c) T. Ito, Y. Akao, T. Tanaka, M. Iinuma, Y. Nozawa, *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 147–148; d) K. Baba, K. Maeda, Y. Tabata, M. Doi, M. Kozawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2977–2983; e) E. Kato, Y. Tokunaga, F. Sakan, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 2544–2549.
- [25] J.-J. Macheix, A. Fleuriet, C. Jay-Allemand, *Les Composés Phénoliques des Végétaux*, Presses Polytechniques et Universitaires Romandes, Lausanne, **2005**.
- [26] IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2. Aufl. (zusammengestellt von A. D. McNaught und A. Wilkinson), Blackwell Science Oxford, **1997**, S. 299.
- [27] J. B. Harborne in *Methods in Plant Biochemistry* Vol. 1 (Hrsg.: J. B. Harborne), Academic Press, London, **1989**, S. 1–28.
- [28] P. F. Heinsteins, D. L. Herman, S. B. Tove, F. H. Smith, *J. Biol. Chem.* **1970**, *245*, 4658–4665.
- [29] M. Hesse, *Alkaloid Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **1981**.
- [30] R. Gazák, D. Walterová, V. Kren, *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 315–338.
- [31] a) V. Lattanzio, A. Cardinali, C. Ruta, I. M. Fortunato, V. M. T. Lattanzio, V. Linsalata, N. Cicco, *Environ. Exp. Bot.* **2009**, *65*, 54–62; b) V. Lattanzio, P. Kroon, S. Quideau, D. Treutter in *Recent Advances in Polyphenol Research*, Vol. 1 (Hrsg.: F. Daayf, V. Lattanzio), Wiley-Blackwell, Oxford, **2008**, S. 1–35; c) J.-H. B. Hatier, K. S. Gould in *Anthocyanins—Biosynthesis, Functions, and Applications* (Hrsg.: K. Gould, K. Davies, C. Winefield), Springer, New York, **2008**, S. 1–20; d) D. Treutter, *Environ. Chem. Lett.* **2006**, *4*, 147–157; e) J. B. Harborne, C. A. Williams, *Phytochemistry* **2000**, *55*, 481–504; f) S. Hättenschwiler, P. M. Vitousek, *TREE* **2000**, *15*, 238–243; g) G. A. Cooper-Driver, M. Bhattacharya, *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1165–1174; h) R. R. Northup, Z. Yu, R. A. Dahlgren, K. A.

- Vogt, *Nature* **1995**, 377, 227–229; i) A. E. Hagerman, L. G. Buttlar in *Herbivores, Their Interaction with Secondary Metabolites*, Vol. 1 (Hrsg.: G. A. Rosenthal, M. R. Berenbaum), Academic Press, San Diego, **1991**, S. 355–388; j) A. Scalbert, E. Haslam, *Phytochemistry* **1987**, 26, 3191–3195; k) W. V. Zucker, *Am. Nat.* **1983**, 121, 335–365. l) J. Moilanen, J.-P. Salminen, *Chemoeology* **2008**, 18, 73–83, zit. Lit.
- [32] O. Dangles, C. Dufour in *Recent Advances on Polyphenol Research*, Vol. 1 (Hrsg.: F. Daayf, V. Lattanzio), Wiley-Blackwell, Oxford, **2008**, S. 67–87.
- [33] a) M. Andjelkovic, J. Van Camp, B. De Meulenaer, G. Depae-melaere, C. Socaciu, M. Verloo, R. Verhe, *Food Chem.* **2006**, 98, 23–31, zit. Lit.; b) L. Mira, M. T. Fernandez, M. Santos, R. Rocha, M. H. Florêncio, K. R. Jennings, *Free Radical Res.* **2002**, 36, 1199–1208.
- [34] a) A. Scalbert, I. Mila, D. Expert, F. Marmolle, A.-M. Albrecht, R. Hurrell, J.-F. Huneau, D. Tomé in *Plant Polyphenols 2—Chemistry, Biology, Pharmacology, Ecology* (Hrsg.: G. G. Gross, R. W. Hemingway, T. Yoshida), Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **1999**, S. 545–554; b) R. R. Northup, R. A. Dahlgren, J. G. McColl, *Biogeochemistry* **1998**, 42, 189–220.
- [35] a) P. Mulder, H.-G. Korth, D. A. Pratt, G. A. DiLabio, L. Valgimigli, G. F. Pedulli, K. U. Ingold, *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 2647–2655; b) S. J. Blanksby, G. B. Ellison, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255–263; c) D. D. M. Wayner, E. Luszyk, D. Pagé, K. U. Ingold, P. Mulder, L. J. J. Laarhoven, H. S. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8737–8744.
- [36] a) M. I. de Heer, H.-G. Korth, P. Mulder, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6969–6975; b) D. D. M. Wayner, E. Luszyk, K. U. Ingold, P. Mulder, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6430–6433; c) M. Lucarini, P. Pedrielli, G. F. Pedulli, S. Cabiddu, C. Fattuoni, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9259–9263.
- [37] a) S. Quideau, K. S. Feldman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8809–8813; b) K. S. Feldman, S. Quideau, H. M. Appel, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6656–6665, zit. Lit.; c) Y. Li, T. Tanaka, I. Kouno, *Phytochemistry* **2007**, 68, 1081–1088; d) T. Tanaka in *Chemistry and Biology of Ellagitannins—An Underestimated Class of Bioactive Plant Polyphenols* (Hrsg.: S. Quideau), World Scientific, Singapore, **2009**, S. 119–151; e) T. Tanaka, C. Mine, K. Inoue, M. Matsuda, I. Kouno, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 2142–2148; f) T. Tanaka, K. Inoue, Y. Betsumiya, C. Mine, I. Kouno, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, 49, 5785–5789.
- [38] a) G. Galati, O. Sabzevari, J. X. Wilson, P. J. O'Brien, *Toxicology* **2002**, 177, 91–104; b) K. S. Feldman, A. Sambandam, K. E. Bowers, H. M. Appel, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5794–5803; c) J. L. Stern, A. E. Hagerman, P. D. Steinberg, P. K. Mason, *J. Chem. Ecol.* **1996**, 22, 1877–1899; d) S. Quideau, K. S. Feldman, H. M. Appel, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4982–4983; e) J. E. Beart, T. H. Lilley, E. Haslam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1985**, 1439–1443; f) W. S. Pierpoint, *Biochem. J.* **1969**, 112, 609–616.
