

EIN NEUES C₂₈-STEROIDLACTON VOM WITHAFERIN-TYP AUS
DUNALIA AUSTRALIS (GRISEB.) SLEUM.

G. Adam

Institut für Biochemie der Pflanzen der Deutschen Akademie der
Wissenschaften zu Berlin, Halle, Deutsche Demokratische Republik
und

M. Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Schweiz

(Received in Germany 9 February 1971; received in UK for publication 24 March 1971)

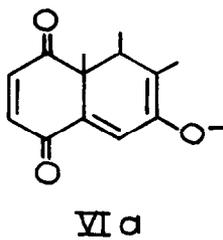
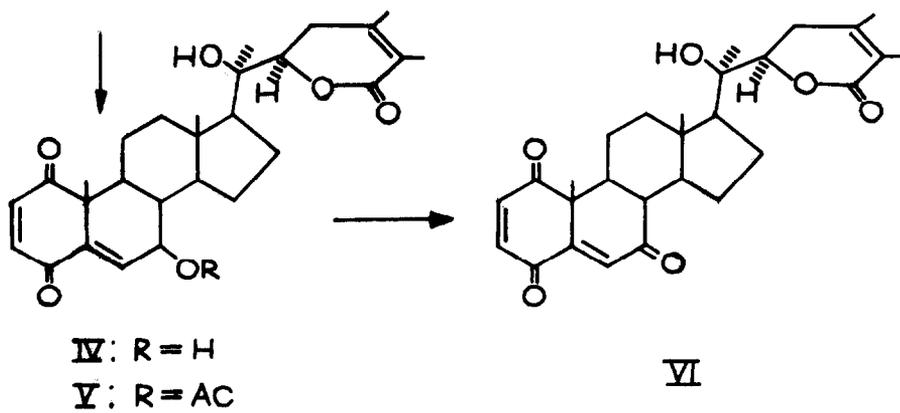
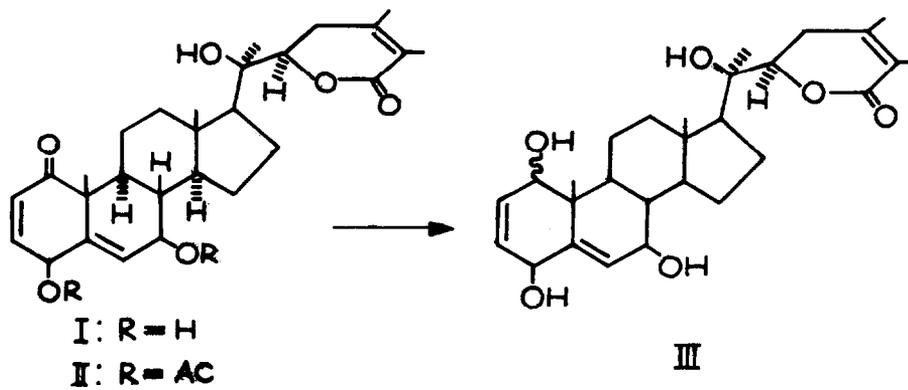
Aus der in Süd- und Mittelamerika heimischen Solanaceae Dunalia australis (Griseb.) Sleum. (Herkunft Marburg) isolierten wir ein neues C₂₈-Steroidlacton vom Withanolid-Typ (1) (2), für das aufgrund der nachfolgenden physikalischen und chemischen Befunde Struktur I vorgeschlagen wird.

Die durch Methanolextraktion der Sprosse, Ausschütteln des mit Wasser versetzten Konzentrates mit Benzol/Äther 1/1 v/v und Al₂O₃-Chromatographie bei Elution mit Chloroform/Methanol 19/1 erhaltene Dragendorff-positive Verbindung kristallisiert aus Aceton/Wasser (Nadeln), Smp. 173-5° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = + 118^\circ$ (c = 0,465; CHCl₃), M⁺ = 470 (C₂₈H₃₈O₆) Analyse ber. für C₂₈H₃₈O₆ · 1/2 H₂O : 70.20% C, 8.21% H; gef. 70.48% C, 8.49% H; IR.(CHCl₃) : 1135, 1610, 1685, 1702 (α,β-unges.δ-Lacton), 3430, 3600 (OH); UV.(CH₃OH) : λ_{max} (ε) 211 (16400), 338 nm (100) (α,β-unges. Lacton bzw. Keton). Intensive Signale im Massenspektrum bei m/e 327 (17%, C₂₁H₂₇O₃), 169 (20%, C₉H₁₃O₃), 126 (100%, C₇H₁₀O₂), 125 (33%), entstanden durch Bruch der C(17)-C(20)- bzw. C(20)-C(22)-Bindung, geben Einblick in die Verteilung der O-Atome und die C=C - Bindungen beider Moleküle in I. Im Ion der Masse 327 wurde noch zusätzlich 1 H₂O abgespalten. Das 100-MHz-NMR.-Spektrum zeigt fünf 3-Protonensingulets bei δ^{CDC13}_{TMS} 0.91 (18-H₃),

