

## 202. Über Inhaltstoffe von *Achillea santolina* L. (Compositae)

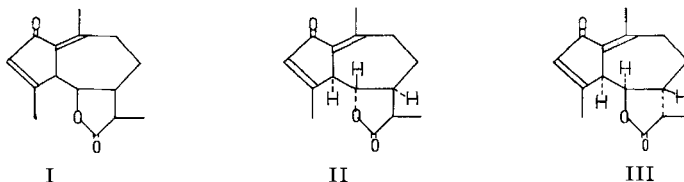
1. Mitt.: Die Stereochemie von Desacetoxy-matricarin

von **Horst H. A. Linde** und **Mohamed S. Ragab**

(3. IX. 67)

Vor einigen Jahren wurden aus in Ägypten wild wachsender *Achillea santolina* L. (Compositae) zwei kristalline Substanzen gewonnen [1]: Santolin, Smp. 197–198°, und Santolinol, Smp. 173–175°. In einer weiteren Publikation [2] charakterisierte man Santolin u. a. als ein Sesquiterpen der Summenformel  $C_{15}H_{18}O_3$  mit  $[\alpha]_D^{21} = +48^\circ$ , das ausser einer Lactongruppe noch zwei C-Methylgruppen enthält.

Wir haben diese Substanz aus der gleichen Pflanze erneut isoliert und konnten die oben gemachten Angaben der ägyptischen Forscher [2] bestätigen. Die Auswertung von UV-, IR-, MS- und PR.-Spektren ergab Formel I für Santolin. Sie wurde bereits vor einigen Jahren von WHITE *et al.* [3] für Desacetoxy-matricarin = Leukodin [4] abgeleitet. Da die veröffentlichten physikalischen Daten (einschliesslich IR.-Spektrum) mit denen von Santolin übereinstimmen, ist die Identität beider Substanzen sichergestellt. Über die Stereochemie von I wurde bisher nicht berichtet.



Das PR.-Spektrum von I (= V) (siehe Fig. 1)<sup>1)</sup> liefert die Kopplungskonstanten zwischen H-(C-5) und H-(C-6) (etwa 10 Hz) und die zwischen H-(C-6) und H-(C-7) (etwa 9 Hz). Das deutet entweder auf eine *all-trans*-axiale Lage dieser Protonen zueinander (Formel II), oder auf einen Winkel von  $\sim 180^\circ$  zwischen einem Protonenpaar und einem Winkel von  $\sim 0^\circ$  des anderen Protonenpaares hin (wobei H-(C-6) Glied beider Paare ist) (z. B. Formel III)<sup>2)</sup>. Um zu entscheiden, ob das konformativ ungünstigere III vorliegt, haben wir das  $LiAlH_4$ -Reduktionsprodukt von I durch Acetylierung in IV umgewandelt, in dem bei Ableitung von III eine durch das angegliederte Fünfring-Lacton evtl. hervorgerufene Spannung vermindert werden kann. Drückt dagegen II die Konfiguration aus, so wird ihre Konformation auch im Folgeprodukt IV erhalten bleiben. Das sollte sich entweder in einer Veränderung (wenn III vorliegt) oder in einem Konstantbleiben (wenn II vorliegt) der Kopplungskonstanten zwischen H-(C-5), H-(C-6) und H-(C-7) in IV zeigen. In seinem PR.-Spektrum (Fig. 2) findet man H-(C-6) als Triplett (Aufspaltung etwa 9 Hz, Intensität 1:2:1). Das beweist Formel II für Desacetoxy-matricarin. Offen ist noch die Stereochemie der

<sup>1)</sup> Wir danken Herrn Dr. F. STUBER, CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für die Aufnahme und Hilfe bei der Interpretation der Spektren.

<sup>2)</sup> Siehe dazu auch [5].