- [39] a) S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 113–148; b) W. A. Waters, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 2026–2029. Alternative Erzeugung von Phenoxeniumkationen aus Phenoxylradikalen unter sauren Bedingungen: c) K. Omura, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 858–867. Die Rolle eines α -Tocopherol-Phenoxeniumkations (α -TO⁺) für den Aktionsmodus von Vitamin E in einer interessanten Perspektive: d) S. B. Lee, C. Y. Lin, P. M. W. Gill, R. D. Webster, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10466–10473.
- [40] a) T. Okuda, *Phytochemistry* **2005**, 66, 2012–2031; b) T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano in *Phenolic Compounds in Food and their Effects on Health*, Vol. II (Hrsg.: M.-T. Huang, C.-T. Ho, C. Y. Lee), American Chemical Society, Washington, DC, **1992**, S. 160–183 (*ACS Symposium Series 507*); c) T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano in *Economic and Medicinal Plant Research*, Vol. 5 (Hrsg.: H. S. Wagner, N. R. Farnsworth), Academic Press, London, **1991**, S. 129–164; d) E. Haslam, T. H. Lilley, Y. Cai, R. Martin, D. Magnolato, *Planta Med.* **1989**, 55, 1–7.
- [41] C. Williams, *Br. Med. J.* **1995**, 310, 1453–1455.
- [42] a) A. Crozier, I. B. Jaganath, M. N. Clifford, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 1001–1043; b) I. E. Dreosti, *Nutrition* **2000**, 16, 692–694; c) F. Visioli, L. Borsani, C. Galli, *Cardiovasc. Res.* **2000**, 47, 419–425; d) J. Wollgast, E. Anklam, *Food Res. Int.* **2000**, 33, 449–459; e) D. S. Leake in *Phytochemistry of Fruits and Vegetables* (Hrsg.: F. A. Tomas-Barberan, R. J. Robins), Clarendon Press, Oxford, **1997**, S. 287–311.
- [43] a) L. Packer, G. Rimbach, F. Virgili, *Free Radical Biol. Med.* **1999**, 27, 704–724; b) J. Masquelier, J. Michaud, J. Laparra, M.-C. Dumon, *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* **1979**, 118, 95–108.
- [44] a) M. G. Sajilata, P. R. Bajaj, R. S. Singhal, *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2008**, 7, 229–254; b) J. C. Espín, M. T. García-Conesa, F. A. Tomás-Barberán, *Phytochemistry* **2007**, 68, 2986–3008.
- [45] S. Quideau, *ChemBioChem* **2004**, 5, 427–430.
- [46] a) M. Zhu, D. Phillipson, P. M. Greengrass, N. E. Bowery, Y. Cai, *Phytochemistry* **1997**, 44, 441–447; b) M. E. Wall, M. C. Wani, D. M. Brown, F. Fullas, J. B. Olwald, F. F. Josephson, N. M. Thornton, J. M. Pezzuto, C. W. W. Beecher, N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, A. D. Kinghorn, *Phytomedicine* **1996**, 3, 281–285.
- [47] a) A. Neudörffer, J.-P. Desvergne, D. Bonnefont-Rousselot, A. Legrand, M.-B. Fleury, M. Langeron, *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 1898–1905; b) J. Vaya, S. Mahmood, A. Goldblum, M. Aviram, N. Volvoka, A. Shaalan, R. Musa, S. Tamir, *Phytochemistry* **2003**, 62, 89–99; c) J. Terao, M. Piskula, Q. Yao, *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, 308, 278–284; d) H. Masaki, T. Atsumi, H. Sakurai, *Phytochemistry* **1994**, 37, 337–343; e) T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano in *Phenolic Compounds in Food and their Effects on Health*, Vol. II (Hrsg.: M.-T. Huang, C.-T. Ho, C. Y. Lee), American Chemical Society, Washington, DC, **1992**, S. 87–97 (*ACS Symposium Series 507*).
- [48] a) A. S.-H. Li, B. Bandy, S.-S. Tsang, A. J. Davison, *Free Radical Res.* **2000**, 33, 551–566; b) X. Shi, J. Ye, S. S. Leonard, M. Ding, V. Vallyathan, V. Castranova, Y. Rojanasakul, Z. Dong, *Mol. Cell. Biochem.* **2000**, 206, 125–132.
- [49] a) L. R. Ferguson, *Mutat. Res.* **2001**, 475, 89–111; b) E. J. Middleton, C. Kandaswami, T. C. Theoharides, *Pharmacol. Rev.* **2000**, 52, 673–751; c) H. U. Gali-Muhtasib, S. Z. Yamout, M. M. Sidani, *Oncol. Rep.* **1999**, 6, 847–853, zit. Lit.
- [50] a) N. Sugihara, M. Ohnishi, M. Imamura, K. Furuno, *J. Health Sci.* **2001**, 47, 99–106; b) P.-G. Pietta, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1035–1042, zit. Lit.; c) G. K. B. Lopes, H. M. Schulman, M. Hermes-Lima, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **1999**, 1472, 142–152.
- [51] a) J.-G. Fang, B. Zhou, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 11458–11463; b) J.-G. Fang, M. Lu, Z.-H. Chen, H.-H. Zhu, Y. Li, L. Yang, L.-M. Wu, Z.-L. Liu, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4191–4198; c) B. Zhou, Q. Miao, L. Yang, Z.-L. Liu, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 680–691.
- [52] J. S. Wright, E. R. Johnson, G. A. DiLabio, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1173–1183.
- [53] a) M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, M. Toscano, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 4916–4922. See also: b) Y.-D. Wu, D. K. W. Lai, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7904–7910.
- [54] M. Lucarini, V. Mugnaini, G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 928–931.
- [55] a) H.-Y. Zhang, Y.-M. Sun, X.-L. Wang, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 502–508, zit. Lit. Siehe auch: b) G. Brigati, M. Lucarini, V. Mugnaini, G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4828–4832.
- [56] a) K. Furuno, T. Akasaka, N. Sugihara, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 25, 19–23; b) S. Burda, W. Oleszek, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, 49, 2774–2779; c) W. Bors, C. Michel, *Free Radical Biol.*

- Med.* **1999**, 27, 1413–1426; d) T. Yokozawa, C. P. Chen, E. Dong, T. Tanaka, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Biochem. Pharmacol.* **1998**, 56, 213–222; e) S. V. Jovanovic, Y. Hara, S. Steeken, M. G. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5337–5343; f) S. V. Jovanovic, Y. Hara, S. Steeken, M. G. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9881–9888; g) C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, G. Paganga, *Free Radical Biol. Med.* **1996**, 20, 933–956.
