

EINE NEUUNTERSUCHUNG DER INHALTSSTOFFE VON SIEGESBECKIA PUBESCENS MAKINO

Takao Murakami, Takayuki Isa und Toshiko Satake

Pharmazeutisches Institut der Naturwissenschaftlichen Universität Tokyo

(Tokyo Rika Daigaku)

Shinjuku-Ku, Tokyo, 162, Japan

(Received in Germany 24 September 1973; received in UK for publication 30 October 1973)

Die oberirdischen Teile von Siegesbeckia pubescens Makino (Fam. Compositae) werden in der japanischen Volksmedizin "Kiren" genannt und gegen Gliederlähmung angewandt. Nach Untersuchungen von Canonica und Mitarb.¹⁾ enthält die Pflanze 16 β -(-)-Kauran-16,17-diol-19-säure(I)²⁾ und ein (-)-Pimaran-Derivat, dem sie die Strukturformel(II) zuwies. Über die absolute Konfiguration von (II) konnten keine eindeutige Aussagen gemacht werden und offen bleibt ferner die Ermittlung der Anordnung der O-Funktionen. Bei der Behandlung von (II) mit Aceton und wasserfreiem CuSO₄ liess sich nur das Monoacetonid(XIV) erhalten. Würden die O-Funktionen an C-6 β ,15,16 und 18 stehen, müsste dabei ein Diacetonid entstehen. Deswegen wurden die Diterpen-Komponenten derselben Pflanze erneut untersucht.

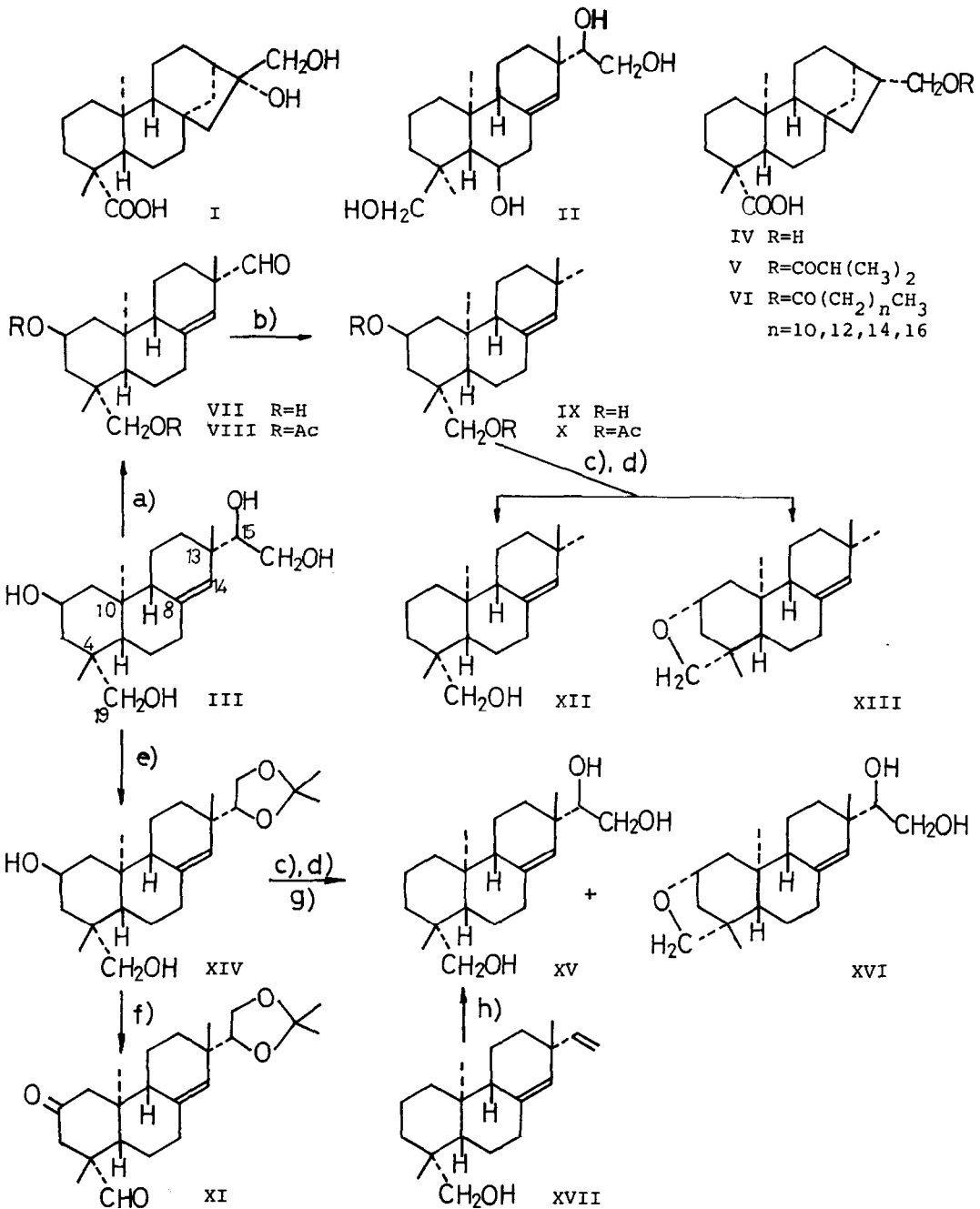
Bei der Neuisolierung erhielten wir in 0.5 % Ausbeute ein (-)-Pimaran-Derivat, das mit demjenigen von Canonica und Mitarb. identisch sein dürfte und das wir im folgenden als Kirenol bezeichnen. Ausserdem wurden fünf weitere (-)-Kauran-Derivate isoliert, von denen zunächst eins als 16 α -(-)-Kauran-17-ol-19-säure(IV)²⁾ charakterisiert werden konnte. Die vier anderen Verbindungen, die wir als Substanz A, B, C und D bezeichnen, sind bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Kirenol(III), C₂₀H₃₄O₄, wurde als farblose Nadeln vom Schmp.190-192° sowie $[\alpha]_D^{20}$ -10.0° (c=0.20, Äthanol) erhalten. Bei der Oxydation mit HIO₄ lieferte (III) einen Aldehyd(VII)¹⁾, C₁₉H₃₀O₃ vom Schmp.130-133°, der bei der anschliessenden Huang-Minlon-Reduktion ein Diol(IX), C₁₉H₃₂O₂ vom Schmp.181-184° ergab. Acetylierung von (VII) und (IX) führte zu den öligen Diacetaten (VIII) bzw. (X). Die