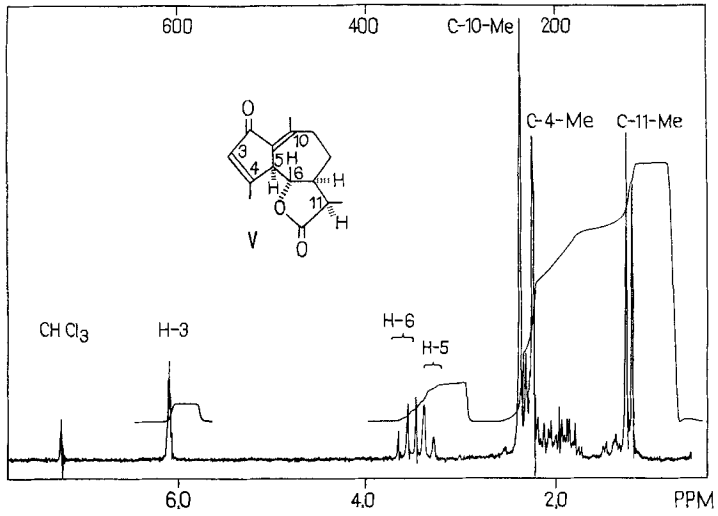


Fig. 1

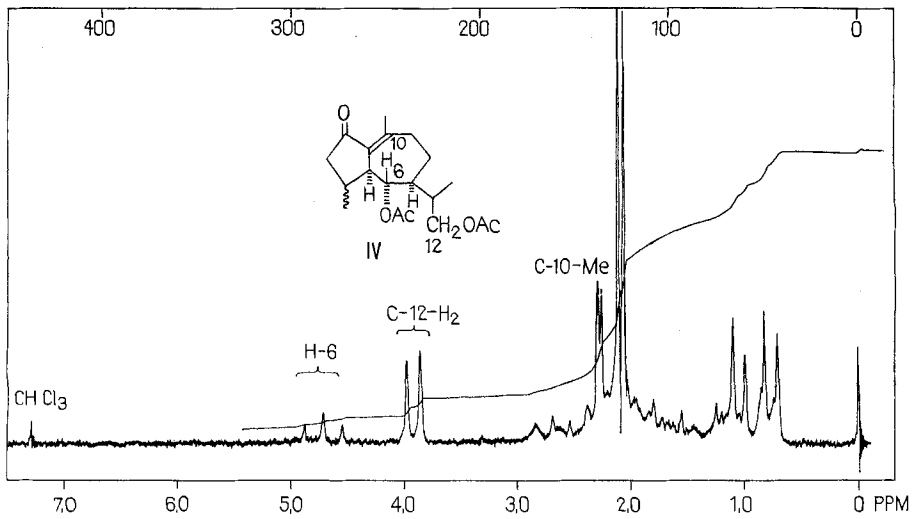
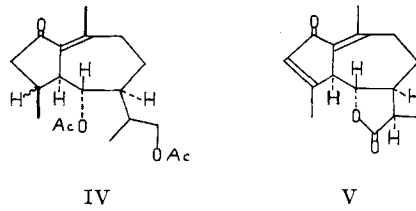


Fig. 2

Methylgruppe an C-11. Kürzlich berichteten NARAYARAN *et al.* [6] über die Zuordnung der Methylgruppen an C-11 in einer Anzahl von Sesquiterpenlactonen (Santonin usw.) mittels der unterschiedlichen chemischen Verschiebung, die pseudo-axiale bzw. pseudo-äquatoriale Methylgruppen im PR.-Spektrum in den Lösungsmitteln  $\text{CDCl}_3$  und  $\text{C}_6\text{H}_6$  erleiden. Wir fanden für I  $\Delta(\text{CDCl}_3\text{-C}_6\text{H}_6)$  0,35 ppm, was für eine pseudo-axiale Stellung der Methylgruppe spricht. (Uns ist bewusst, dass die Übertragung nicht ganz korrekt ist, da NARAYARAN *et al.* [6] in ihrer Arbeit nur Substanzen benutzten, die das substituierte Fünfring-lacton an einen Cyclohexanring annelliert hatten. Da aber an DREIDING-Modellen eine deutliche pseudo-axiale bzw. pseudo-äquatoriale Lage an C-11 auch in unserer Substanz auftritt, glauben wir auf Grund der relativ grossen Differenz der Verschiebungen der Methylgruppe in den beiden Lösungsmitteln (0,35 ppm) den obigen Schluss ziehen zu dürfen.)

II kann daher zu V erweitert werden.