- [57] a) M. Guerra, R. Amorati, G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5460–5467; b) M. C. Foti, L. R. C. Barclay, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12881–12888.
- [58] a) D. Huang, B. Ou, R. L. Prior, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 1841–1856; b) B. Halliwell, *Biochem. Pharmacol.* **1995**, 49, 1341–1348.
- [59] N. Yamashita, H. Tanemura, S. Kawanishi, *Mutat. Res.* **1999**, 425, 107–115.
- [60] a) A. M. Samuni, E. Y. Chuang, M. C. Krishna, W. Stein, W. DeGraff, A. Russo, J. B. Mitchell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, 5390–5395; b) E. L. Cavalieri, K.-M. Li, N. Balu, M. Saeed, P. Devanesan, S. Higginbotham, J. Zhao, M. L. Gross, E. G. Rogan, *Carcinogenesis* **2002**, 23, 1071–1077, zit. Lit.; c) Y.-J. Jung, Y.-J. Surh, *Free Radical Biol. Med.* **2001**, 30, 1407–1417.
- [61] a) S. C. Forester, A. Waterhouse, *J. Nutr.* **2009**, 138, 1824S–1831S; b) A. Scalbert, C. Manach, C. Morand, C. Rémésy, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2005**, 45, 287–306; c) H. Tapiero, K. D. Tew, G. Nguyen Ba, G. Mathé, *Biomed. Pharmacother.* **2002**, 56, 200–207; d) A. Scalbert, G. Williamson, *J. Nutr.* **2000**, 130, 2073S–2085S; e) C. Santos-Buelga, A. Scalbert, *J. Sci. Food Agric.* **2000**, 80, 1094–1117; f) M. N. Clifford, A. Scalbert, *J. Sci. Food Agric.* **2000**, 80, 1118–1125.
- [62] a) G.-J. Fan, X.-L. Jin, Y.-P. Qian, Q. Wang, R.-T. Yang, F. Dai, J.-J. Tang, Y.-J. Shang, L.-X. Cheng, J. Yang, B. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12889–12899, zit. Lit.; b) L. F. Zheng, Q.-Y. Wei, Y.-J. Cai, J.-G. Fang, B. Zhou, L. Yang, Z.-L. Liu, *Free Radical Biol. Med.* **2006**, 41, 1807–1816.
- [63] H. Pelicano, D. Carney, P. Huang, *Drug Resist. Updates* **2004**, 7, 97–110.
- [64] a) S. Renaud, M. de Lorgeril, *Lancet* **1992**, 339, 1523–1526; b) J. B. German, R. L. Walzem, *Annu. Rev. Nutr.* **2000**, 20, 561–593; c) R. Corder, W. Mullen, N. Q. Khan, S. C. Marks, E. G. Wood, M. J. Carrier, A. Crozier, *Nature* **2006**, 444, 566.
- [65] a) S. Chassaing, D. Lefevre, R. Jacquet, M. Jourdes, L. Ducasse, S. Galland, A. Grelard, C. Saucier, P.-L. Teissedre, O. Dangles, S. Quideau, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 55–63; b) C. Saucier, M. Jourdes, Y. Glories, S. Quideau, *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 7349–7354; c) S. Quideau, M. Jourdes, D. Lefevre, D. Montaudon, C. Saucier, Y. Glories, P. Pardon, P. Pourquier, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6503–6513; d) S. Quideau, M. Jourdes, C. Saucier, Y. Glories, P. Pardon, C. Baudry, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6194–6196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 6012–6014.
- [66] a) P. Ribéreau-Gayon, Y. Glories, A. Maujean, D. Dubourdiu in *Traité d'Œnologie. 2. Chimie du Vin, Stabilisation et Traitements*, Dunod, Paris, **1998**, S. 163–237; b) V. Cheynier, M. Moutounet, P. Sarni-Manchado in *Œnologie—Fondements Scientifiques et Technologiques* (Hrsg.: C. Flanzky), TEC & DOC Lavoisier, Paris, **1998**, S. 123–162.
- [67] a) J. F. Moreno-Labanda, R. Mallavia, L. Pérez-Fons, V. Lizama, D. Saura, V. Micol, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 5396–5403; b) M. T. Ribeiro de Lima, P. Waffo-Tégou, P. L. Teissedre, A. Pujolas, J. Vercauteren, J. C. Cabanis, J.-M. Mérillon, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 47, 2666–2670; c) R. M. Lamuela-Raventós, A. I. Romero-Pérez, A. L. Waterhouse, M. Carmen de La Torre-Boronat, *J. Agric. Food Chem.* **1995**, 43, 281–283.
- [68] G. J. Soleas, E. P. Diamandis, D. M. Goldberg, *Clin. Biochem.* **1997**, 30, 91–113.
- [69] a) L. Frémont, *Life Sci.* **2000**, 66, 663–673, zit. Lit.; b) M. Varache-Lembège, P. Waffo-Tégou, T. Richard, J.-P. Monti, G. Deffieux, J. Vercauteren, J.-M. Mérillon, A. Nurich, *Med. Chem. Res.* **2000**, 10, 253–267; c) E. Frankel, A. Waterhouse, J. Kinsella, *Lancet* **1993**, 341, 1103–1104.
- [70] a) R. Amorati, M. Lucarini, V. Mugnaini, G. F. Pedulli, M. Roberti, D. Pizzirani, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7101–7107; b) R. Amorati, F. Ferroni, G. F. Pedulli, L. Valgimigli, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9654–9658.
- [71] a) B. Fauconneau, P. Waffo-Tégou, F. Huguet, L. Barrier, A. Decendit, J.-M. Mérillon, *Life Sci.* **1997**, 61, 2103–2110. Interessante neue Studie zur antioxidativen Wirkung von Anthocyanin-Weinpigmenten: b) P. Goupy, A.-N. Bautista-Ortin, H. Fulcrand, O. Dangles, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57, 5762–5770.
