

ZUR KENNTNIS DER BITTERSTOFFE AUS CNEORACEEN, XV¹⁾

A.Mondon⁺, B.Epe und U.Oelbermann

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

D-2300 Kiel, Olshausenstraße 40-60

Abstract: The isolation of protolimonoids with the carbon skeleton of tirucallan(20S)triterpenoids is described.

Das früher beschriebene Tricoccin-S₁₃ aus *Cneorum tricoccon*²⁾ mit (20S)-Konfiguration gab den ersten Hinweis zu der Annahme, daß die Cneoraceen-Bitterstoffe biogenetisch aus Tirucallan(20S)triterpenoiden durch oxidativen Abbau hervorgehen. Wir stützen jetzt diese Annahme und berichten über die aus den Blättern von *Neochamaelea pulverulenta* (Familie Cneoraceae) isolierten Protolimonoid Cneorin-NP₃₂, NP₃₄ und NP₃₇.

NP₃₂ wurde in einer Ausbeute von 15.1 mg aus 3 kg lufttrockener Droge durch Auftrennung eines Benzolextraktes gewonnen. Die Verbindung mit dem Schmp. 229°C und $[\alpha]_D^{20} -66.3^\circ$ (Aceton) hat die Summenformel C₃₀H₄₆O₅³⁾ eines oxidierten Triterpens. Mit Ac₂O/Py erhält man ein Monoacetat vom Schmp. 186°C und durch Jones-Oxidation die Ketone C₃₀H₄₄O₅³⁾ und C₃₀H₄₂O₆³⁾ mit den Schmp. 201 und 206°C. Das Massenspektrum mit dem Schlüsselbruchstück m/e 297 (55%) für C₂₁H₂₉O³⁾ der Formulierung 6⁴⁾ weist auf ein Protolimonoid mit der Seitenkette C₈H₁₃O₄ hin. Der Test mit Pb(OAc)₄ in Benzol ist negativ. Durch Auswertung der Spektren und Literaturvergleich⁴⁻⁸⁾ wird für NP₃₂ die Formel 1 nach folgender Zuordnung ermittelt: IR(KBr) 3450 und 3320 (OH), 1725 (δ-Lacton), 1710 (Sechsringketon) und 840 cm⁻¹ (trisubst. Olefin). - ¹H-NMR⁹⁾: δ = 5.30 (m, 7-H), 4.20 (m, 23-H), 3.88 (d, J = 8 Hz, 24-H), 2.95 (d, J = 2 Hz, 23-OH) und 2.10 (s, 25-OH), beide Signale austauschbar mit D₂O; ferner 7 Methylsinguletts bei 1.40 und 1.32 (26- und 27-CH₃), 1.10, 1.05 und 1.05 (4α-, 4β- und 10β-CH₃), 1.00 (14β-CH₃) und 0.88 (13α-CH₃). - ¹³C-NMR¹⁰⁾: δ = 217.2 (s, C-3), 174.5 (s, C-21), 145.6 (s, C-8), 118.2 (d, C-7), 85.9 (d, C-24), 72.7 (s, C-25), 64.0 (d, C-23), 51.1 (s, C-14)

47.9 (s,C-4), 43.9 (s,C-13) und 34.9 (s,C-10). - MS(70eV): m/e 486 (27%, M⁺), 471 (100, M⁺-CH₃), 453 (78, 471-H₂O) und 435 (15, 453-H₂O); für das tetracyclische Ringsystem von 1 sind außer 6 auch die Ionen 312 (15, M⁺-Seitenkette-H) und 159 (18, RDA-Spaltung von 297) der Formulierung 7 und 8 charakteristisch.

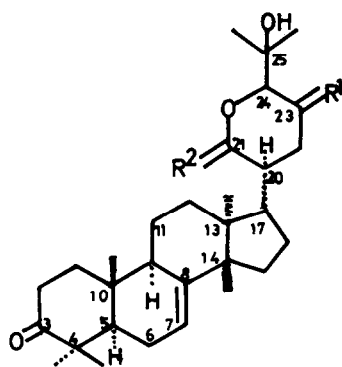
Im Monoacetat 2 mit δ_H 2.10 (s,3H) werden die Signale von 23-H bis 5.30 und 24-H bis 4.10 nach tiefem Feld verschoben; durch Einstrahlung bei der Frequenz des Signals 5.30 wird das Dublett bei 4.10 zum Singulett. Im Oxidationsprodukt 3 vom Schmp. 201°C ist die sekundäre OH-Gruppe oxidiert, erkenntlich am Singulett δ_H 4.52 für 24-H; auch zeigt das MS mit M⁺ bei m/e 484 (9%) und 411 (100%, für M⁺-CH₃-Aceton) wiederum die Signale der Ionen 6, 7 und 8. Im höher oxidierten Keton ist das Singulett δ_H 4.52 für 24-H ebenfalls sichtbar, aber kein Signal für ein Olefinproton. Die Doppelbindung muß nach Δ^8 verschoben sein unter Eintritt der zusätzlichen Carbonylgruppe an C-7 oder 11, beide Positionen entsprechen mit λ_{max} 251 (ϵ 12000) einem $\alpha\beta\beta$ -substituierten Enonsystem; entsprechend findet man im MS die Ionen m/e 311, 326 und 174 um 14 ME höher als die von 6, 7 und 8.

