

41. Gymnemagenin, Struktur und O-Isopropylidenderivate

Glykoside und Aglykone, 313. Mitteilung¹⁾ 2)

von **W. Stöcklin**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(20. XII. 68)

Summary. Several O-isopropylidene derivatives of gymnemagenin (5), a hexahydroxytriterpene from the leaves of *Gymnema sylvestre* R. Br. have been prepared, which may perhaps be useful to correlate gymnemagenin with other triterpenes. From the data obtained we conclude that gymnemagenin is 3 β , 16 β , 21 β , 22 α , 23, 28-hexahydroxy-olean-12-ene.

1. *Einleitung.* Gymnemagenin wurde kürzlich [3] [4] aus den Blättern von *Gymnema sylvestre* R. Br. (*Asclepiadaceae*) isoliert. Es stellt eine neues Hexahydroxytriterpen dar, wobei damals [4] vier mögliche Formeln (5-8) zur Diskussion gestellt wurden⁴⁾. Die hier angeführten Resultate sprechen dafür, dass Gymnemagenin Formel 5 besitzt. Ausserdem könnten die hier beschriebenen O-Isopropylidenderivate eventuell zur Verknüpfung von Gymnemagenin mit andern Triterpenen nützlich sein.

Soweit wir feststellen konnten, sind ausser Gymnemagenin nur die folgenden 4 Olean-12-en-Derivate mit 6 Hydroxylgruppen in der Natur aufgefunden worden: R₁-Barrigenol⁵⁾ (1) [6], Protoäscigenin (2) [7] [8], Theasapogenol A (3) [9] und Tanginol (4) [10]. Dem früher als Hexahydroxy-olean-12-en-Verbindung angesehenen Barringtogenol B [11] wurde kürzlich die Formel C₃₅H₅₆O₆ zugeschrieben [12]. Von den oben genannten Stoffen der Zusammensetzung C₃₀H₅₀O₆ wurden die früheren Formeln von R₁-Barrigenol [5] und Protoäscigenin⁶⁾ [7] vor kurzem revidiert. Alle diese Stoffe sind von Gymnemagenin verschieden, wie durch direkten Vergleich festgestellt werden konnte [4].

2. *Darstellung der O-Isopropylidenderivate.* Nach Behandeln von Gymnemagenin mit Aceton und wasserfreiem CuSO₄ und anschliessender Chromatographie an SiO₂ konnte ausser den beiden schon früher erwähnten O-Isopropylidenderivaten (10 und

¹⁾ 312. Mitteilung: K. Stöckel & T. Reichstein [1].

²⁾ Ein Teil der Ergebnisse dieser Arbeit (Struktur von Gymnemagenin) wurde am Meeting der American Chemical Society in Atlantic City, N. J. (9. Sept. 1968) bekanntgegeben und ist auch schon bei [2] erwähnt.

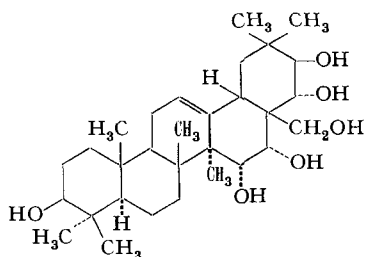
³⁾ Gegenwärtige Adresse: Department of Chemistry, University of California, Los Angeles, USA.

⁴⁾ Bei [4] wurde in Formel 9 für die 22-Hydroxygruppe irrtümlicherweise anstelle der äquatorialen 22 α -Stellung die axiale 22 β -Stellung wiedergegeben, obwohl in Gymnemagenin keine axialen Hydroxygruppen vorliegen.

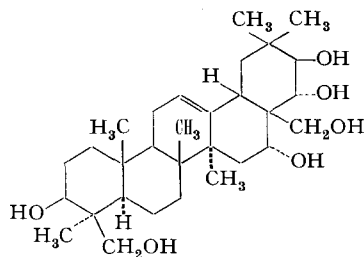
⁵⁾ Auf Grund der falschen Struktur von A₁-Barrigenol [5] wurde R₁-Barrigenol früher als 7 β -Hydroxy-A₁-barrigenol bezeichnet. Nach neuen Resultaten [6] ist diese Bezeichnung aber nichtig und daher zu streichen.

⁶⁾ Die Struktur von Protoäscigenin wurde kürzlich durch Röntgen-Messungen eines Derivates sichergestellt [13].