- [72] a) M. Jang, L. Cai, G. O. Udeani, K. V. Slowing, C. F. Thomas, C. W. W. Becheer, H. H. S. Fong, N. R. Farnsworth, A. D. Kinghorn, R. G. Mehta, R. C. Moon, J. M. Pezzuto, *Science* **1997**, 275, 218–220. Die Ursprünge der Resveratrol-Geschichte in interessanter Perspektive: b) J. M. Pezzuto, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 6777–6784.
- [73] Neue Übersichten zu den zahlreichen biologischen Aktivitäten von Resveratrol: a) P. Saiko, A. Szakmary, W. Jaeger, T. Szekeres, *Mutat. Res.* **2008**, 658, 68–94; b) J. A. Baur, D. A. Sinclair, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, 5, 493–506; c) C. Alarcón de La Lastra, I. Villegas, *Mol. Nutr. Food Res.* **2005**, 49, 405–430; d) P. Signorelli, R. Ghidoni, *J. Nutr. Biochem.* **2005**, 16, 449–466; e) B. B. Aggarwal, A. Bhardwaj, R. S. Aggarwal, N. P. Seeram, S. Shishodia, Y. Takada, *Anticancer Res.* **2004**, 24, 2783–2840; f) J. K. Kundu, Y.-J. Surh, *Mutat. Res.* **2004**, 555, 65–80; Z. Dong, *Mutat. Res.* **2003**, 523–524, 145–150.
- [74] J. S. Park, K. M. Kim, M. H. Kim, H. J. Chang, M. K. Baek, S. M. Kim, Y. D. Jung, *Anticancer Res.* **2009**, 29, 355–362.
- [75] a) C. S. Yang, X. Wang, G. Lu, S. C. Picinich, *Nat. Rev. Cancer* **2009**, 9, 429–439; b) Y.-J. Surh, *Environ. Chem. Lett.* **2006**, 4, 137–141; c) N. T. Zaveri, *Life Sci.* **2006**, 78, 2073–2080; d) S. Sang, Z. Hou, J. D. Lambert, C. S. Yang, *Antioxid. Redox Signaling* **2005**, 7, 1704–1714.
- [76] a) S. K. Sandur, H. Ichikawa, M. K. Pandey, A. B. Kunnumakara, B. Sung, G. Sethi, B. B. Aggarwal, *Free Radical Biol. Med.* **2007**, 43, 568–580, zit. Lit.; b) A. Banerjee, A. Kunwar, B. Mishra, K. I. Priyadarsini, *Chem.-Biol. Interact.* **2008**, 174, 134–139; c) M. Yoshino, M. Haneda, M. Naruse, H. H. Htay, R. Tsubouchi, S. L. Qiao, W. H. Li, K. Murakami, T. Yokochi, *Toxicol. In Vitro* **2004**, 18, 783–789.
- [77] a) K. T. Howitz, K. J. Bitterman, H. Y. Cohen, D. W. Lamming, S. Lavu, J. G. Wood, R. E. Zipkin, P. Chung, A. Kisielewski, L.-L. Zhang, B. Scherer, D. A. Sinclair, *Nature* **2003**, 425, 191–196; b) J. A. Baur, K. J. Pearson, N. L. Price, H. A. Jamieson, C. Lerin, A. Kalra, V. V. Prabhu, J. S. Allard, G. Lopez-Lluch, K. Lewis, P. J. Pistell, S. Poosala, B. K. G., O. Boss, D. Gwinn, M. Wang, S. Ramaswamy, K. W. Fishbein, R. G. Spencer, E. G. Lakatta, D. Le Couteur, R. J. Shaw, P. Navas, P. Puigserver, D. K. Ingram, R. de Cabo, D. A. Sinclair, *Nature* **2006**, 444, 337–342.
- [78] S. Mukherjee, I. Lekli, N. Gurusamy, A. A. A. Bertelli, D. K. Das, *Free Radical Biol. Med.* **2009**, 46, 573–578.
- [79] a) D. Kim, M. D. Nguyen, M. M. Dobbin, A. Fischer, F. Sananbenesi, J. T. Rodgers, I. Delalle, J. A. Baur, G. Sui, S. M. Armour, P. Puigserver, D. A. Sinclair, L. H. Tsai, *EMBO J.* **2007**, 26, 3169–3179; b) T. S. Anekonda, P. H. Reddy, *J. Neurochem.* **2006**, 96, 305–313.
- [80] a) P. Marambaud, H. Zhao, P. Davies, *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 37377–37382; b) J.-H. Jang, Y.-J. Surh, *Free Radical Biol. Med.* **2003**, 34, 1100–1110.
- [81] a) C. Drahl, *Chem. Eng. News* **2009**, 87 (14. Dezember), 36–37; b) D. Behr, J. Wu, S. Cumine, K. W. Kim, S.-C. Lu, L. Atangan,

- M. Wang, *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 619–624; c) M. T. Borra, B. C. Smith, J. M. Denu, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 17187–17195; d) M. Kaeberlein, T. McDonagh, B. Heltweg, J. Hixon, E. A. Westman, S. D. Caldwell, A. Napper, R. Curtis, P. S. DiStefano, S. Fields, A. Bedalov, B. K. Kennedy, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 17038–17045.
- [82] Neue Studien zum Inhibitionsmodus von Resveratrol auf die IAPP-Aggregation durch Röntgenstreuung und Rasterkraftmikroskopie: a) F. Evers, C. Jeworrek, S. Tiemeyer, K. Weise, D. Sellin, M. Paulus, B. Struth, M. Tolán, R. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9516–9521. Bericht zur Hemmung von β A-Fibrillenbildung durch weitere Polyphenol-Stilbene: b) C. Rivière, T. Richard, L. Quentin, S. Krisa, J.-M. Mérellon, J.-P. Monti, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1160–1167.
- [83] a) J. A. Hill, *Am. J. Med. Sci.* **2005**, *329*, 124–135; b) J.-M. Orgogozo, J.-F. Dartigues, S. Lafont, L. Letenneur, D. Commenge, R. Salamon, S. Renaud, M. B. Breteler, *Rev. Neurol.* **1997**, *153*, 185–192.
- [84] a) *Chemistry and Biology of Ellagittannins—An Underestimated Class of Bioactive Plant Polyphenols* (Hrsg.: S. Quideau), World Scientific, Singapore, **2009**; b) P. Buzzini, P. Arapitsas, M. Goretti, E. Branda, B. Turchetti, P. Pinelli, F. Ieri, A. Romani, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 1179–1187.
- [85] D. Heber, *Cancer Lett.* **2008**, *269*, 262–268.
