

DIE STRUKTUR VON AMERICANIN, EINEM NEUEN NEOLIGNAN AUS PHYTOLACCA AMERICANA

Won Sick Woo und Sam Sik Kang

National Products Research Institute, Seoul National University, Korea

Hildebert Wagner und V. Mohan Chari

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München

D-8000 München 2, Karlstraße 29 (BRD)

Die Wurzeln von Pflanzen aus der Phytolaccaceen-Familie wurden in der Volksmedizin zur Behandlung von Ödemen und Rheumatismus verwendet. Wir haben kürzlich über die Isolierung und Strukturaufklärung von drei neuen antiphlogistisch wirkenden Triterpensaponinen, Phytolaccosid A, D und E aus den Samen von *Phytolacca americana* berichtet¹⁾. In der vorliegenden Mitteilung geben wir die Strukturaufklärung eines neuen Neolignans, Americanin (1), aus dem Acetonextrakt der Samen bekannt.

Americanin (1), $C_{18}H_{16}O_6$, M^+ (m/e) 328, kristallisierte aus Methanol in hellgelben Plättchen, Smp. = $246-7^\circ$, $[\alpha]_D^{17} = +23.7^\circ$. Das IR-Spektrum (KBr) zeigte -OH-Gruppen (3200 cm^{-1}), eine α,β -ungesättigte C=O-Gruppe (1650 cm^{-1}), eine $>C=C<$ -Gruppierung (1610 cm^{-1}) und ein aromatisches System ($1580, 1510, 1450\text{ cm}^{-1}$). Die Anwesenheit einer chelierten, phenolischen OH-Gruppe wurde durch eine grüne Eisen-III-chlorid-Reaktion angezeigt. Die Bildung eines Di-O-methyläther-monoacetates (2), Smp. = $139-41^\circ$ sprach für das Vorliegen von je zwei OH-Gruppen mit Alkohol- und Phenol-Funktion. Die Darstellung eines 2,4-DNP-Derivates (Smp. = $250-1^\circ$) und eines p-Bromphenylhydrazons, Smp. = $230-3^\circ$, bestätigte eine Keto-Gruppe. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Americanin in DMSO-d_6 zeigte ein Dublett (1 H, $J = 8\text{ Hz}$) bei $\delta = 9.7\text{ ppm}$ für ein Aldehyd-Proton und ein breites Signal bei $\delta = 9.0\text{ ppm}$, das für zwei phenolische Protonen integrierte. Die Sequenz $\text{Ar-CH}_\alpha = \text{CH}_\beta - \text{CH}_\gamma$, O war ableitbar aus einem Dublett bei $\delta = 7.65$ ($J = 16\text{ Hz}$, H_α) und einem Dublett von Dubletts mit Zentrum bei $\delta = 6.75\text{ ppm}$ ($J_{\alpha,\beta} = 16\text{ Hz}$ und $J_{\beta,\gamma} = 8\text{ Hz}$, H_β). Ein Dublett bei $\delta = 4.97\text{ ppm}$ (1 H, $J = 8\text{ Hz}$) und Multiplette bei 4.15 ppm (1 H) und 3.5 ppm (3 H) sprachen für ein benzylisches Oxymethin-Proton bzw. Protonen in α -Stellung zu Sauerstoff-Substituenten. Auf Zusatz von Trifluoressigsäure-d verschwand das Signal bei $\delta = 9.0\text{ ppm}$ und das Multiplette bei $\delta = 3.6\text{ ppm}$ integrierte jetzt für zwei Protonen. Das letztere wurde in ein klares Oktett aufgelöst, in dem jedes Proton als ein Dublett von Dubletts ($J_{\text{gem}} = 12\text{ Hz}$, $J_{\text{vic}} = 4.7\text{ Hz}$ und 2.9 Hz) erschien. Position und Multiplizität dieses Signals ist typisch für nicht äquivalente geminale Protonen in einer Hydroxymethylen-Gruppe.