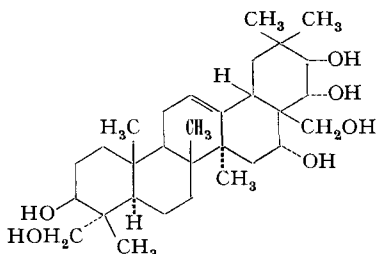
14) [4] ein weiteres Di-O-isopropylidenderivat in Kristallen erhalten werden. Von diesen war besonders das letztere (**12**) interessant, da es erlaubte, zwei (**7** und **8**) der vier möglichen Strukturen eindeutig auszuschliessen (siehe unten). Acetylierung von **12** und **14** lieferte die entsprechenden Diacetate **13** und **15**, wobei **15** wesentlich langsamer



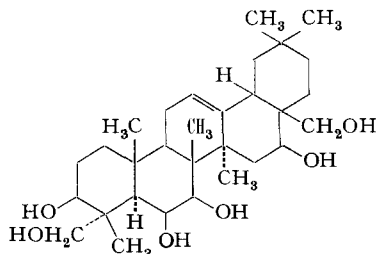
1 R₁-Barrigenol [6]
F. 308–310° [+ 37 Diox]⁷⁾ [5]



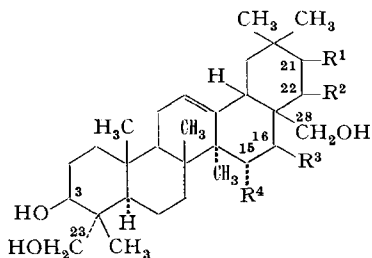
2 Protoäscigenin [8] [13]
F. 310° [+ 30,5 Alk] [7]



3 Theasapogenol A [9]
F. 301–303° [+ 14 Py]



4 Tanginol [10]
F. 283–284° [+ 9 ?]



5 (R¹ = R² = R³ = OH, R⁴ = H)

Gymnemagenin [2]
F. 328–335° [+ 53,1 Me] [3]

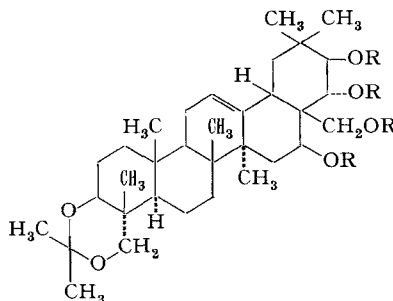
6 (R² = R³ = R⁴ = OH, R¹ = H)

7 (R¹ = R³ = R⁴ = OH, R² = H)

8 (R¹ = R³ = R⁴ = OH, R² = H)

9 (R¹ = R³ = OH, R² = R⁴ = H)

Gymnestrogenin [2]
F. 288–289° [+ 53,5 Me]



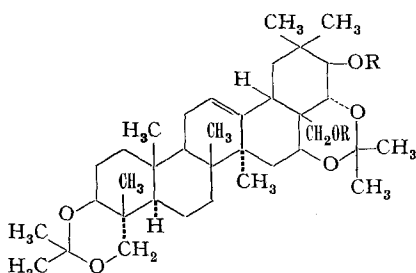
10 (R = H) (Präp. WST 21)
F. 276–281° [4]

11 (R = Ac) (Präp. WST 32)
F. 305–306° [4] [+ 24,9 Chf]⁸⁾ ⁹⁾

⁷⁾ Die Zahlen in langen eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht im angegebenen Lösungsmittel an (Abkürzungen siehe Exper. Teil).

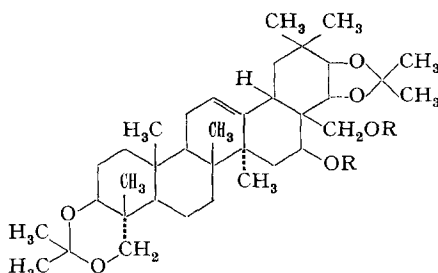
⁸⁾ Experimenteller Teil dieser Arbeit.

⁹⁾ Bestimmt mit dem in [4] erhaltenen Präparat.



12 (R = H) (Präp. WST 25)
F. 305–307° [+ 20,4 Chf]⁸⁾

13 (R = Ac) (Präp. WST 40)
F. 198–200° [+ 33,3 Chf]⁸⁾



14 (R = H) (Präp. WST 23)
F. 280–281° [+ 32,7 Chf] [4]

15 (R = Ac) (Präp. WST 33)
F. 242–245° [+ 48,9 Chf]⁸⁾

gebildet wird **13** und somit die sekundäre Hydroxygruppe in **14** stärker gehindert ist als jene in **12**.