- [86] a) F. A. Tomás-Barberán, J. C. Espín, M. T. García-Conesa in *Chemistry and Biology of Ellagittannins—An Underestimated Class of Bioactive Plant Polyphenols* (Hrsg.: S. Quideau), World Scientific, Singapore, **2009**, S. 273–297; b) M. Larossa, F. A. Tomás-Barberán, J. C. Espín, *J. Nutr. Biochem.* **2006**, *17*, 611–625; c) E. Päivärinta, A.-M. Pajari, R. Törrönen, M. Mutanen, *Nutr. Cancer* **2006**, *54*, 79–83.
- [87] M. Jourdes, D. Lefevre, S. Quideau in *Chemistry and Biology of Ellagittannins—An Underestimated Class of Bioactive Plant Polyphenols* (Hrsg.: S. Quideau), World Scientific, Singapore, **2009**, S. 320–365.
- [88] a) D. Fridrich, A. Glabasnia, J. Fritz, M. Esselen, G. Pahlke, T. Hofmann, D. Marko, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 3010–3015; b) S. Quideau, T. Varadinova, D. Karagiozova, M. Jourdes, P. Pardon, C. Baudry, P. Genova, T. Diakov, R. Petrova, *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 247–258; c) H.-Y. Cheng, C.-C. Lin, T.-C. Lin, *Antiviral Res.* **2002**, *55*, 447–455; d) L.-L. Yang, C.-Y. Lee, K.-Y. Yen, *Cancer Lett.* **2000**, *157*, 65–75; e) Y. Kashiwada, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, K. J.-H. Lee, I. Bori, Y. Fukushima, K. F. Bastow, K.-H. Lee, *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82*, 487–492; f) Y. Kashiwada, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, J.-J. Chang, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1033–1043.
- [89] K. Ishimaru, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 602–610.
- [90] a) A. Glabasnia, T. Hofmann, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 4109–4118; b) A. Glabasnia, T. Hofmann, *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 3380–3390.
- [91] a) E. Haslam, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 205–215, zit. Lit.; b) J. E. Beart, T. H. Lilley, E. Haslam, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 33–38.
- [92] J. P. E. Spencer, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1152–1161.
- [93] a) G. M. Polya, B. H. Wang, L. Y. Foo, *Phytochemistry* **1995**, *38*, 307–314; b) Y. Kashiwada, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, L. M. Ballas, J. B. Jiang, W. P. Janzen, K.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 239–244.
- [94] Zur Hemmung oder Modulation der Funktion von Enzymen durch Polyphenolmoleküle: a) J. Fang, J. Lu, A. Holmgren, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 25284–25290 (irreversible Modifikation der Thioresoxin-Reduktase durch Curcumin); b) J. S. Shim, J. H. Kim, H. Y. Cho, Y. N. Yum, S. H. Kim, H.-J. Park, B. S. Shim, S. H. Choi, H. J. Kwon, *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 695–704 (antiangiogene Wirkung durch irreversible Inhibition der Aminopeptidase N durch Curcumin); c) D. J. Maloney, J.-Z. Deng, S. R. Starck, Z. Gao, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4140–4141 (Inhibition der DNA-Polymerase β durch das Flavanoid Myristinin); d) J. Zheng, V. D. Ramirez, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *130*, 1115–1130 (Inhibition von F-Typ-ATPasen durch diätische Polyhydroxystilbene und Flava-/Flavonoide); e) A. Saito, Y. Mizushima, H. Ikawa, H. Yoshida, Y. Doi, A. Tanaka, N. Nakajima, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2759–2771 (Inhibition der DNA-Polymerasen α und β durch galloylierte Procyanidin-Dimere).
- [95] J. Jankun, S. H. Selman, R. Swiercz, E. Skrzypczak-Jankun, *Nature* **1997**, *387*, 561.
- [96] E. Haslam, *Biochem. J.* **1974**, *139*, 285–288.
- [97] a) A. E. Hagerman, L. G. Butler, *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 4494–4497; b) Y. Lu, A. Bennick, *Arch. Oral Biol.* **1998**, *43*, 717–728.
- [98] a) N. J. Baxter, T. H. Lilley, E. Haslam, M. P. Williamson, *Biochemistry* **1997**, *36*, 5566–5577; b) A. J. Charlton, N. J. Baxter, T. H. Lilley, E. Haslam, C. J. McDonald, M. P. Williamson, *FEBS Lett.* **1996**, *382*, 289–292; c) N. J. Murray, M. P. Williamson, T. H. Lilley, E. Haslam, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *219*, 923–935.
- [99] T. Hatano, R. W. Hemingway, *Chem. Commun.* **1996**, 2537–2538.
- [100] a) C. Dufour, M. Loonis, O. Dangles, *Free Radical Biol. Med.* **2007**, *43*, 241–252; b) A. E. Hagerman, K. M. Riedl, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 4917–4923.
- [101] Auswahl neuerer Berichte über Studien zu Polyphenol-Protein-Wechselwirkungen durch NMR-Spektroskopie: a) C. Pascal, F. Paté, V. Cheynier, M.-A. Delsuc, *Biopolymers* **2009**, *91*, 745–755; b) T. Richard, D. Lefevre, A. Descendit, S. Quideau, J.-P. Monti, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **2006**, *1760*, 951–958; c) T. Richard, X. Vitrac, J. M. Merillon, J. P. Monti, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **2005**, *1726*, 238–243; d) C. Simon, K. Barathieu, M. Laguerre, J.-M. Schmitter, E. Fouquet, I. Pianet, E. J. Dufourc, *Biochemistry* **2003**, *42*, 10385–10395; e) S. Vergé, T. Richard, S. Moreau, A. Nurich, J.-M. Merillon, J. Vercauteren, J.-P. Monti, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **2002**, *1571*, 89–101; f) A. J. Charlton, E. Haslam, M. P. Williamson, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9899–9905.
- [102] a) C. Pascal, C. Poncet-Legrand, A. Imbert, C. Gautier, P. Sarni-Manchado, V. Cheynier, A. Vernhet, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 4895–4901; b) E. Jöbstl, J. O'Connell, J. P. A. Fairclough, M. P. Williamson, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 942–949.
- [103] S. Vergé, T. Richard, S. Moreau, S. Richelme-David, J. Vercauteren, J.-C. Promé, J.-P. Monti, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2363–2366.
- [104] A. Edelmann, B. Lendl, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14741–14747.
