

14. Drevogenin A und Drevogenin B, zusätzlicher Strukturbeweis¹⁾

Glykoside und Aglykone, 306. Mitteilung²⁾

von **Ajay S. Bhatnagar**, **W. Stöcklin** und **T. Reichstein**

Institut für organische Chemie der Universität Basel

(29. XI. 67)

Summary. Drevogenin B is shown to be 11-O-acetyl-drevogenin P. The earlier derived structure for drevogenin A (11-O-acetyl-12-O-isovaleryl-drevogenin P) is further confirmed by conversion of 3-O-acetyl-drevogenin B into 3-O-acetyl-drevogenin A.

Drevogenin A ist eine der zuckerfreien Hauptkomponenten in den Glykosiden der Samen von *Dregea volubilis* (L.) BENTH. ex HOOK [2] und *Dregea abyssinica* (HOCHST.) K. SCHUM. [3]. In beiden Pflanzen kommen auch Glykoside vor, die kleine Mengen Drevogenin B enthalten [2] [3]. Für die Drevogenine A und B wurden kürzlich die Formeln **1** und **3** abgeleitet. Beide Stoffe stellen Ester des Drevogenins P (**4**) dar, das in Form von Glykosiden ebenfalls in den Pflanzen vorkommt [4a] [3] [1]. Die Struktur von Drevogenin P (**4**) wurde eindeutig bewiesen [4b]. Um die Stellung der zwei Acylgruppen in Drevogenin A (**1**) zu beweisen, wurde 3,12-Di-O-isovaleryl-drevogenin P, dessen Struktur sichergestellt war, energisch acetyliert, wobei sich das krist. Derivat des Drevogenins A isolieren liess. Die Ausbeute war aber gering und die Reaktion verlief nicht völlig einheitlich, so dass eine Acylwanderung nicht völlig ausgeschlossen werden konnte.

Die Struktur von Drevogenin B entsprechend Formel **3** ergab sich aus dem Umstand, dass es bei der Acetylierung ein Acetylderivat **5** lieferte, das isomer mit (und verschieden von) 3,12-Di-O-acetyl-drevogenin P war, das bei der Acetylierung von Drevogenin D entsteht und dessen Struktur eindeutig gesichert war. – Um diesen Befund auch noch auf direktem Weg zu beweisen, fehlte damals das Material.

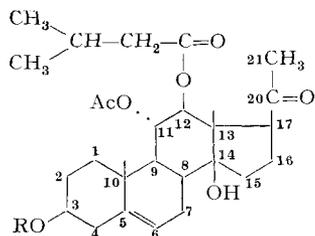
Da wir inzwischen nochmals eine kleine Menge Drevogenin-B aus *Dregea abyssinica* isolieren konnten [3], haben wir die fehlenden Versuche noch nachgeholt, soweit dies mit der beschränkten Menge möglich war.

Zusätzlicher Beweis für die Stellung der Acetoxylgruppe in Drevogenin B. Drevogenin B wurde durch milde Acetylierung in das bekannte 3-O-Acetylderivat **5** übergeführt. Das reine Produkt wurde mit Pt in Eisessig hydriert, wobei auf Versuche zur Reinigung des rohen Hydrierungsprodukts **6** verzichtet wurde. Es dürften neben kleinen Mengen 5 β -Derivat auch noch Produkte entstehen, bei denen die 20-Ketogruppe reduziert war. Dieses Rohprodukt wurde direkt mit CrO₃ dehydriert, worauf sich das Diketon **7** in Kristallen isolieren liess. Auf eine völlige Reinigung musste wegen Materialmangel verzichtet werden, wir glauben aber auf Grund früherer Befunde³⁾ sowie

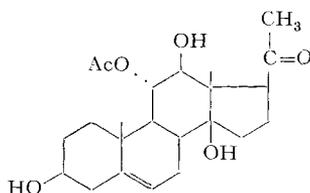
¹⁾ Auszug aus Dissertation AJAY S. BHATNAGAR, Basel 1967.

²⁾ 305. Mitt. s. vorstehende Mitteilung [1].