Herrn Prof. Dr. KUNO MEYER danken wir für die wohlwollende Förderung dieser Untersuchungen. Die Arbeit wurde von der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel und der STIPENDIENKOMMISSION FÜR NACHWUCHSKRÄFTE AUS ENTWICKLUNGSLÄNDERN, Basel, unterstützt.

**Experimentelles.** – Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze etwa  $\pm 3^\circ$ . Alle UV.-Spektren sind in Me aufgenommen und in nm ( $\epsilon$ ) angegeben. Die Molekulargewichte bestimmte man massenspektroskopisch<sup>3)</sup>. Abkürzungen: Ae = Diäthyläther, Chf = Chloroform, E = Essigsäure-äthylester, Fr = Fraktion(en), Kieselgel = Kieselgel «MERCK», Teilchengrösse 0,05–0,2 mm, Me = Methanol, Pe = Petroläther. DC = Dünnschichtchromatogramm.

*Santolin* = *Desacetoxy-matricarin* = *Leukodin* (I): wie früher [1] isoliert. Prismen aus Chf-Ae, Smp. 200–202°,  $[\alpha]_D^{25} = +52,8^\circ$  in Chf ( $c = 1,06$ ), IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1780, 1685, 1635, 1620  $\text{cm}^{-1}$ . PR.: siehe Fig. 1.

IV aus I: 1,5 g I wurden in 90 ml frisch von Na und  $\text{LiAlH}_4$  destilliertem Tetrahydrofuran gelöst, auf  $0^\circ$  gekühlt und 10 Min. mit 2,0 g  $\text{LiAlH}_4$  reduziert. Aus der mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuerten Lösung isolierte man durch Ausschütteln den Neutralteil (1,6 g), der nach DC [Pe-E-(1:1)] ein Gemisch war, aber kein Ausgangsmaterial I mehr enthielt. Er wurde an 230 g Kieselgel mit Pe-E-(6:4) chromatographiert. Fr zu 50 ml. Die Fr 88–120 enthielten 800 mg Gemisch [UV.: 256 ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 200$ ), IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3400, 1700, 1630  $\text{cm}^{-1}$ , im DC im System Pe-E-(1:1) Rf des Hauptflecks etwa 0,15], das erneut an 100 g Kieselgel mit Pe-E-(4:6) in Fr zu 20 ml chromatographiert wurde. Die immer noch nicht ganz reinen Fr 11–24 (310 mg) chromatographierte man noch einmal an 75 g Kieselgel [Chf-Me-(9:1), Fr zu 20 ml]. Die Fr 33–41 (225 mg) gaben im DC [Chf-Me-(9:1)] nach dem Erwärmen mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  einen hellbraun werdenden Hauptfleck (Rf-Wert etwa 0,5). Diese 225 mg, in 1 ml Pyridin mit 1 ml Essigsäureanhydrid 64 Std. bei 20 acetyliert, ergaben nach dem Eindampfen 250 mg Substanz, die an 50 g Kieselgel mit Pe-E-(2:1) in Fr zu 15 ml chromatographiert wurde. Die 180 mg der Fr 12–16 teilte man erneut an 80 g Kieselgel auf [Pe-E-(3:1), Fr zu 15 ml]. Die Fr 51–60 (102 mg) waren nach DC [Pe-E-(2:1)] einheitlich, blieben aber amorphes IV. MG.: 336 =  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5$ . UV.: 254 (9240). IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1740, 1730, 1705, 1638  $\text{cm}^{-1}$ . PR.: siehe Fig. 2.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Stereochemie des Santolins = Desacetoxy-matricarins = Leukodins wird abgeklärt.