3. *Struktur der Isopropylidenderivate.* In Tetra-O-acetyl-mono-O-isopropylidengymnemagenin (**11**) konnte früher die Stellung des Isopropylidenerstes abgeklärt werden [4]. Die NMR.-Daten der Tabelle zeigen, dass die Isopropylidenderivate **12–15** die gleiche $3\beta, 23\text{-O}$ -Isopropyliden-Gruppierung besitzen, und wir uns somit in der weiteren Diskussion auf die Sauerstoff-Funktionen der Ringe D und E beschränken können.

Ersatz einer Acetylgruppe durch einen Isopropylidenrest macht sich bei primären Sauerstoff-Funktionen ($-\text{CH}_2\text{OR}$) im NMR.-Spektrum nur wenig bemerkbar (vgl. z. B. [14]), bei sekundären ist jedoch eine deutliche diamagnetische Verschiebung (ca. 1–1,5 ppm) des Protons α zur Sauerstoff-Funktion zu erwarten. Durch Vergleich der NMR.-Daten von **11** und **15** (vgl. Tabelle) ist ersichtlich, dass bei **15** die 1,2-Diolgruppierung durch den Isopropylidenrest verbrückt ist (α -Protonen je um ca. 1,5 ppm nach höherem Feld verschoben). In **13** (und somit auch in **12**) verknüpft der Isopropylidenrest eine Hydroxygruppe des 1,2-Diolsystems mit der isolierten sekundären Hydroxygruppe, die neben einer CH_2 -Gruppe liegt (diamagnetische Verschiebung der entsprechenden Protonen im NMR.-Spektrum). Studien am Modell lassen erkennen, dass in den Ringen D und E bei Vorliegen von nur äquatorialen sekundären Hydroxygruppen einzig die 16β - und die 22α -Hydroxygruppe durch einen Isopropylidenrest verknüpfbar sind¹⁰⁾ (vgl. auch [15]), wobei der gebildete 1,3-Dioxan-Ring nahezu einen idealen Sessel bilden kann¹¹⁾. Somit besitzt Gymnemagenin Hydroxygruppen in Stellungen 16β und 22α . Das Vorhandensein einer primären Hydroxygruppe in der 28-Stellung wurde schon früher wahrscheinlich gemacht [2]. Die chem. Verschiebung des Protons α zur Acetoxygruppe und neben einer CH_2 -Gruppe (5,89 ppm bei Hexa-O-acetyl-gymnemagenin, 5,86 ppm bei **11** und 5,79 ppm bei **15**) passt, wie schon in der Arbeit über Gymnestrogenin (**9**) [2] erwähnt, am besten für das 16α -Proton, womit die 1,2-Glykolgruppe in der Stellung $21\beta, 22\alpha$ liegen muss und daher Gymnemagenin die Formel **5** zukommt. Obwohl ein guter Teil des Strukturvorschlages auf der Interpreta-

¹⁰⁾ Unter der Annahme, dass die Ringe D und E in der Sesselform vorliegen.

¹¹⁾ Im Widerspruch dazu soll Chichipegenin (Hydroxygruppen in $3\beta, 16\beta, 22\alpha$ und 28) kein Isopropylidenderivat bilden [16].

tion von NMR.-Daten beruht, glauben wir, dass Formel **5** für Gymnemagenin gut begründet ist.

Nach Abschluss unserer Arbeiten teilten uns Dr. J. E. SINSHEIMER und Herr G. SUBBA RAO, University of Michigan, Ann Arbor, mit, dass sie auf Grund von Stu-

Vermutliche Zuordnung der Protonenresonanzsignale bei tiefem Feld von einigen O-Acetyl-O-isopropyliden-Derivaten von Gymnemagenin¹²⁾

| | 3 α -H | 23-H | 23-H | 21 α -H | 22 β -H | 16 α -H | 28-H | 28-H | 12-H |
|--|---------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|---------------|---------------------|---------------|---------------|------------------------------|
| Hexa-O-acetyl-gymnemagenin (10; 6) (zum Vergleich) [4] | 4,74 q | 3,68 d | 3,84 d | 5,13 d | 5,41 d | 5,89 q | 3,88 d | 4,24 d | ca. 5,37 ¹³⁾ |
| 11 [4] | 3,45 ¹³⁾ | ca. 3,45 ¹³⁾ | ca. 3,45 ¹³⁾ | 5,10 d (11) | 5,37 d (11) | 5,86 q (11; 6) | 3,86 d (11) | 4,22 d | ca. 5,35 ¹³⁾ (11) |
| 13 (vgl. Fig. 1) | 3,49 ¹³⁾ | 3,43 d (10) | 3,55 d (10) | 5,39 d (11) | 4,14 d (11) | 4,51 ¹³⁾ | 4,14 d (11) | 4,45 d (11) | 5,31 ¹³⁾ (11) |
| 15 (vgl. Fig. 2) | 3,49 ¹³⁾ | 3,43 d (10) | 3,54 d (10) | 3,62 d (10) | 3,77 d (10) | 5,79 q (12; 5) | 4,29 s | 4,29 s | 5,33 t |