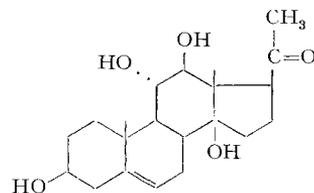
³⁾ SAUER *et al.* [4a] erhielten bei der Hydrierung von 3-O-Acetyl-drevogenin A neben viel 5 α - nur wenig 5 β -Derivat.



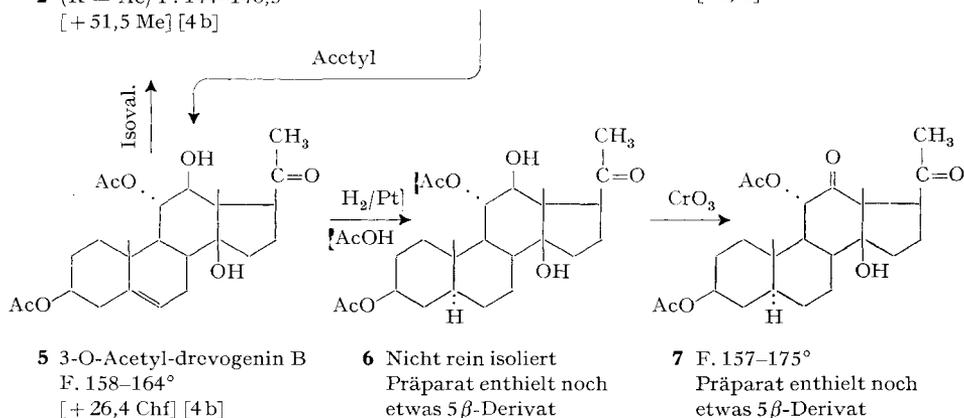
- 1** (R = H) Drevogenin A
 F. 193–195° [+46,2 Me]
 [2] [3] [4a, b, c]
2 (R = Ac) F. 144–146,5°
 [+51,5 Me] [4b]



- 3** Drevogenin B
 F. 224–242° [+58,2 Me]
 [2] [3] [4a, c]



- 4** Drevogenin P
 F. 122–130°/210–214°
 od. 185–190° [–34,4 Me]
 [4a, b]



Die Zahlen in langen, eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in den vermerkten Lösungsmitteln (Me = Methanol, Chf = Chloroform) an. Ac = CH₃CO–.

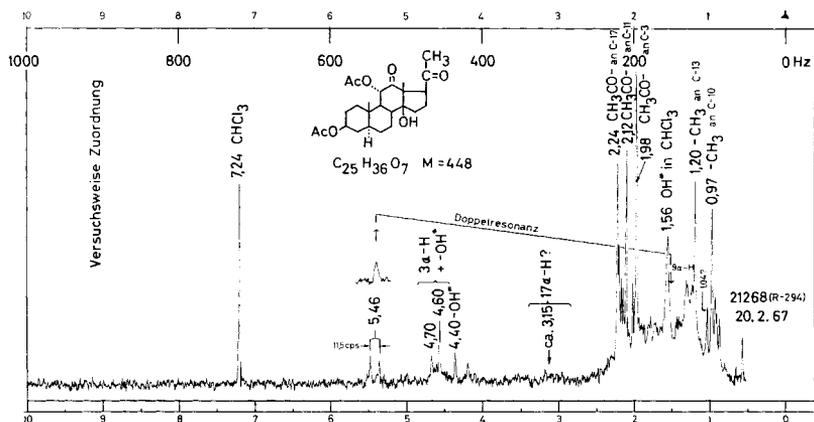
des NMR.-Spektrums (Figur), dass das Präparat zur Hauptsache den Stoff **7** enthielt, dem nur kleine Mengen des analogen 5β-Derivats beigemischt waren. Das erwähnte NMR.-Spektrum zeigt bei 5,46 ppm ein Dublett ($J = 11,5$ cps) entspr. 1 H, das wir dem 11β-Proton zuordnen. Ein ganz analoges Dublett bei 5,45 ppm ($J = 10$ cps) fanden SAUER *et al.* (vgl. Fig. 13 bei [4b]) für einen ähnlich gebauten Stoff gesicherter Struktur (aber mit 14α-H). Die Signale der zwei angulären Methylgruppen passen allerdings nur mässig auf die nach ZÜRCHER [5] berechneten Werte (vgl. Tab. 1); sie zeigen aber, dass sicherlich nur kleine Mengen eines 5β-Derivates in dem Präparat enthalten sein können, da sonst das Signal der 19-Methylgruppe nicht als so starkes Singlett (bei ca. 0,97 ppm) auftreten könnte⁵⁾. Daher ist das Dublett bei 5,46 sicher

