

DIE STRUKTUR VON CASSININ, EINEM NEUEN SESQUITERPENALKALOID AUS CASSINE
MATABELICA, LOES.

Hildebert Wagner und Reimar Brüning^{*)}

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München

und

Hermann Lotter und Alwyn Jones

Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried bei München

(Received in Germany 2 November 1976; received in UK for publication 18 November 1976)

Aus der Wurzelrinde von Cassine matabelica LOES. (Celastraceae) wurde nach Entfernung der Farbstoffe und Natriumcarbonatzusatz durch Extraktion mit Hexan/Äther und Mehrfachchromatographie an Kieselgel ein neues Esteralkaloid (Cassinin) vom Smp. = 295-298^o und der Summenformel $C_{44}H_{51}NO_{17}$ (M^+ 865, 2992) isoliert, dem nach dem NMR- und Massen-Spektrum ein Sesquiterpengrundgerüst vom Dihydro- β -agarofuran-Typ¹⁾ zu Grunde liegen musste. Die MS-Fragmentierung des Grundgerüsts weicht von dem in dieser Stoffklasse üblichen Schema ab²⁾. Die Veresterung des Grundalkohols mit aromatischen und aliphatischen Säuren ergab sich aus der großen Ähnlichkeit des UV- und IR-Spektrums mit denen bekannter Polyesteralkaloide der Celastraceen-Familie vom Typ des Evonins³⁾ und Wilfordins⁴⁾. Nach partieller Verseifung und GC der Säuremethylester konnten Essigsäure und Benzoesäure identifiziert werden. Das ¹³C-NMR-Spektrum von Cassinin zeigt 5 Acetylgruppen (CH_3 - bei 20.1 - 20.9, C = O bei 168.7 - 169.8 ppm), 1 Benzoyl-Gruppe (off res.: dd bei 128.7 und 129.8 ppm, d bei 133.6 und s bei 129.3 ppm, C = O bei 162.5 ppm) sowie Signale, die sich einem in 2-Stellung substituierten Nicotinoylrest zuordnen ließen (off res.: 120.2 ppm, d; 128.8 ppm, s; 136.4 ppm, d; 151.3 ppm, d; 164.9 ppm, s; C = O bei 168.4 ppm). Eine zusätzliche Carbonylgruppe trat bei 171.5 ppm auf. Das Vorliegen von 8 Estergruppen wurde durch die Signale von 8 Alkohol-Kohlenstoffen bestätigt. Davon müssen zwei primären und sechs sekundären Charakter besitzen (59.9 - 71.9 ppm, off-Res.). Die richtige Anordnung der OH-Gruppen am tricyclischen Grundgerüst von Cassinin ergibt sich aus einem Vergleich seines ¹³C-NMR-Spektrums^{**)} mit denen der kürzlich aufgeklärten Polyesteralkaloide aus Catha edulis⁵⁾ und der Polyester aus Euonymus europaea⁶⁾⁷⁾. Die Werte für C-5, C-7, C-10, C-11 und C-15 (C-7: 49.9 ppm, d; C-10: 50.4 ppm, s; C-15: 59.9 ppm, t; C-11: 82.4, s; C-5: 91.0, s) differieren von diesen zum Teil nur um 0.2 ppm. Das ¹H-NMR-Spektrum^{**)} zeigt Resonanzsignale von 51 Protonen und besitzt große Ähnlichkeit mit dem von Evonin und verwandten Verbindungen.

*) Aus der Dissertation R. Brüning, in Vorbereitung.

**) Die ¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker WP 80-Spektrometer, die ¹H-NMR-Spektren mit einem Bruker HX 270 und einem Varian X 100 aufgenommen (CDCl₃, δ in ppm, innerer Standard bei 270 MHz CHCl₃, bei 100 MHz TMS).

Die Anordnung der Alkoholfunktionen am trizyklischen Grundgerüst entspricht bis auf das Fehlen einer OH-Gruppe am C-4 der des Euonyminols³⁾. Demnach liegt im Grundalkohol des Cassinins, dem Cassinol, das 4-Desoxy-euonyminol vor^{***)}. Auffallend ist die starke Abschirmung für eines der beiden geminalen Protonen am C-13; das Signal liegt mit 3.39 ppm um 0.4 ppm höher als bei Evonin.