NMR-Spektren (CDCl_3) der beiden Acetate zeigen u.a. das Signal des Hydroxymethinprotons bei 4.90 ppm als Tripletts eines Tripletts ($J_{\text{ax-ax}}=11.3$ Hz und $J_{\text{ax-äq}}=3.8$ Hz). Dies lässt bei Kirenol auf die C-2-äquatoriale und damit β -ständige sekundäre Hydroxylgruppe schliessen.³⁾ Würde die sekundäre Hydroxylgruppe an C-6 β stehen, müsste das entsprechende Signal als Dubletts eines Tripletts erscheinen.⁴⁾ Ein AB-Quartett (3.90 d, 4.10 d; $J=11.3$ Hz) in den beiden Spektren deutet auf eine axiale und somit α -Konfiguration der quartären CH_2OH -Gruppe hin.⁵⁾ Im NMR-Spektrum des Ketoaldehyds (XI, ölige Substanz, instabil), der durch Oxydation von (XIV) mit dem Chromtrioxyd-Pyridin-Komplex hergestellt wurde, erscheint u.a. das Signal des Aldehyd-Protons bei 9.72 ppm als etwas verbreitertes Singulett, was die axiale Stellung der Aldehyd-Gruppe d.h. der quartären CH_2OH -Gruppe in (III) bestätigt.⁶⁾ Ein Quartett bei 2.82-2.97 ppm (1 H, $J=13.8$ Hz und 2.5 Hz) entspricht dem Proton des A-Teils eines AB-Systems und dürfte einem C $_3$ -äquatorialen Proton zuzuordnen sein. Die Aufspaltung dieses Signals in ein Quartett wird durch die long-range-Kopplung (W-Anordnung) des 3α -H mit dem 1α -H verursacht und weist auf die C-2-Stellung der Keton-Gruppe hin. Ein Ditosylat von (IX), Schmp. 47-50°, gab mit LiAlH_4 in Dioxan ein Monool (XII), Schmp. 46-48° und einen Ringäther, Schmp. 58-59°, dessen NMR-Daten nur mit der Struktur und Konfiguration (XIII) vereinbar sind.⁷⁾ (siehe Tabelle I) Ein AB-Quartett (3.42 d, 3.82 d; $J=11.3$ Hz) im NMR-Spektrum des Monools (XII) spricht wiederum für die axiale CH_2OH -Gruppe an C-4. LiAlH_4 -Reduktion vom Isopropyliden-kirenol-ditosylat, Schmp. 57° und anschließende Behandlung mit 1% H_2SO_4 lieferte einen Ringäther, Schmp. 162-164° (XVI) sowie ein Triol, Schmp. 194-197° (XV), das in jeder Hinsicht (Schmp., $[\alpha]_D^{20}$, IR- und NMR-Spektren) mit dem aus (-)-Pimar-8(14),15-dien-19-ol (XVII)⁸⁾ hergestellten (-)-Pimar-8(14)-en-15,16,19-triol⁹⁾ identisch war.