4) Wie früher berichtet, werden die Beiträge dieser beiden Gruppen am besten als gemeinsames Inkrement angesehen. Die hier verwendeten Werte beruhen auf jenen von KAPUR *et al.* [7] und von EPPENBERGER *et al.* [8].

5) Für die 5β-Verbindung wäre das Signal bei ca. 1,15 ppm zu erwarten, im Spektrum ist dort kein Maximum sichtbar. Aber auch wenn das kleine Signal bei ca. 1,04 ppm der 5β-Verbindung entsprechen würde, wäre der Gehalt auf höchstens 20% zu schätzen und könnte nie für das Auftreten der zwei fast gleich starken Signale bei 5,46 ppm verantwortlich sein.

Tabelle 1. Berechnung der chemischen Verschiebung (in δ -Werten für Tetramethylsilan = 0) der Methylgruppen von $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy- 14β -hydroxy- 5α -pregnan- $12,20$ -dion (**7**) und seinem 5β -Isomeren nach ZÜRCHER [5] (vgl. auch BHACCA & WILLIAMS [6])

		für 5α -Derivat		für 5β -Derivat		
		19-H	18-H	19-H	18-H	
Grundgerüst	5α 14β	0,767	0,992	5β 14β	0,900	0,992
3β OAc		+ 0,050	+ 0,008		+ 0,058	+ 0,008
11α OAc		+ 0,092	+ 0,058		+ 0,092	+ 0,058
12-Oxo		+ 0,100	+ 0,375		+ 0,100	+ 0,375
14β OH + 17β COCH ₃ ⁴⁾		+ 0,017	- 0,025		+ 0,017	- 0,025
ber. Wert		1,006	1,408		1,167	1,408
gef. (vgl. Fig. 1)		0,97	1,20			



Protonenresonanzspektrum von $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy- 14β -hydroxy- 5α -pregnan- $12,20$ -dion (**7**), Smp. 157 – 175° , $C_{25}H_{36}O_7$ (448,5)

Das Präparat enthält noch eine kleine Menge des entsprechenden 5β -Derivats.

nicht durch eine Verunreinigung vorgetäuscht. Wäre die Acetylgruppe des Drevogenins B in 12-Stellung gewesen, so hätte hier ein 11-Oxo-Derivat resultieren müssen, das bei ca. 5,06 ein Singulett gezeigt hätte (vgl. Fig. 15 bei SAUER *et al.* [4b]). Ausserdem zeigte ein Doppelresonanzversuch, dass bei Einstrahlung bei 1,51 ppm (entspr. H in 9α -Stellung) das Dublett zu einem Singulett bei 5,46 kollabierte. Durch diesen Befund dürfte die Struktur von Drevogenin B gut gesichert sein.

Überführung von Drevogenin B in Drevogenin A. Zur weiteren Sicherung der Struktur von Drevogenin A wurde 3-O-Acetyl-drevogenin B (**5**) mit Isovalerylchlorid in Pyridin verestert, worauf sich reines krist. O-Acetyl-drevogenin A (**2**) isolieren liess;

es war nach Misch-Smp., DC und IR.-Spektrum identisch mit authentischem Material. Damit ist die Stellung der zwei Acylreste im Drevogenin A ebenfalls bestätigt.