Da Entkopplungsexperimente am Benzoylrest einen Einfluß auf die Signalintensität am H-13₂ zeigten, muß im Gegensatz zum Evonin nicht eine Essigsäure, sondern die Benzoesäure mit der OH-Gruppe am C₆ verestert sein. Durch die freie Rotierbarkeit des Benzoylrestes gelangt nun einer der beiden Wasserstoffe am C-13 in den Bereich des Ringstromes. Die Verbrückung des Nicotinoylrestes in α -Stellung mit dem terpenoiden System das Cassinins erfolgt nach den NMR-Spektren über eine verzweigte Hexancarbonsäure (¹³C-NMR: C-9' = 11.6 ppm, q; C-8' = 26.7 ppm, t; C-10' = 28.6 ppm, t; C-11' = 31.4 ppm, t; C-7' = 37.0 ppm, d; C-12' = 171.5 ppm, s. ¹H-NMR: H-9' = 1.17 ppm, t (J = 7.5 Hz) 3 H; H-10' = 1.70 ppm, m, 2 H; H-8' = 1.86 ppm, q/d (J = 7.5 und 7.0 Hz) 2 H; H-11' = 2.35 ppm, m, 2 H; H-7' = 3.74 ppm, m, 1 H). In Analogie zur Evoninsäure und Wilfordinsäure bezeichnen wir die neue Dicarbonsäure als Cassininsäure. Die Struktur des Gesamtmoleküls (Abb. 1) wurde durch eine Röntgenanalyse ermittelt.

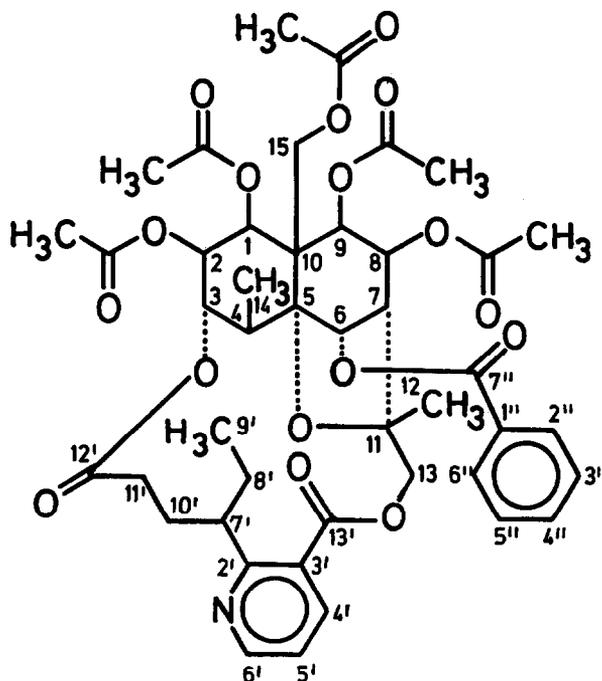


Abb. 1

Cassinin

***) Den gleichen Sesquiterpenalkohol dürfte Pailer und Mitarb. erstmals bei der Reduktion von Evonolin⁸⁾ (=4-Desoxyevonin⁹⁾) erhalten haben.

Kristallographische Daten: $a = 26.21_8 \text{ \AA}$, $b = 11.15_1 \text{ \AA}$, $c = 15.61_6 \text{ \AA}$, Raumgruppe orthorhombisch $P2_1 2_1 2_1$, Dichte 1.264 g/cm^3 . Die Elementarzelle enthält vier Moleküle. Mit einem Siemens-Einkristalldiffraktometer wurden mit $\text{Cu-K}\alpha$ -Strahlung alle Reflexe von $\theta \leq 65^\circ$ vermessen ($\theta/2\theta$ -scan, 5-Punkt-Messung). Von 4284 unabhängigen Reflexen waren nur 624 nicht beobachtet ($I < 2\sigma_I$). Die Skalierung mit Wilson-Statistik bestimmte den Skalierungsfaktor zu $K = 0.617$ und den isotropen overall Temperaturfaktor mit $B = 5.75$.

Mit Hilfe von direkten Methoden¹⁰⁾ unter Verwendung des Programmsystems MULTAN 74¹¹⁾ wurden die Phasen der 400 größten normalisierten Strukturformfaktoren E berechnet. Neben vier vorgegebenen Startreflexen für die Wahl des Ursprungs und der Festlegung der enantiomorphen Struktur wurden fünf weitere Startreflexe ausgewählt und deren Phasen permutiert. Unter den 128 möglichen Lösungen zeigten drei eine besonders günstige "figure of merit". Für diese drei Lösungen wurden mit 400 Strukturformfaktoren Fouriersynthesen gerechnet. Eine von diesen ließ chemisch deutbare Molekülpartien erkennen. So wurden 32 Atome als sicher angenommen. Weitere fünf sukzessive Fouriersynthesen (mit Programmsystem X-Ray 73)¹²⁾ mit dem kompletten Datensatz führten zur Lösung der vollständigen Struktur von Cassinin. Die Abbildung zeigt die Struktur in der Projektion auf die kristallographische X-Z-Ebene (ohne Wasserstoffe). Vier anschließende isotrope Verfeinerungszyklen begannen bei $R = 27.4\%$ und konvergierten bei $R = 15.3\%$. Bei weiteren anisotropen Verfeinerungszyklen (ORFLS) sank der R-Wert auf 10.8% . Die weitere Verfeinerung der Struktur wird fortgesetzt und später die Lage der Wasserstoffe bestimmt. Eine ausführliche Mitteilung erfolgt an anderer Stelle.