- [105] a) C. Pascal, C. Poncet-Legrand, B. Cabane, A. Vernhet, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 6724–6732; b) A. J. Charlton, N. J. Baxter, M. L. Khan, A. J. G. Moir, E. Haslam, A. P. Davies, M. P. Williamson, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 1593–1601.
- [106] a) E. R. Deaville, R. J. Green, I. Mueller-Harvey, I. Willoughby, R. A. Frazier, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 4554–4561; b) C. Poncet-Legrand, C. Gautier, V. Cheynier, A. Imbert, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 9235–9240; c) J. P. McManus, K. G. Davis, J. E. Beart, S. H. Gaffney, T. H. Lilley, E. Haslam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1985**, 1429–1438.
- [107] K. S. Feldman, A. Sambandam, S. T. Lemon, R. B. Nicewonger, G. S. Long, D. F. Battaglia, S. M. Ensel, M. A. Laci, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 867–872.
- [108] a) T. Hatano, M. Hori, R. W. Hemingway, T. Yoshida, *Phytochemistry* **2003**, *63*, 817–823; b) E. Carvalho, N. Mateus, V. de Freitas, *Anal. Chim. Acta* **2004**, *513*, 97–101; c) S. Soares, N. Mateus, V. de Freitas, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 6726–6735; d) Y. Yan, J. Hu, P. Yao, *Langmuir* **2009**, *25*, 397–402.

- [109] A. E. Hagerman, M. E. Rice, N. T. Ritchard, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 2590–2595.
- [110] H. Kawamoto, F. Nakatsubo, K. Murakami, *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1427–1431.
- [111] H. R. Tang, A. D. Covington, R. A. Hancock, *Biopolymers* **2003**, *70*, 403–413.
- [112] C. M. Spencer, Y. Cai, R. Martin, T. H. Lilley, E. Haslam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 651–660.
- [113] E. Haslam, *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1625–1640.
- [114] a) T. Hofmann, A. Glabasnia, B. Schwarz, K. N. Wisman, K. A. Gangwer, A. E. Hagerman, *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 9503–9509; b) P. Sarni-Manchado, V. Cheynier, M. Moutounet, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 42–47.
- [115] J. R. Gledhill, M. G. Montgomery, A. G. W. Leslie, J. E. Walker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 13632–13637, zit. Lit.
- [116] Beispiele: a) S. Holder, M. Zemskova, C. Zhang, M. Tabrizizad, R. Bremer, J. W. Neidigh, M. B. Lilly, *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 163–172; b) L. Buryanovskyy, Y. Fu, M. Boyd, Y. Ma, T.-c. Hsieh, J. M. Wu, Z. Zhang, *Biochemistry* **2004**, *43*, 11417–11426; c) T. Klabunde, H. M. Petrassi, V. B. Oza, P. Raman, J. W. Kelly, J. C. Sacchettini, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2000**, *7*, 312–321; d) E. H. Walker, M. E. Pacold, O. Peristic, L. Stephens, P. T. Hawkins, M. P. Wymann, R. L. Williams, *Mol. Cell* **2000**, *6*, 909–919.
- [117] T. Kumamoto, M. Fujii, D.-X. Hou, *Mol. Cell. Biochem.* **2009**, *332*, 33–41.
- [118] G. Cozza, P. Bonvini, E. Zorzi, G. Poletto, M. A. Pagnano, S. Sarno, A. Donella-Deana, G. Zagotto, A. Rosolen, L. A. Pinna, F. Meggio, S. Moro, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2363–2366.
- [119] E. Skrzypczak-Jankun, N. P. McCabe, S. H. Selman, J. Jankun, *Int. J. Mol. Med.* **2000**, *6*, 521–526.
- [120] a) D. Umeda, S. Yano, K. Yamada, H. Tachibana, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 3050–3058; b) H. Tachibana, K. Koga, Y. Fujimara, K. Yamada, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 380–381; c) J.-H. Shim, H. S. Choi, A. Pugliese, S.-Y. Lee, J.-I. Chae, B. Y. Choi, A. M. Bode, Z. Dong, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 28370–28379.
- [121] J. Komoto, T. Yamada, K. Watanabe, F. Takusagawa, *Biochemistry* **2004**, *43*, 2188–2198.
- [122] a) G. Lambrinidis, M. Halabalaki, E. S. Katsanou, A.-L. Skaltsounis, M. N. Alexis, E. Mikros, *Environ. Chem. Lett.* **2006**, *4*, 159–174; b) E. J. Yearley, E. A. Zhurova, V. V. Zhurov, A. A. Pinkerton, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15013–15021.
- [123] C. Douat-Casassus, S. Chassaing, C. Di Primo, S. Quideau, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2321–2324.
- [124] D. E. Ehrnhoefer, J. Bieschke, A. Boeddrich, M. Herbst, L. Masino, R. Lurz, S. Engemann, A. Pastore, E. E. Wanker, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2008**, *15*, 558–566.
- [125] a) I. Hauber, H. Hohenberg, B. Holstermann, W. Hunstein, J. Haube, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 9033–9038; b) J. Münch, E. Rücker, L. Ständker, K. Adermann, C. Goffinet, M. Schindler, S. Wildum, R. Chinnadurai, D. Rajan, A. Specht, G. Giménez-Gallego, P. C. Sanchez, D. M. Fowler, A. Koulou, J. W. Kelly, W. Mothes, J.-C. Grivel, L. Margolis, O. T. Keppler, W.-G. Forssmann, F. Kirchhoff, *Cell* **2007**, *131*, 1059–1071.
- [126] B. E. Roberts, M. L. Duennwald, H. Wang, C. Chung, N. L. Lopreiato, E. A. Sweeny, M. N. Knight, J. Shorter, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 936–946.
- [127] Y. Porat, A. Abramowitz, E. Gazit, *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67*, 27–37.
- [128] a) Faszinierende Einblicke, wie der Biosyntheseweg von Resveratrol in Hefe- und Säugerzellen konstruiert ist: Y. Zhang, S.-Z. Li, J. Li, X. Pan, R. E. Cahoon, J. G. Jaworski, X. Wang, J. M. Jez, F. Chen, O. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13030–13031; b) D. Donnez, P. Jeandet, C. Clément, E. Courot, *Trends Biotechnol.* **2009**, *27*, 706–713; c) Z. L. Fowler, M. A. G. Koffas, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *83*, 799–808.