Pharmazeutisches Institut  
der Universität Basel

<sup>3)</sup> Die Spektren wurden mit einem MS-9 der Firma A. E. I. bei 70 eV mit Direkteinlass bestimmt. Herrn Dr. W. VETTER und B. MEIER, F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, sind wir für diese Bestimmungen sehr dankbar.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Y. HADDAD, S. M. KHAFAGY & L. FATATRY, Proc. pharmaceut. Soc. Egypt XI (No. 12) (1958); J. pharmaceut. Sci. United Arab. Rep. 1, 75 (1960).  
 [2] S. M. KHAFAGY, L. FATATRY & M. S. AMER, Acta pharmaceut. suecica 2, 403 (1965).  
 [3] E. H. WHITE & R. E. K. WINTER, Tetrahedron Letters 1963, 137.  
 [4] K. S. RYBALKO, Ž. obšč. Chim. 33, 2734 (1963), Chem. Abstr. 60, 5561c (1964); M. HOLUB & V. HEROUT, Coll. czechoslov. chem. Commun. 27, 2980 (1962).  
 [5] R. B. BATES, V. PROCHÁZKA & Z. ČEKAN, Tetrahedron Letters 1963, 877.  
 [6] C. R. NARAYANAN & N. K. VENKATASUBRAMANIAN, Tetrahedron Letters 1966, 5865.

### 203. Synthese der 2,5-Diole des A-nor-5 $\alpha$ -Cholestans und A-nor-5 $\beta$ -Cholestans<sup>1)</sup>

von R. Heckendorn und Ch. Tamm

(3. IX. 67)

Zur Synthese von Oxetanen in der A-nor-Steroid-Reihe benötigten wir die beiden Isomerenpaare A-nor-5 $\alpha$ -Cholestan-2 $\alpha$ ,5-diol, A-nor-5 $\alpha$ -Cholestan-2 $\beta$ ,5-diol sowie A-nor-5 $\beta$ -Cholestan-2 $\alpha$ ,5-diol und A-nor-5 $\beta$ -Cholestan-2 $\beta$ ,5-diol als Ausgangsstoffe. Alle vier Diole sind unbekannt. Im folgenden beschreiben wir ihre Herstellung.

Als Ausgangsmaterial diente das bekannte A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2-on (**1**) [2], für dessen Herstellung wir kürzlich ein verbessertes Verfahren ausgearbeitet hatten [3]. Die Behandlung von **1** mit alkalischem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> lieferte neben dem erwarteten Epoxyketon **2** noch eine Substanz C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>. Ihr UV.-Spektrum zeigte ein schwaches Absorptionsmaximum bei 232 nm (log  $\epsilon$  = 2,09). Im IR.-Spektrum war eine Carbonylbande bei 1748 cm<sup>-1</sup> zu sehen. Ferner zeigte das NMR.-Spektrum 2 H-Atome als Singlett bei 4,03 ppm und 1 weiteres H-Atom ebenfalls als scharfes Singlett bei 3,33 ppm. Diese spektroskopischen Befunde sowie die Analysenwerte sind mit der Struktur des Epoxylactons **3** im Einklang. Es ist somit zusätzlich zur Epoxydation der Doppelbindung eine BAEYER-VILLIGER-Oxydation eingetreten. Unseres Wissens ist dies der erste Fall der Bildung eines Epoxylactons aus einem ungesättigten Keton mit alkalischem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Das Epoxylacton **3** entsteht über das normale Epoxyketon **2**. Bricht man nämlich die Reaktion vorzeitig ab, so isoliert man neben Edukt hauptsächlich 3 $\beta$ ,5-Epoxy-A-nor-5 $\beta$ -cholestan-2-on (**2**). Lässt man hingegen das Reagens längere Zeit bei Raumtemperatur einwirken, so findet man neben wenig Edukt praktisch nur noch 4 $\beta$ ,5-Epoxy-2-oxa-5 $\beta$ -cholestan-3-on (**3**). Der Oxiranring muss demnach in beiden Verbindungen die gleiche Konfiguration besitzen. Zur weiteren Erhärtung der Strukturformel wurde das Epoxylacton **3** mit LiAlH<sub>4</sub> reduziert. Das in mässiger Ausbeute erhaltene Triol **6** war gegen Perjodsäure in Methanol während 2 Tagen beständig. Das Triol **6** enthält somit keine Glykolgruppierung. Nach Abschluss dieser Untersuchungen publizierte LEVINE die analoge Reaktion in der A-nor-Testosteron-Reihe [4]. Der Autor ordnete dem Epoxidring die  $\beta$ -Konfiguration lediglich aus Analogiegründen zu, ohne sie zu beweisen. Einen exakten chemischen Beweis

<sup>1)</sup> Auszugsweise vorgetragen am «Second International Congress on Hormonal Steroids», Milano, 23.–26. Mai 1966, Abstracts p. 21. Vgl. auch [1].