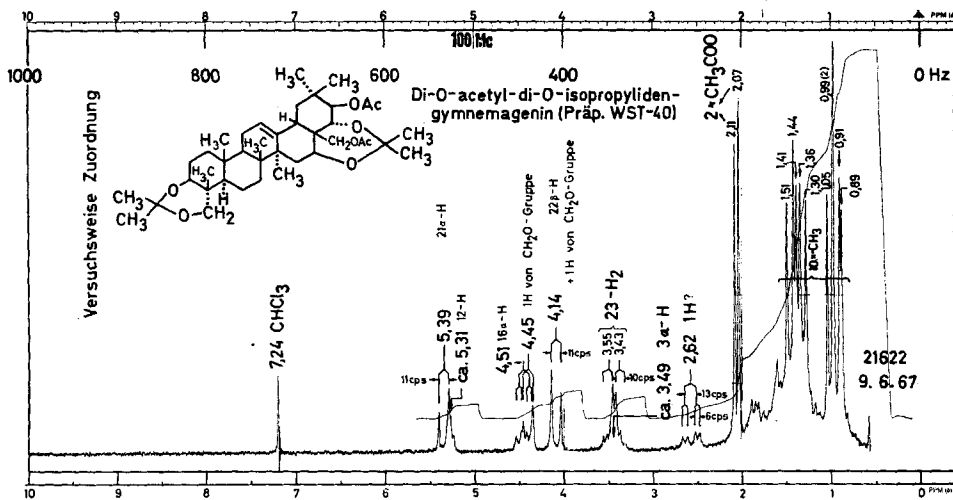


Fig. 1. Protonenresonanzspektrum von **21** β , **28**-Di-O-acetyl-**3** β , **23**; **16** β , **22** α -di-O-isopropyliden-gymnemagenin (**13**)

(Präp. WST 40), $C_{40}H_{62}O_8$, Smp. 198–200¹²⁾

¹²⁾ In $CDCl_3$ bei 100 MHz aufgenommen. Chem. Verschiebung in ppm in δ -Werten mit Tetramethylsilan als internem Standard. In Klammern sind die Kopplungskonstanten (in Hz) angegeben. s = Singlett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett. Wir danken Herrn Dr. F. STUBER und Herrn A. BORER, Physiklabor der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT Basel, bestens für die Aufnahme der Spektren sowie für wertvolle Diskussionsbeiträge. Aufnahmebedingungen: VARIAN-Spektrograph HA-100, $t = 35^\circ$.

¹³⁾ Signallage und Aufspaltung nicht genau feststellbar, da durch andere Signale überlagert.

dien eines andern Isopropylidenderivates zum gleichen Strukturvorschlag für Gymnemagenin gelangt sind¹⁴).

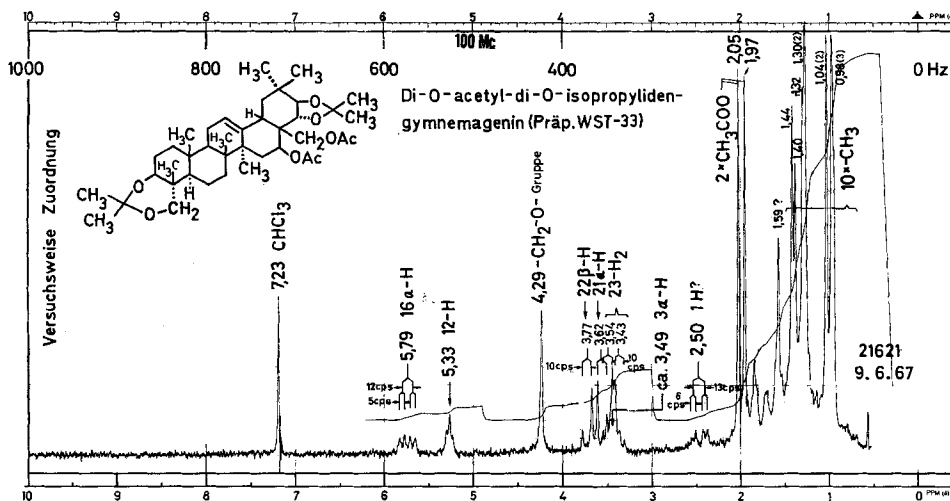


Fig. 2. Protonenresonanzspektrum von $16\beta, 28\text{-Di-O-acetyl-}3\beta, 23; 21\beta, 22\alpha\text{-di-O-isopropyliden-gymnemagenin (15)}$