Schlussfolgerungen. Die Drevogenine sind sehr ähnlich gebaut wie die von TSCHESCHE *et al.* [9] untersuchten Kondurangogenine. Diese enthalten an C-5 jedoch keine Doppelbindung und besitzen 5 α -Konfiguration, sonst ist das Grundgerüst genau gleich gebaut. Bei den Kondurangogeninen A und C [9c] sind die zwei HO-Gruppen an 11 α und 12 β ebenfalls verestert, und zwar mit Essigsäure und Zimtsäure, wobei sich aber die Essigsäure in 12- und die Zimtsäure in 11-Stellung befindet.

Der eine von uns (A. S. B.) dankt der STIPENDIENKOMMISSION BASEL-STADT für ein Stipendium, das ihm die Ausführung dieser Arbeit in Basel ermöglichte. Ferner danken wir dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

Experimentelles. – *Allgemeine Angaben* vgl. [3].

Acetylierung von Drevogenin B. 44,5 mg Drevogenin B wurden in 0,5 ml Py und 0,4 ml Ac₂O gelöst und 3 Std. bei 23° stehengelassen. Die Reaktion wurde durch DC verfolgt, wobei schon nach 1 Std. 2 neue Flecke entstanden waren. Nach Zugabe von Me wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 49,5 mg gelber Schaum erhalten, der an SiO₂ chromatographiert wurde.

Tabelle 2. *Chromatographie von 40,2 mg O-Acetylderivat-Gemisch von Drevogenin B an 20 g SiO₂ nach DUNCAN [10]*

Fr.-Nr.	Elutionsmittel	Eindampfrückstand		weitere Verarbeitung
		Menge in mg	Habitus	
1–12	Eg-Cy-(4:1)	6	braunes Öl	nicht untersucht
13–16	Eg-Cy-(4:1)	11	weisser Schaum	Kristallisation
17	Eg-Cy-(4:1)	2	fast farbl. Sirup	Gemisch, nicht getrennt
18–28	Eg-Cy-(4:1)	16	weisser Schaum	Kristallisation

Fr 18–28 gaben aus Ae-Pn 11 mg farblose Kristalle des gewünschten 3-O-Acetyl-drevogenins B (5) (Präp. AB-21), Smp. 186–189°.

Fr. 13–16 gaben aus Ae-Pn 9 mg Drusen vom Smp. 114–119° (Präp. AB-22). Nach Laufstrecke im DC vermutlich ein Di-O-acetylderivat von Drevogenin P (C₂₅H₃₆O₇, M = 448,56). COTTON-Effekt⁶⁾: positiv, $a = +47$. $[\alpha]_D = +42^\circ \pm 7^\circ$ ($c = 0,0760$ in Me)⁷⁾. Dieses Produkt konnte nicht weiter untersucht werden.

Spezifische Acetylierung von Drevogenin B. 7 mg Drevogenin B wurden in 0,7 ml einer Standard-Lösung (Py-Ac₂O = 50:1) gelöst. Nach 7 Std. Stehen bei 23° war die Reaktion noch nicht beendet (DC). Weitere 0,35 ml der Standard-Lösung wurden zugegeben und nach weiteren 4 Std. bei 23° war die Reaktion vollständig. Übliche Aufarbeitung gab 8,8 mg eines weissen Schaumes, der aus Ae-Pn 5 mg farblose trigonale Prismen lieferte, Smp. 184–188°. Dieses Produkt war mit authentischem 3-O-Acetyl-drevogenin-B identisch.

⁶⁾ Wir danken Herrn Dr. F. BURKHARDT, Physiklabor der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co AG., Basel, bestens für die Bestimmung der Rotationsdispersion (Kurve Nr. 3418 vom 8.3.67 in Methanol).

⁷⁾ Aus der Rotationsdispersionskurve bestimmt⁶⁾.

3-O-Acetyl-5 α -dihydrodrevogenin B (6). 7,854 mg 3-O-Acetyl-drevogenin B wurden in 2 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 5 mg vorhydriertem PtO₂ in einer Mikroreduktionszelle hydriert (H₂-Aufnahmen: 1,30 ml bei 22° und 730 Torr, entsprechend 1,5 Mol-Äqu. H₂). Die Lösung wurde filtriert und direkt mit CrO₃ oxydiert (siehe unten).