Kirenol muss daher das (-)-Pimar-8(14)-en-2 β ,15,16,19-tetraol (III) sein.

Substanz A (V), $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4$ (M^+ 390), wurde als farblose Nadeln vom Schmp. 174-177° sowie $[\alpha]_D^{20} -80.0^\circ$ ($c=0.25$, CHCl_3) erhalten. Bei der alkalischen Hydrolyse ergab Substanz A die Diterpensäure (IV). Demnach handelt es sich bei Substanz A um einen Ester von (IV). Das NMR-Spektrum von (V) lässt vermuten, dass ein Isobuttersäureester vorliegt. Diese Annahme lässt sich durch Synthese bestätigen. Der ausgehend von (IV), synthetisierte Ester ist identisch mit Substanz A.



Substanz B(VI) wurde über einen Methylester vom Schmp.57-61° gereinigt. Sie lieferte bei der alkalischen Hydrolyse wiederum (IV) und die Fettsäuren(Laurin-, Myristin-, Palmitin- und Stearinsäure). Demnach handelt es sich bei Substanz B um ein Gemisch verschiedener Ester von (IV).

Untersuchungen über die weiteren (-)-Kauran-Derivate sind im Gange.

Tabelle I. Zuordnung der NMR-Signale^{a)} (in CDCl₃, δ-Werte, J in Hz)

Verb.	C ₍₄₎ -CH ₃	C ₍₁₀₎ -CH ₃	C ₍₁₃₎ -CH ₃	C ₍₁₉₎ -H ₂	C ₍₂₎ -H	C ₍₁₄₎ -H
III	1.00 s	0.90 s	0.94 s	3.93 d 4.14 d (J=11.3)	4.91 ^{b)}	5.14
VII	1.03 s	0.69 s	1.01 s	3.33 d 3.71 d (J=11.3)	3.78 m	5.25
VIII	1.24 s	0.85 s	1.00 s	3.90 d 4.10 d (J=11.3)	4.98 tt (J=11.3, 3.8)	5.25
IX	1.26 s	0.89 s	0.95 s	3.66 d 4.07 d (J=11.3)	4.25 tt (J=11.3, 3.8)	5.28
X	1.00 s	0.91 s	0.91 s	3.88 d 4.11 d (J=11.3)	4.80 tt (J=11.3, 3.8)	5.18
XI	1.23 s	0.66 s	0.90 s			5.23
XII	0.99 s	0.74 s	0.93 s	3.42 d 3.82 d (J=11.3)		5.17
XIII	1.04 s	0.91 s	0.93 s	3.25 d 3.93 d (J=8.50)	4.43 qui (J=5.0)	5.20
XV	1.19 s	0.71 s	1.16 s	3.59 d 4.01 d (J=11.3)		5.41
XVI	0.99 s	0.86 s	0.95 s	3.23 d 3.90 d (J=8.5)	4.42 qui (J=5.0)	5.11

a) s=Singulett, d=Dublett, tt=Tripletts eines Tripletts, m=Multipletts, qui=Quintett

b) Signal teilweise verdeckt durch C-15,16-Protonen

Danksagung: Wir haben zu danken: Herrn Prof. P.R. Jefferies für die freundliche Überlassung von 16β-(-)-Kauran-16,17-diol-19-säure und 16α-(-)-Kauran-17-ol-19-säure, ebenso Herrn Dr. S. Mihashi für (-)-Pimar-8(14),15-dien-19-ol.

Literatur:

- 1) L. Canonica, B. Rindone, C. Scolastico, K. D. Han und J. H. Kim, Tetrahedron Letters, 4801 (1969)
- 2) P. R. Jefferies und T. G. Payne, Aust. J. Chem., **18**, 1441 (1965)
- 3) F. Piozzi, A. Quilico, R. Mondelli, T. Ajello, V. Sprio und A. Malera, Tetrahedron, Suppl. 8, Part II, 515 (1966)
- 4) C. M. Chen und T. Murakami, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **21**, 455 (1973)
- 5) A. Gaudemer, J. Polonsky und E. Wenkert, Bull. soc. chim. Fr., 407 (1964)
- 6) M. Fertizon, G. Moreau und N. Moreau, Bull. soc. chim. Fr., 3295 (1968)
- 7) R. C. Cookson, T. A. Crabb, J. J. Frankel und J. Hudec, Tetrahedron, Suppl. 7, 355 (1966); E. L. Ghisalberti, P. R. Jefferies und E. J. Middleton, Aust. J. Chem., **22**, 455 (1969)
- 8) S. Shibata, S. Mihashi und O. Tanaka, Tetrahedron Letters, 5241 (1967)
- 9) J. R. Hanson und A. F. White, Phytochemistry, **9**, 1359 (1970)