NP₃₂ mit der Carbonylgruppe an C-21 steht dem Bourjotinolan-A (4) aus *Flindersia bourjotiana*⁵⁾ und Sapelin-A (5) aus *Entandrophragma cylindricum*⁷⁾ nahe; beide Triterpene wurden kürzlich auch aus *Trichilia hispida* isoliert⁸⁾. Ein abschließender Beweis für die Konstitution von 1 durch Abbau der Seitenkette steht noch aus, bedarf aber der erneuten Isolierung des Naturstoffes.

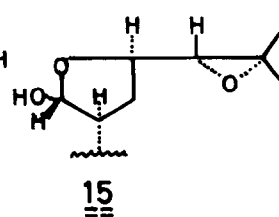
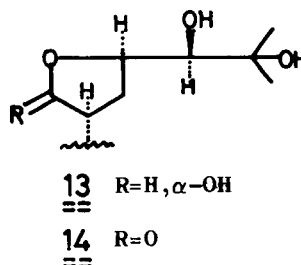
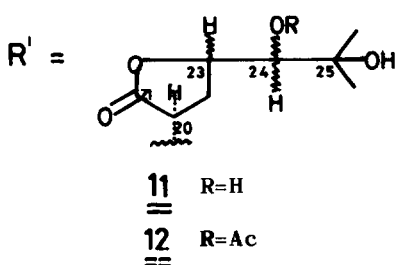
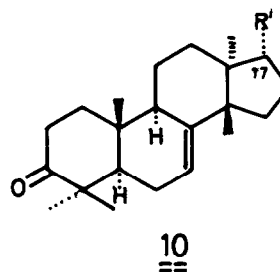
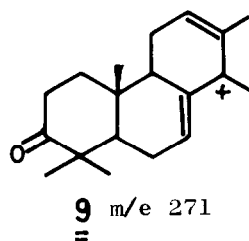
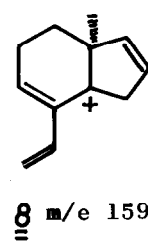
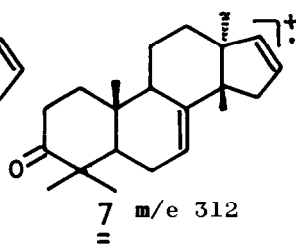
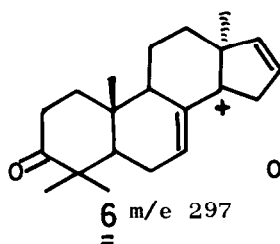
NP₃₄ wurde aus dem Benzolextrakt (s.o.) mit der Ausbeute von 11.3 mg gewonnen; auch hier ist die Summenformel C₃₀H₄₆O₅³⁾, der Schmp. 230°C und $[\alpha]_D^{20}$ -65.8° (Aceton) sehr ähnlich NP₃₂. Die Verbindung hat das Grundgerüst 10, nachgewiesen durch die Ionen (6⁴⁾ und 9¹¹⁾, die IR-Banden 1708 und 838 cm⁻¹ und das Multipllett δ_H 5.31. Nach den IR-Banden bei 3480 und 2956 hat die Seitenkette C₈H₁₃O₄ zwei OH-Gruppen, die nach dem positiven Pb(OAc)₄-Test vicinal stehen; eine Doppelbande bei 1765/1740 cm⁻¹ zeigt einen γ -Lactonring an. Im ¹H-NMR erscheint ein unscharfes 6-Linien-Signal bei δ = 4.42 für 23-H und bei 3.65 ein Triplet für 24-H, nach D₂O-Austausch ein Dublett mit J = 4.5 Hz; ferner treten wie bei NP₃₂ 7 Methylsinguletts zwischen 1.31 und 0.85 ppm auf. Durch Einstrahlung bei der Frequenz des Signals 4.42 wird nach D₂O-Austausch das Signal

3.65 ein Singulett. Im harzigen Monoacetat von $\underline{\text{NP}}_{34}$ mit δ_{H} 2.11 (s, 3H) verschoben sich die Signale von 24-H bis 5.09 (d, $J = 4.5$ Hz) und 23-H bis 4.60 (t(br), 1H). Für $\underline{\text{NP}}_{34}$ und sein Monoacetat wird damit die Anordnung der Seitenkette entsprechend den Formeln $\underline{11}$ und $\underline{12}$ festgelegt. Das MS von $\underline{\text{NP}}_{34}$ stützt Formel $\underline{11}$ durch die Ionen m/e 486 (59%, M^+), 471 (100, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 453 (24, 471- H_2O), 413 (8, 471-Aceton) und 381 (11, 471- $\text{HOCH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$). Die Stereochemie an C-23 und 24 ist unbekannt, aber offenbar verschieden von der Anordnung der in der Literatur beschriebenen stereoisomeren γ -Lactone $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_5$ aus Deacetyl-turraeanthin¹¹⁾ (Schmp. 187-189°C, $[\alpha]_{\text{D}} -89^\circ$) und des aus Mellanodiol $\underline{13}$ ¹²⁾ erhaltenen Oxidationsproduktes $\underline{14}$ ¹³⁾ (Schmp. 200-203°C, $[\alpha]_{\text{D}} -130^\circ$).