- [129] a) D. Deffieux, S. Gaudrel-Grosay, A. Grelard, C. Chalumeau, S. Quideau, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6567–6571; b) L. Tian, Y. Pang, R. A. Dixon, *Phytochem. Rev.* **2008**, *7*, 445–465.
- [130] Neuere Übersichten zur Synthese von Proanthocanidinen: a) F. He, Q.-H. Pan, Y. Shi, C.-Q. Duan, *Molecules* **2008**, *13*, 3007–3032; b) N.-E. Es-Safi, S. Ghidouche, P. H. Ducrot, *Molecules* **2007**, *12*, 2228–2258.
- [131] K. Oyama, M. Kuwano, M. Ito, K. Yoshida, T. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3176–3180.
- [132] a) H. Kawamoto, F. Nakatsubo, K. Murakami, *J. Wood Chem. Technol.* **1990**, *10*, 59–74; b) H. Kawamoto, F. Nakatsubo, K. Murakami, *J. Wood Chem. Technol.* **1989**, *9*, 35–52.
- [133] a) C. H. L. Mouton, D. Ferreira, J. A. Stenckamp in *Plant Polyphenols—Synthesis, Properties, Significance* (Hrsg.: R. W. Hemingway, P. E. Laks), Plenum, New York, **1992**, S. 133–141; b) J. A. Stenckamp, D. Ferreira, D. G. Roux, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3045–3048.
- [134] a) W. Tücmantel, A. P. Kozikowski, J. L. J. Romanczyk, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12073–12081; b) I. Tarascou, K. Barathieu, Y. André, I. Pianet, E. J. Dufourc, E. Fouquet, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5367–5377; c) A. P. Kozikowski, W. Tücmantel, G. Böttcher, J. L. J. Romanczyk, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1641–1658; d) C. J. Hayes, B. P. Whittaker, S. A. Watson, A. M. Grabowska, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9701–9712; e) K. Ohmori, N. Ushimaru, K. Suzuki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12002–12007; f) A. Saito, Y. Doi, A. Tanaka, N. Matsuura, M. Ubukata, N. Nakajima, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4783–4790; g) P. J. Steynberg, R. J. J. Nel, H. van Rensburg, B. C. B. Bezuidenhoudt, D. Ferreira, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8153–8158.
- [135] P. K. Sharma, A. Kolchinski, H. Shea, J. J. Nair, Y. Gou, J. L. J. Romanczyk, H. H. Schmitz, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 422–430.
- [136] a) F. Viton, C. Landreau, D. Rustidge, F. Robert, G. Williamson, D. Barron, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6069–6078; b) V. Arnaudinaud, B. Nay, S. Vergé, A. Nuhlich, G. Deffieux, J.-M. Mérillon, J.-P. Monti, J. Vercauteren, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5669–5671; c) V. Arnaudinaud, B. Nay, A. Nuhlich, G. Deffieux, J.-M. Mérillon, J.-P. Monti, J. Vercauteren, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1279–1281.
- [137] Y. Mohri, M. Sagehashi, T. Yamada, Y. Hattori, K. Morimura, T. Kamo, M. Hirotae, H. Makabe, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5891–5894.
- [138] A. Saito, N. Nakajima, A. Tanaka, M. Ubukata, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5449–5452.
- [139] M. C. Achilonu, S. L. Bonnet, J. H. van der Westhuizen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3865–3868.
- [140] C. Selenski, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5298–5307.
- [141] K. Kondo, M. Kurihara, K. Fukuhara, T. Tanaka, T. Suzuki, N. Miyata, M. Toyoda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 485–488.
- [142] a) G. G. Gross, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 3018–3031; b) R. Niemetz, G. G. Gross, *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2001–2011; c) G. G. Gross in *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Pinto), Pergamon, Oxford, **1999**, S. 799–826.
- [143] a) M. Nishizawa, T. Yamagishi, G.-i. Nonaka, I. Nishioka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2963–2968; b) M. Nishizawa, T. Yamagishi, G.-i. Nonaka, I. Nishioka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 961–965; c) M. Nishizawa, T. Yamagishi, G.-i. Nonaka, I. Nishioka, T. Nagasawa, H. Oura, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2593–2600.
- [144] O. T. Schmidt, W. Mayer, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 103–115.
- [145] S. Quideau, M. Jourdes, D. Lefevre, P. Pardon, C. Saucier, P.-L. Teissedre, Y. Glories in *Recent Advances in Polyphenol Research*, Vol. 2 (Hrsg.: C. Santos-Buelga, M. T. Escrivano-Bailon, V. Lattanzio), Wiley-Blackwell, Oxford, **2010**, S. 81–137.

- [146] a) A. Coca, K. S. Feldman, M. D. Lawlor in *Chemistry and Biology of Ellagitannins—An Underestimated Class of Bioactive Plant Polyphenols* (Hrsg.: S. Quideau), World Scientific, Singapore, **2009**, S. 201–272; b) K.-i. Miyamoto, T. Murayama, T. Hatano, T. Yoshida, T. Okuda in *Plant Polyphenols 2—Chemistry, Biology, Pharmacology, Ecology* (Hrsg.: G. G. Gross, R. W. Hemingway, T. Yoshida), Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **1999**, S. 643–663.
- [147] E. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1914**, 36, 1170–1201.
- [148] P. Arapitsas, S. Menichetti, F. F. Vincieri, A. Romani, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 48–55.
- [149] a) M. Labieniec, T. Gabryelak, *J. Photochem. Photobiol. B* **2006**, 82, 72–78; b) E. Giménez-Martin, M. Espinosa-Jiménez, *Colloids Surf. A* **2005**, 270–271, 93–101; c) K. Ono, K. Hasegawa, H. Naiki, M. Yamada, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **2004**, 1690, 193–202; d) N. S. Khan, A. Ahmad, S. M. Hadi, *Chem.-Biol. Interact.* **2000**, 125, 177–189.
- [150] a) A. Romani, F. Ieri, B. Turchetti, N. Mulinacci, F. F. Vincieri, P. Buzzini, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2006**, 41, 415–420; b) I. Mueller-Harvey, *Anim. Feed Sci. Technol.* **2001**, 91, 3–20.
- [151] a) B. Fröhlich, R. Niemetz, G. G. Gross, *Planta* **2002**, 216, 168–172; b) R. Niemetz, G. G. Gross, *Phytochemistry* **2001**, 58, 657–661; c) R. Niemetz, G. G. Gross, *J. Plant Physiol.* **1999**, 155, 441–446; d) R. Niemetz, G. G. Gross, *Phytochemistry* **1998**, 49, 327–332.