(Präp. WST 33), $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{O}_8$, Smp. $242\text{--}245^\circ$ ¹²)

Herrn Professor Dr. T. REICHSTEIN möchte ich für sein Interesse und seine Hilfsbereitschaft bestens danken. Ferner danke ich dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

Experimentelles. – *Allgemeine Angaben.* Abkürzungen: Ac_2O = Essigsäureanhydrid, Ae = Diäthyläther, Alk = Äthanol, Be = Benzol, Chf = Chloroform, DC = Dünnschichtchromatogramm, Diox = Dioxan, Fr = Fraktion (-en), Me = Methanol, Pn = Pentan, Py = Pyridin. – Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis $200^\circ \pm 2^\circ$, darüber $\pm 3^\circ$. – Die Substanzen für Spektren und Drehungen wurden zuvor jeweils 1 Std. bei 60° und 0,01 Torr, für Analysen 10 Std. bei 80° und 0,01 Torr getrocknet. – Die Drehungen wurden auf einem PERKIN-ELMER-Polarimeter (Modell 141) bestimmt. – Zur Chromatographie wurde Kieselgel MERCK, 0,05–0,20 mm, verwendet.

Isopropylidenderivate von Gymnemagenin. In verschiedenen Ansätzen wurde Gymnemagenin (100 mg) mit Aceton (100 ml) und wasserfreiem CuSO_4 (500 mg) geschüttelt und die Reaktion im DC. verfolgt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der erhaltene Rückstand chromatographiert. Eluieren mit Chf gab **14** (Präp. WST 23), mit Chf + 1% Me **12** (Präp. WST 25) und mit Chf + 5% Me **10** (Präp. WST 21).

16β, 21β, 22α, 28-Tetra-O-acetyl-3β, 23-O-isopropyliden-gymnemagenin (11) (Präp. WST 32) [4]. $[\alpha]_D^{24} = +24,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,27$ in Chf⁹).

$\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{O}_{10}$ (715,05) Ber. CH_3CO 24,08% Gef. CH_3CO 23,78%⁹)

3β, 23; 16β, 22α-Di-O-isopropyliden-gymnemagenin (12) (Präp. WST 25). Aus Chf-Me-Ae sehr feine kurze Nadeln, Smp. $305\text{--}307^\circ$, $[\alpha]_D^{27} = +20,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,5$ in Chf).

$\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{O}_6$ (586,82) Ber. C 73,68 H 9,96% Gef. C 73,50 H 10,03%

¹⁴) Wir danken Herrn Dr. J. E. SINSHEIMER und Herrn G. SUBBA RAO, College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor, bestens für die Mitteilung ihrer Resultate vor deren Veröffentlichung.

21 β , 28-Di-O-acetyl-3 β , 23; 16 β , 22 α -di-O-isopropyliden-gymnemagenin (**13**) (Präp. WST 40). 65 mg **12** wurden in 1 ml Py gelöst und nach Zugabe von 0,8 ml Ac₂O bei 35° 3 Tage stehengelassen. Das überschüssige Ac₂O wurde mit Me zersetzt und die Lösung zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Chf aufgenommen, durch wenig SiO₂ filtriert und zur Trockne eingedampft (79 mg). Aus Me 61 mg Prismen, Smp. 196–198°. Umkristallisation aus Me gab 55 mg Prismen, Smp. 198–200°; weitere Umkristallisation aus Pn gab 44 mg Drusen, Smp. 254–259°, $[\alpha]_D^{25} = +33,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,69$ in Chf). NMR.-Spektrum siehe Fig. 1.

C₄₀H₆₂O₈ (670,90) Ber. C 71,61 H 9,31% Gef. C 71,77 H 9,51%

3 β , 23; 21 β , 22 α -Di-O-isopropyliden-gymnemagenin (**14**) (Präp. WST 23) [4]. $[\alpha]_D^{25} = +32,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,09$ in Chf).