Die 0.6 bzw. 0.8 ppm Verschiebung dieser zwei Protonen im ^1H -NMR-Spektrum des Acetates (2) nach niedrigem Feld bestätigte die Zuordnung. Die Bildung eines Di-O-methyläther-monoacetates (4) ist hiermit in Übereinstimmung.

Alle gemachten Zuordnungen wurden durch Spin-Entkopplungsexperimente am Americanin und seinem Acetat bestätigt. Die zwei verbleibenden Sauerstoffatome müssen Ätherfunktion haben.

Beim Erhitzen von Americanin in 1%iger methanolischer Natronlauge erfolgte Polymerisation und 3,4-Dihydroxyzimtaldehyd als Nebenprodukt konnte in 8%iger Ausbeute isoliert werden. Diese Reaktion und die Summenformel $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$ wiesen darauf hin, daß Americanin ein C_6C_3 -Dimerprodukt vom Neolignan-Typ sein müsse. Das natürliche Vorkommen von C_9 -Dimer-Verbindungen, die eine Benz-1,4-dioxan-Struktur besitzen wie Eusiderin²⁾ und die Coniferylalkoholkonjugate Silybin³⁾ (5), Hydnocarpin⁴⁾ und Kielcorin⁵⁾ führte zum Formelvorschlag (1) für Americanin. Dies wurde außerdem bestätigt im MS durch ein intensives Ion bei m/e 166, das von einer RDA-Fragmentierung eines Benz-1,4-dioxan-Systems und Abspaltung eines Dihydroxy-zimtalkoholions vom Molekülion³⁾ stammt. Der J-Wert von 8 Hz für H_α im Americanin ist beweisend, daß H_α und H_β wie im Silybin und Hydnocarpin transständig angeordnet sind. Aus den CD-Werten (CH_3CN): 290 nm ($\Delta\epsilon -0.5$) und 197 nm ($\Delta\epsilon 4.7$) war die Konfiguration für C_α und C_β nicht ableitbar. KMnO_4 -Oxidation von Di-O-methyl-Americanin (2) in kaltem Aceton lieferte das 1'-Formyl-Derivat. Die ^{13}C -NMR-Spektren von Americanin (1) und seinem Tri-O-acetat (3) (Tabelle 1) lieferten den endgültigen Beweis für eine Benzdioxan-Struktur. Die Zuordnung für C_α (76.1 ppm), C_β (78.1 ppm) und C_γ (60.1 ppm) war mit Hilfe der Acetat-Verschiebung möglich. Die chemische Verschiebung dieser C-Atome zeigte große Ähnlichkeit mit denen der korrespondierenden Signale im Silybin, Hydnocarpin und Kielcorin (siehe Fußnote Tabelle 1). Die obigen Daten wären allerdings auch mit der Alternativ-Struktur in Übereinstimmung, in der die Hydroxymethyl- und 3,4-Dihydroxyphenyl-Substituenten vertauscht sind. Da die richtige Struktur von Silybin (5) in der Zwischenzeit durch Synthese seines 2,3-Dehydro-tetra-O-methyläthers bewiesen wurde⁶⁾, kann man dem Americanin die analoge Struktur zuordnen.

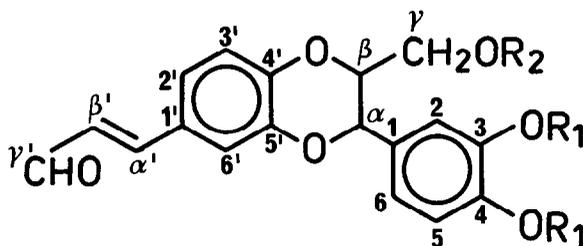
Aus biogenetischer Sicht kann man sich Americanin durch Kondensation von zwei 3,4-Dihydroxyzimtalkohol-Einheiten und nachfolgende Oxidation der Allyl-Hydroxyl-Gruppe zum Aldehyd entstanden denken. Untersuchungen zur Korrelierung der Stereochemie des Benz-1,4-dioxan-Ringes in (1) mit der von Silybin und Hydnocarpin sind im Gange.