1.28 (21-H₃), 1.44 (19-H₃), 1.87 und 1.93 ppm (27- bzw. 28-Allyl-H₃), deren Lage mit entsprechenden Signalen bei Withanolid D aus Withania somnifera Dun. mit analoger 17 β -Seitenkette (3) übereinstimmt. Im Gegensatz zu 20-unsubstituierten Withanoliden (1) erscheint das 22-H nicht als doppeltes Triplett, sondern als doppeltes Dublett bei 4.22 ppm ($J = 12.5$ bzw. 4 Hz), was ebenfalls auf eine 20-OH - Gruppe hinweist. Von den drei im Kerngerüst befindlichen O-Atomen können zwei der nur im Ring A möglichen und auch für andere Withanolide (1) (3) nachgewiesenen 4 β -Hydroxy Δ^2 -1-oxo-Gruppierung zugeordnet werden, wie durch Lage und Kopplungsmuster entsprechender NMR.-Signale bei 6.76 (dd, $J = 10$ bzw. 4 Hz, 3-H), 5.92 (d, $J = 10$ Hz, 2-H) und 4.62 (d, $J = 4$ Hz, 4-H) bewiesen wird. Der Dublettcharakter des letzteren Signals zeigt, dass die zweite noch im Steroidkern befindliche und durch ein Vinylprotonensignal bei 5.78 ppm (d, $J=1.5$ Hz) angezeigte Doppelbindung Δ^5 -Position einnimmt; das Signal des allylischen 7-Protons erscheint bei 3.85 ppm (d mit Feinstruktur, $J = 6$ Hz). Acetylierung von I mit Acetanhydrid/Pyridin (16 Std./20°) ergibt die Diacetylverbindung II ($M^+ = 554$), Smp. 217-9°, $[\alpha]_D^{20} = + 189^\circ$ ($c = 0,465$); IR.(Nujol) : 1142 (Lacton), 1250 (O-Acetyl), 1686, 1698, 1724, 1746 (C=O), 3480 cm^{-1} (tert. OH); UV.: 211 (17300), 343 nm (70). Wie für die Acetylierung zweier sekundärer Hydroxylgruppen zu erwarten, treten die NMR.-Signale der entsprechenden geminalen 4 α - und 7 α -Protonen im Vergleich zu I nach tieferem Feld verschoben bei 5.74 (d, $J = 4$ Hz) bzw. 5.05 ppm (d mit Feinstruktur, $J = 6$ Hz) auf. Reduktion von I mit NaBH₄/Methanol liefert nach Al₂O₃-Chromatographie als Hauptprodukt ein D-hydroderivat III, Smp. 165-7°, $[\alpha]_D^{17} = + 42^\circ$ ($c = 0,360$), mit IR.-Maxima bei 1138 (Lacton), 1692 (C=O) und 3370 cm^{-1} (OH). Selektive Allyloxydation (MnO₂ in Chloroform, 18 Std.) ergibt das gelbe Diendion IV ($M^+ = 468$), Smp. 251-3° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = + 114^\circ$ ($c = 0,319$); IR.(Chloroform) : 1132 (Lacton), 1610, 1642 (konj. Keton), 1700 (C=O), 3597 cm^{-1} (OH); UV.: 227 (20300), 279 (2200), 362 nm (225). Massenspektrum : m/e 468 (0,3%), 325 (9), 169 (19), 126 (100), 125 (19). Im NMR.-Spektrum von IV tritt ein 2-Protonensingulett bei 6.69 ppm auf, das den jetzt äquivalenten Protonen an C-2 und 3 zugeordnet werden kann. Weitere Signale liegen bei 6.60 (d, $J = 2$ Hz, 6-H), 4.22 (dd, $J = 12$ bzw. 4 Hz, 22-H) und 3.97 ppm (dd, $J = 8$ bzw. 2 Hz, 7-H). Acetylierung von IV liefert das