C₃₆H₅₈O₈ (586,22) Ber. C 73,68 H 9,96% Gef. C 73,85 H 10,06%

16 β , 28-Di-O-acetyl-3 β , 23; 21 β , 22 α -di-O-isopropyliden-gymnemagenin (**15**) (Präp. WST 33). 38 mg **14** wurden mit 0,7 ml Py und 0,56 ml Ac₂O versetzt und 12 Tage bei 35° stehengelassen, wobei die Reaktion im DC. verfolgt wurde. Übliche Aufarbeitung (vgl. bei **13**) gab 47 mg Rohprodukt. Aus Pn nach Umkristallisation 18 mg Drusen, Smp. 242–245°, $[\alpha]_D^{24} = +48,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,92$ in Chf). NMR.-Spektrum siehe Fig. 2.

C₄₀H₆₂O₈ (670,90) Ber. C 71,61 H 9,31% Gef. C 71,53 H 9,26%¹⁵⁾

Die früher unbefriedigende Acetylbestimmung von Hexa-O-acetylgymnemagenin [4] veranlasste uns zu einer Wiederholung.

C₄₂H₆₂O₁₂ (759,08) Ber. CH₃CO 34,01% Gef. CH₃CO 33,80%

Die Mikroanalysen sowie die Acetylbestimmungen wurden durch Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor unseres Institutes ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. STÖCKEL & T. REICHSTEIN, *Sci. Pharm.* **37**, (1969), im Druck.
- [2] W. STÖCKLIN, *Helv.* **51**, 1235 (1968).
- [3] W. STÖCKLIN, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **50**, 474 (1967).
- [4] W. STÖCKLIN, *Helv.* **50**, 491 (1967).
- [5] J. O. KNIGHT & D. E. WHITE, *Tetrahedron Letters* **1967**, 100; frühere Literatur siehe daselbst.
- [6] S. G. ERRINGTON, D. E. WHITE & M. W. FULLER, *Tetrahedron Letters* **1967**, 1289.
- [7] R. KUHN & I. LÖW, *Liebigs Ann. Chem.* **669**, 183 (1963).
- [8] I. YOSIOKA, T. NISHIMURA, A. MATSUDA & K. IMAI, *Tetrahedron Letters* **1967**, 637; T. NAKANO, M. HASEGAWA & J. B. THOMPSON, *Tetrahedron Letters* **1967**, 1675.
- [9] I. YOSIOKA, T. NISHIMURA, A. MATSUDA & I. KITAGAWA, *Tetrahedron Letters* **1966**, 5979.
- [10] L. RAMACHANDRA ROW & C. S. PRAKASA SASTRY, *Indian J. Chemistry* **1**, 322 (1963); *Chem. Abstr.* **59**, 14031 (1963); C. S. PRAKASA SASTRY & L. RAMACHANDRA ROW, *Tetrahedron* **23**, 3837 (1967).
- [11] A. K. BARUA, P. C. MAITI & S. K. CHAKRABORTI, *J. pharmaceut. Sci.* **50**, 937 (1961); *Chem. Abstr.* **56**, 7423 (1961).
- [12] A. K. BARUA, S. P. DUTTA & D. C. DAS, *Tetrahedron* **24**, 1113 (1968).
- [13] W. HOPPE, A. GIEREN, N. BRODHERR, R. TSCHESCHE & G. WULFF, *Angew. Chem.* **80**, 563 (1968).
- [14] R. KUHN & I. LÖW, *Tetrahedron* **22**, 1899 (1966); I. YOSIOKA, T. NISHIMURA, A. MATSUDA & I. KITAGAWA, *Tetrahedron Letters* **1966**, 5973.
- [15] L. CANONICA, M. FERRARI, G. JOMMI, U. M. PAGNONI, F. PELLIZONI, B. M. RANZI, S. MARONI, G. NENCINI & T. SALVATORI, *Gazz. chim. ital.* **97**, 1032 (1967).
- [16] A. SANDOVAL, A. MANJARREZ, P. R. LEEMING, G. H. THOMAS & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4468 (1957).

¹⁵⁾ Ultramikroanalyse, ausgeführt mit ca. 0,8 mg Substanz unter der Leitung von Herrn Dr. H. WAGNER im Mikroanalytischen Laboratorium der Fa. J. R. GEIGY A. G., Basel, auf einem PERKIN-ELMER-Elemental-Analyser, Modell 240, wofür auch hier bestens gedankt sei.