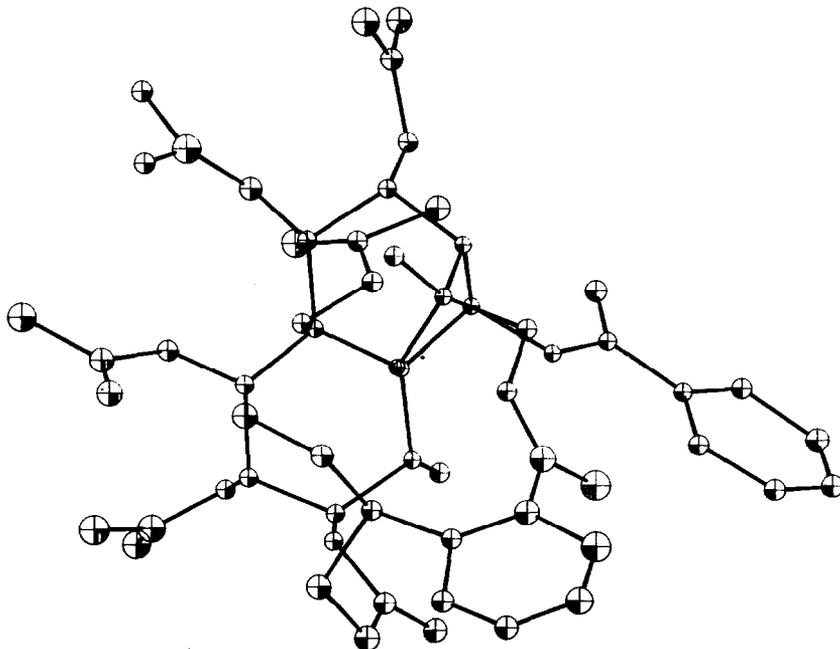


Abb. 2

Molekülstruktur in der Projektion auf die kristallographische X-Z-Ebene.
Die Atomlagen entsprechen dem Stand nach dem Ende der isotropen Verfeinerungszyklen.

Danksagung:

Für die Beschaffung der Droge danken wir Frau Dr. S. Bladt, Institut für Pharmazeutische Arzneimittel-
lehre. Für die Aufnahmen der ^{13}C -NMR- und der 270 MHz ^1H -NMR-Spektren gilt unser besonderer
Dank Herrn Dr. V. Formacek und Herrn Dr. W. E. Hull (Fa. Bruker Physik, Karlsruhe) für die Durch-
führung der Entkopplungsexperimente Frau Schild (Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried),
für die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren Herrn Prof. Bohlmann (Universität Berlin) sowie
Herrn Dr. U. Seidel (Institut für Organische Chemie der Universität München). Herrn G. Tittel, Institut
für Pharmazeutische Arzneimittellehre, danken wir für gaschromatographische Untersuchungen.

Literatur:

- 1) M.L. Maheswari, T.C. Jain, R.B. Bates und S.C. Bhattacharya, Tetrahedron 19, 1079 (1963)
- 2) H. Wagner, E. Heckel und J. Sonnenbichler, Tetrahedron 31, 1949 (1975)
- 3) Y. Shizuri, H. Wada, K. Sugiura, K. Yamada und Y. Hirata, Tetrahedron 29, 1773 (1973)
- 4) Y. Shizuri, K. Yamada und Y. Hirata, Tetrahedron Letters 741 (1973)
- 5) R.L. Baxter, L. Crombie, D.J. Simmonds und D.A. Whiting, J.C.S. Chem. Comm. 463 (1976),
ibid. 465 (1976)
- 6) H. Budzikiewicz und A. Römer, Tetrahedron 31, 1761 (1975)
- 7) A. Römer, H. Thomas und H. Budzikiewicz, Z. Naturforsch. 31 b, 607 (1976)
- 8) M. Pailer, W. Streicher und J. Leitich, Mh. Chem. 102, 1873 (1971)
- 9) H. Budzikiewicz, A. Römer und K. Taraz, Z. Naturforsch. 27 b, 800 (1972)
- 10) W. Hoppe, J. Gassmann und K. Zechmeister, Crystallographic Computing, pp. 26-36, Ed. by
Ahmed, Copenhagen - Munksgaard
- 11) MULTAN 74, A System of Computer Programs by P. Main, M. Woolfson, L. Lessinger
(University of York) and G. Germain, J.-P. Declercq (Institut Lavoisier, Belgique)
- 12) X-Ray 73, Program System for X-Ray Crystallography, Max-Planck-Institut für Biochemie,
Martinsried, Abt. Strukturforschung