- [152] a) R. Niemetz, G. Schilling, G. G. Gross, *Chem. Commun.* **2001**, 35–36; b) R. Niemetz, G. G. Gross, *Phytochemistry* **2003**, 62, 301–306; c) R. Niemetz, G. Schilling, G. G. Gross, *Phytochemistry* **2003**, 64, 109–114; d) R. Niemetz, G. G. Gross, *Phytochemistry* **2003**, 64, 1197–1201.
- [153] Übersichten zur Synthese von Ellagitanninen: a) K. S. Feldman, *Phytochemistry* **2005**, 66, 1984–2000; b) K. Khanbabaee, T. van Ree, *Synthesis* **2001**, 1585–1610; c) K. S. Feldman, K. Sahasrabudhe, S. Quideau, K. L. Hunter, M. D. Lawlor in *Plant Polyphenols 2—Chemistry, Biology, Pharmacology, Ecology* (Hrsg.: G. G. Gross, R. W. Hemingway, T. Yoshida), Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **1999**, S. 101–125.
- [154] a) K. S. Feldman, S. M. Ensel, R. D. Minard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1742–1745; b) K. S. Feldman, A. Sambandam, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8171–8178; c) K. S. Feldman, K. Sahasrabudhe, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 209–216; d) K. S. Feldman, R. S. Smith, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2606–2612; e) K. S. Feldman, M. D. Lawlor, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7396–7397; f) K. S. Feldman, M. D. Lawlor, K. Sahasrabudhe, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8011–8019.
- [155] a) X. Su, G. L. Thomas, W. R. J. D. Galloway, D. S. Surry, R. J. Spandl, D. R. Spring, *Synthesis* **2009**, 3880–3896; b) X. Su, D. S. Surry, R. J. Spandl, D. R. Spring, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2593–2596.
- [156] H. Yamada, K. Nagao, K. Dokei, Y. Kasai, N. Michihata, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7566–7567.
- [157] a) K. Khanbabaee, C. Schulz, K. Lötzerich, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1367–1368; b) K. Khanbabaee, K. Lötzerich, M. Borges, M. Grober, *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 159–166; c) K. Khanbabaee, M. Grober, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1159–1163; d) K. Khanbabaee, K. Lötzerich, *Liebigs Ann.* **1997**, 1571–1575; e) K. Khanbabaee, K. Lötzerich, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8723–8728; f) K. Khanbabaee, M. Grober, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2128–2131; g) D. Deffieux, A. Natangelo, G. Malik, L. Pouységu, J. Charris, S. Quideau, *Chem. Commun.* **2010**, DOI: 10.1039/c0cc04007j.
- [158] a) E. Späth, K. Kromp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, 74, 189–192; b) G. Solladié, Y. Pasturel-Jacopé, J. Maignan, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3315–3321; c) M. Guiso, C. Marra, A. Farina, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 597–598; d) L. Botella, C. Nájera, *Tetrahedron* **2004**, 60, 5563–5570.
- [159] a) S. S. Velu, I. Bunyamin, L. K. Ching, F. Feroz, I. Noorbat-cha, L. C. Gee, K. Awang, I. A. Wahab, J. F. Faizal Weber, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 11376–11384; b) B. B. Yu, X. Z. Han, H. X. Lou, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 7753–7757; c) Y. Takaya, K. Terashima, J. Ito, Y. H. He, M. Tateoka, N. Yamaguchi, M. Niwa, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10285–10290; d) C. S. Yao, L. X. Zhou, M. Lin, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 238–243; e) M. Sako, H. Hosokawa, T. Ito, M. Iinuma, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2598–2600.
- [160] W. Li, H. Li, Y. Li, Z. Hou, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7771–7773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7609–7611.
- [161] a) I. Kim, J. Choi, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2788–2795; b) G. A. Kraus, I. Kim, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1191–1192.
- [162] a) H. M. Ge, C. H. Zhu, D. H. Shi, L. D. Zhang, D. Q. Xie, J. Yang, S. W. Ng, R. X. Tan, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 376–381; b) H. M. Ge, C. Xu, X. T. Wang, B. Huang, R. X. Tan, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5551–5554.
- [163] K. C. Nicolaou, T. R. Wu, Q. Kang, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3492–3495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3440–3443.
- [164] a) S. A. Snyder, S. P. Breazzano, A. G. Ross, Y. Lin, A. L. Zografos, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1753–1765; b) S. A. Snyder, A. L. Zografos, Y. Lin, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8334–8339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8186–8191.
- [165] A. Hoffman, L. M. Spetner, M. Burke, *J. Theor. Biol.* **2001**, 211, 403–407.
- [166] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, 46, 3–26.
- [167] Auswahl neuerer Berichte über das Design von Polyphenol-inspirierten Moleküleinheiten: a) G. T. Dolphin, O. Renaudet, M. Ouberaï, P. Dumy, J. Garcia, J.-L. Reymond, *ChemBioChem* **2009**, 10, 1325–1329; b) J. Doiron, L. H. Boudreau, N. Picot, B. Villebonet, M. E. Surette, M. Touaibia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1118–1121; c) A. Mattarei, L. Biasutto, E. Marotta, U. De Marchi, N. Sassi, S. Garbisa, M. Zoratti, C. Paradisi, *ChemBioChem* **2008**, 9, 2633–2642; d) E. A. Hillard, P. Pigeon, A. Vessières, C. Amatore, G. Jaouen, *Dalton Trans.* **2007**, 5073–5081; e) W. Hakamata, I. Nakanishi, Y. Masuda, T. Shimizu, H. Higuchi, Y. Nakamura, S. Saito, S. Urano, T. Oku, T. Ozawa, N. Ikota, N. Miyata, H. Okuda, K. Fukuhara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6524–6525; f) F. Minutolo, G. Sala, A. Bagnacani, S. Bertini, I. Carboni, G. Placanica, G. Prota, S. Rapposelli, N. Sacchi, M. Macchia, R. Ghidoni, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6783–6786; g) H. H. Hussain, G. Babic, T. Durst, J. S. Wright, M. Flueraru, A. Chichirau, L. L. Chepelev, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7023–7032; h) M. Nakazono, L. Ma, K. Zaitso, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8185–8189.