Monoacetat V, Smp. 203-5°, $[\alpha]_D^{17} = +138^\circ$ ($c = 0,386$); IR.: 1132 (Lacton), 1234 (O-Acetyl), 1608, 1643 (konj. Keton), 1700 (C=O), 3500 cm^{-1} (OH); UV.: 222 (20300), 278 (2500), 360 nm (250). Der für IV \rightarrow V berechnete $\Delta[M]_D$ -Wert von +170° ist beweisend für die β -Konfiguration der 7-Hydroxy-Gruppe (Literaturinkrement +263° (5)). Längere MnO_2 -Oxydation (85 Std.) führt quantitativ zum ebenfalls gelben Dientrion VI ($M^- = 466$), Smp. 260-2° (Zers.). $[\alpha]_D^{17} = +98^\circ$ ($c = 0,397$); IR.: 1135 (Lacton), 1612, 1623, 1700 (C=O), 3596 cm^{-1} (OH); UV.: 224 (21000), 278 (3670), 360 nm (310). Übereinstimmend mit Struktur VI zeigt das NMR.-Spektrum im Vergleich zu IV im funktionellen Bereich nur noch Signale bei 6.84 (s, 2- und 3-H), 6.46 (s, 6-H) und 4.22 (dd, $J = 12.5$ bzw. 4.5 Hz, 22-H) neben Methylsingulets bei 0.92 (18- H_3), 1.31 (21- H_3), 1.57 (19- H_3), 1.89 und 1.95 ppm (27- und 28- H_3). Im Gegensatz zu IV erleidet VI mit Alkali leicht und reversibel Enolisierung zum roten konjugierten Enolat VIa [UV. (0,1-proz. methanol.KOH) : 229 (20300), 288 (4450), 382 (1040), 512 nm (1730)], was einen weiteren Beweis für die Substituentenanordnung in den Ringen A/B darstellt.

Die Raumstruktur von I an C-20 folgt aus NMR.-Befunden : Im Vergleich zu Withaferin (1) mit durch Röntgenstrukturanalyse (6) und Abbau (7) gesicherter $20\beta_F$ -Konfiguration (5) weist das Signal der 21-Methyl-Gruppe von I die gleiche chemische Verschiebung von Δ ppm +0,30 auf, wie sie auch beim Übergang von Cholesterin zu $20\alpha_F$ -Hydroxy-cholesterin beobachtet wird (8). Das Lacton besitzt somit ebenfalls - wie Withanolid D (3)- $20\alpha_F$ (= 20R)-Konfiguration. Die noch offen bleibende Stereochemie an C-22 folgt aus dem positiven Cottoneffekt von I um 254 nm ($a = +13$, in Methanol), der auf eine Vorhande des α, β -ungesättigten Lactonchromophors zurückzuführen ist und 22R-Konfiguration anzeigt (9). Bei dem neuen Steroidlacton I handelt es sich somit um (20R:22R)- $4\beta, 7\beta, 20$ -Trihydroxy-1-oxo-witha-2.5.24-trienolid (10).



Literatur

- (1) Vgl. D. Lavie, E. Glotter und Y. Shvo, J.chem.Soc. 1965, 7517, J.org. Chemistry 30, 1774 (1965); A. Abraham, I. Kirson, E. Glotter und D. Lavie, Phytochemistry 7, 957 (1965); S.M. Kupchan, R.W. Doskotch, P. Bollinger, A.T. McPhail, G.A. Sim und J.A.S. Renauld, J.Amer.chem. Soc. 87, 5805 (1965); S.M. Kupchan, W.E. Anderson, P. Bollinger, R.W. Doskotch, R.M. Smith, J.A.S. Renauld, H.K. Schnoes, A.L. Burlingame und D.H. Smith, J.org.Chemistry 34, 3858 (1969); R. Tschesche, H. Schwang, H.-W. Fehlhaber und G. Snatzke, Tetrahedron 22, 1129 (1966); R. Tschesche, H. Schwang und G. Legler, ibid. 22, 1121 (1966); R. Tschesche, M. Baumgarth und P. Wetzler, ibid. 24, 5169 (1968).
- (2) Zur systematischen Nomenklatur der Withanolide vgl. E. Glotter, R. Waitman und D. Lavie, J.chem.Soc. (C) 1966, 1765.
- (3) D. Lavie, I. Kirson und E. Glotter, Israel.J.Chemistry 6, 671 (1968).
- (4) Vgl. N.S. Bhacca und D.H. Williams, Applications of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry, Holdon-Day, Inc., San Francisco - London - Amsterdam 1964, S. 77.
- (5) Vgl. L.F. Fieser und M. Fieser, Steroide, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961, S. 175.
- (6) A.T. McPhail und G.A. Sim, J.chem.Soc. (B) 1968, 962.
- (7) D. Lavie, S. Greenfield und E. Glotter, J.chem.Soc. (C) 1966, 1753
- (8) A. Mijares, D.I. Cargill, J.A. Glasel und S. Liebermann, J.org.Chemistry 32, 810 (1967).

- (9) D. Lavie, I. Kirson, E. Glotter und G. Snatzke, Tetrahedron 26, 2221 (1970); vgl. G. Snatzke, Angew.Chem.Internat.Ed. 7, 14 (1968).
- (10) Nach Abschluss dieser Untersuchungen erschien eine Arbeit von I. Kirson et al. (Tetrahedron 26, 5063 (1970)), in der eine unabhängige, zum gleichen Ergebnis führende Strukturaufklärung dieser Verbindung beschrieben wird.