Tabelle 1

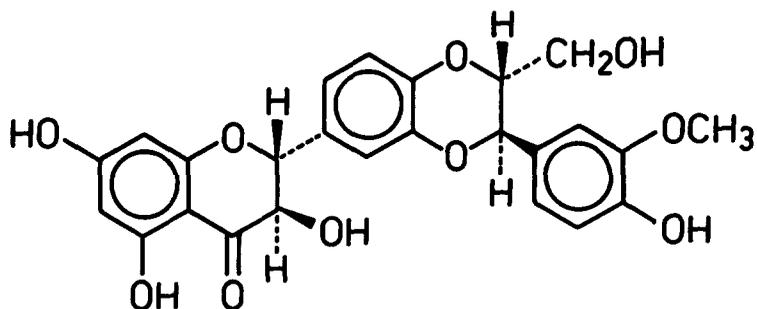
Americanin (1)				Americanin tri-O-acetat (3)			
C-1	127.2 ^a	C-1'	127.6 ^a	C-1	134.2	C-1'	128.1
C-2	115.0 ^b	C-2'	116.8 ^d	C-2	123.0	C-2'	116.9 ^c
C-3	145.3 ^c	C-3'	143.5	C-3	142.5 ^b	C-3'	142.7 ^b
C-4	145.9 ^c	C-4'	146.5	C-4	142.1 ^b	C-4'	145.8
C-5	115.5 ^b	C-5'	117.3 ^d	C-5	123.9 ^a	C-5'	117.5 ^c
C-6	118.9	C-5'	122.6	C-6	126.0	C-6'	123.0 ^a
C- α *	76.1	C- α '	126.8	C- α	75.4	C- α '	127.2
C- β *	78.1	C- β	153.0	C- β	74.3	C- β '	152.6
C- γ *	60.1	C- γ '	194.0	C- γ	62.0	C- γ '	193.9
Acetyl				168.0	168.0	169.8	
				20.2	20.2	20.2	

Die Zuordnungen in beiden Spektren mit den gleichen Buchstabenindizes sind vertauschbar. Die Spektren wurden in DMSO-d₆-Lösung mit einem Varian CFT-20-Gerät gemessen.

- * Silybin (75.3, 77.6, 59.8 ppm), Hydnocarpin (76.4, 78.1, 60.2 ppm) (V.M. Chari und H. Wagner - Publikation in Vorbereitung) Kielcorin⁵⁾ (76.9, 77.8, 59.8 ppm).



- (1) $R_1 = R_2 = H$ (2) $R_2 = H, R_1 = OCH_3$
 (3) $R_1 = R_2 = CH_3CO$ (4) $R_1 = OCH_3, R_2 = CH_3CO$



(5)

Danksagung - Wir danken Herrn Dr. G. Schilling, Institut für organische Chemie, Heidelberg, für die Aufnahme von NMR-Spektren.

Literatur

- 1) W.S. Woo, S.S. Kang, H. Wagner, O. Seligmann und V.M. Chari, Planta medica (1978) im Druck
- 2) F. Braz, J.C. Mourao, O.R. Gottlieb und J.G.S. Maia, Tetrahedron Letters 1157 (1976)
- 3) A. Pelter und R. Hänsel, Tetrahedron Letters 2911 (1968)
- 4) K.R. Ranganathan und T.R. Seshadri, Tetrahedron Letters 3481 (1973)
- 5) J.F. Castelao Jr., O.R. Gottlieb, R.A. De Lima, A.A.L. Mesquita, H.E. Gottlieb und E. Wenkert, Phytochemistry 16, 735 (1977)
- 6) R. Hänsel und A. Pelter, Chem. Ber. 108, 1482 (1975)

(Received in Germany 8 June 1978; received in UK for publication 27 June 1978)