3 β ,11 α -Diacetoxy-14 β -hydroxy-5 α -pregnan-12,20-dion (7) (Präp. AB-24). Zur oben erhaltenen Lösung wurde 0,3 ml einer 1-proz. CrO₃-Lösung in Eisessig (10% Überschuss) gegeben. Nach 10 Std. bei 23° zeigte die Prüfung mit H₂O₂ und Ae noch die Anwesenheit von Cr^{VI}, die nach weiteren 5 Std. schwächer war. Nun wurden 0,05 ml der gleichen CrO₃-Lösung zugegeben und nach weiteren 5 Std. wurde das überschüssige CrO₃ mit 1 ml Me zerstört. Nach 24 Std. Stehen wurde die Lösung teilweise eingengt, mit einigen Tropfen W und 0,1N H₂SO₄ versetzt und mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Übliche Aufarbeitung gab 7,8 mg Schaum, der nur teilweise kristallisierte; Smp. 129–157°. Dieses Präparat wurde zur Aufnahme des NMR.-Spektrums verwendet, obwohl es noch wenig des 5 β -Isomeren enthielt.

3-O-Acetyl-drevogenin A (2) aus 3-O-Acetyl-drevogenin B. 8,8 mg 3-O-Acetyl-drevogenin B wurden in 0,1 ml abs. Py- abs. Chf-(1:1) gelöst, auf 0° gekühlt und 0,035 ml eines Gemisches von frisch dest. Isovalerylchlorid-abs. Chf-(1:1) zugegeben. Nach 3 Std. bei 20° waren nach DC noch merkliche Mengen Ausgangsmaterial vorhanden. Nun wurden nochmals 0,035 ml obiger Isovalerylchlorid-Chf-Lösung zugegeben und nach weiteren 2 Std. waren ca. 80% umgesetzt. Eine Prüfung 2 Std. später zeigte keinen merklichen Unterschied. Das überschüssige Isovalerylchlorid wurde mit einigen Tropfen Me zerstört, die Lösung eingedampft und durch präp. DC nach TSCHESCHE *et al.* [11] aufgetrennt. So wurden 3,5 mg leicht brauner Sirup erhalten, der aus Ae-Pn 2,0 mg farblose Prismen, Smp. 146,5–148,5°, gab. Identisch mit 3-O-Acetyl-drevogenin A nach Smp., Misch-Smp., Laufstrecke im DC und IR.-Spektrum.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. S. BHATNAGAR, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 51, 133 (1968).
 [2] R. E. WINKLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 37, 721 (1954).
 [3] A. S. BHATNAGAR, H. KAUFMANN, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 51, 117 (1968).
 [4] H. H. SAUER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, a) *Helv.* 48, 857 (1965); b) 49, 1632 (1966); c) 49, 1655 (1966).
 [5] R. F. ZÜRCHER, *Helv.* 44, 1380 (1961); 46, 2054 (1963).
 [6] N. S. BHACCA & D. H. WILLIAMS, 'Application of NMR.-Spectroscopy in Organic Chemistry, Illustrations from the steroid field, Holden-Day Inc., San Francisco, Amsterdam 1964.
 [7] B. M. KAPUR, H. ALLGEIER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 50, 2171 (1967).
 [8] U. EPPENBERGER, W. VETTER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 49, 1505 (1966).
 [9] a) R. TSCHESCHE, P. WELZEL & G. SNATZKE, *Tetrahedron* 21, 1777 (1965). – b) R. TSCHESCHE, P. WELZEL & H.-W. FEHLHABER, *ibid.* 21, 1797 (1965). – c) R. TSCHESCHE, H. KOHL & P. WELZEL, *ibid.* 23, 1461 (1967); R. TSCHESCHE, M. BAUMGARTH & P. WELZEL, *ibid.* 23, 249 (1967).
 [10] G. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* 8, 37 (1962).
 [11] R. TSCHESCHE, G. BIERNOTH & G. WULFF, *J. Chromatogr.* 12, 342 (1963).