Cneorin- $\underline{\text{NP}}_{37}$ wurde aus dem Benzolextrakt (s.o.) mit einer Ausbeute von 7.8 mg gewonnen. Die Verbindung $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$ ³⁾ hat den Schmp. 224°C (aus Ether/Methanol)



1. $\text{R}^1 = \text{H}$, $\alpha\text{-OH}$, $\text{R}^2 = \text{O}$
2. $\text{R}^1 = \text{H}$, $\alpha\text{-OAc}$, $\text{R}^2 = \text{O}$
3. $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{O}$
4. $\text{R}^1 = \text{H}$, $\alpha\text{-OH}$, $\text{R}^2 = \text{H}_2$
5. wie $\underline{4}$ mit $3\alpha\text{-OH/H}$



und $[\alpha]_D^{20} -43.8^\circ$ (Aceton). Das MS(70eV) mit m/e 470 (100%, M^+) gibt weitgehenden Aufschluß zur Konstitution: Die Ionen m/e 297 (38), 312 (22) und 271 (27) entsprechend 6, 7 und 9 bestätigen zusammen mit den IR-Banden 1710 und 815 cm^{-1} wiederum das Kohlenstoffgerüst 10; die Ionen 399 (26, M^+-71 für $\text{HC}(\text{O})\text{-C}(\text{CH}_3)_2$), 398 (25, M^+-72) und 383 (73, $M^+-\text{CH}_3-72$) sind gemeinsam mit $\delta_{\text{H}} 2.83$ (d, $J = 8$ Hz, 24-H) beweisend für eine 24,25-Epoxygruppe der Seitenkette $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$. Eine OH-Gruppe wird durch die IR-Bande 3450 cm^{-1} und die Ionen m/e 452 (34, $M^+-\text{H}_2\text{O}$) und 365 (52, $383-\text{H}_2\text{O}$) angezeigt; das $^1\text{H-NMR}$ bestätigt schließlich durch die Signale $\delta = 5.34$ (m, 2H, 21- und 7-H) und 3.90 (dt(br), 1H, 23-H) eine Halbace-talgruppe, wie sie im Melianon 15^{14,15}) vorliegt. Ein Vergleich von NP₃₇ mit authentischem Melianon¹⁶) zeigt nach Schmelzpunkt, Drehwert und Spektren Übereinstimmung. Nach diesem Befund darf auch für die sterische Anordnung der Seitenkette von NP₃₂ und NP₃₄ die (20S)-Konfiguration angenommen werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung der Arbeit, Herrn Dr.G.Remberg, Göttingen, für die Massenspektren mit Hochauflösung und Herrn Dr.Ch.Wolff, Kiel, für das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum.

L i t e r a t u r

- 1) XIV. Mittelteil.: B.Epe und A.Mondon, Tetrahedron Letters 1979, 4045.
- 2) B.Epe und A.Mondon, Tetrahedron Letters 1978, 3901.
- 3) Durch Hochauflösung bestimmt.
- 4) J.Polonsky, Z.Varon, R.M.Rabanal und H.Jacquemin, Israel J.Chem. 16, 16 (1977).
- 5) G.J.W.Breen, E.Ritchie, W.T.L.Sidwell und W.C.Taylor, Austr.J.Chem. 19, 455 (1966).
- 6) C.W.Lyons und D.R.Taylor, J.C.S.Chem.Comm. 1975, 517.
- 7) W.R.Chan, D.R.Taylor und T.Yee, J.Chem.Soc.(C), 1970, 311.
- 8) S.D.Jolad, J.J.Hoffmann, J.R.Cole, M.S.Tempesta und R.B.Bates, J.Org.Chem. 45, 3132 (1980).
- 9) 90 MHz, δ -Werte für TMS = 0 in CDCl_3 .
- 10) Bruker HX 90-15", CDCl_3 .
- 11) C.W.L.Bevan, D.E.U.Ekong, T.G.Halsall und P.Toft, J.Chem.Soc.(C), 1967, 820.
- 12) D.Lavie, M.K.Jain und S.R.Shpan-Gabrielith, J.C.S.Chem.Comm. 1967, 910.
- 13) A.Merrien und J.Polonsky, J.C.S.Chem.Comm. 1971, 261.
- 14) D.Lavie, M.K.Jain und I.Kirson, Tetrahedron Letters 1966, 2049 und J.Chem.Soc.(C), 1967, 1347.
- 15) C.W.Lyons und D.R.Taylor, J.C.S.Chem.Comm. 1976, 647.
- 16) Herrn Professor Lavie, Rehovoth, danken wir für die Probe Melianon.

(Received in Germany 2 July 1981)