
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

STEFANO CORSANO, LUIGI PANIZZI

Sull'Acteina, principio attivo della Actearacemosa.

Nota II

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 38 (1965), n.5, p. 600–604.*

Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1965_8_38_5_600_0>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)*

SIMAI & UMI

<http://www.bdim.eu/>

Chimica organica. — *Sull'Acteina, principio attivo della Actea racemosa.* Nota II ⁽¹⁾ di STEFANO CORSANO e LUIGI PANIZZI, presentata ^(**) dal Corrisp. L. PANIZZI.

Nella Nota precedente ⁽¹⁾ abbiamo descritto l'isolamento dall'*Actea racemosa* (*Cimicifuga r.*) del glucoside biologicamente attivo *Acteina* (I), dimostrando che la sua idrolisi dà luogo dapprima a *xilosio* e acetilacteolo (II), successivamente ad acido acetico e acteolo (III), il quale rappresenta l'aglicone fondamentale. Questo è di natura triterpenica ed è caratterizzato dalla presenza nella sua molecola di due OH alcoolici e di quattro O eteri ciclici.

Sulla scorta dei dati analitici dei vari composti esaminati e con le riserve del caso ⁽²⁾, abbiamo formulato l'acteolo come $C_{31}H_{48}O_6$, composizione la quale, tenuto conto delle funzioni individuate, corrisponde a quella di un triterpene tetraciclico saturo.

Comunichiamo ora i risultati delle nostre ulteriori indagini, le quali ci hanno permesso di chiarire alcuni dettagli della struttura dell'acteolo.

Come nel caso del cimigenolo ⁽³⁾, il quale come xiloside accompagna (I) nella pianta, lo spettro NMR ⁽⁴⁾ di (II), (ved. Tabella I) mostra la presenza di due doppietti caratteristici per un gruppo metilenico ciclopropanico impiantato su due carboni quaternari; i *chemical shifts* sono molto vicini sia a quelli del 25-desossi cimigenolo, sia a quelli del cicloartenolo (VI). È perciò molto verosimile che il gruppo ciclopropanico sia inserito analogamente nelle posizioni 9 e 10.

Il ritrovamento in (II) di un anello ciclopropanico fa modificare la formulazione data per l'acteolo (III), in quella $C_{31}H_{46}O_6$, che peraltro è sempre d'accordo, entro i limiti dell'errore sperimentale, con i dati analitici osservati.

Le due funzioni alcooliche dell'acteolo (III) risultano entrambe *secondarie*:

1° l'ossidrilica che nell'*Acteina* naturale è esterificata con l'acetile, risulta secondario dal confronto degli spettri NMR dell'acteolo (III) e dell'acetilacteolo (II). Nel primo è presente un multipletto a δ 3,8 che si sposta a δ 4,9

(*) Lavoro eseguito nell'Istituto di Chimica Organica dell'Università di Roma con il contributo del C.N.R.

(**) Nella seduta dell'8 maggio 1965.

(1) L. PANIZZI e S. CORSANO, questi « Rendiconti » [8], 32, 601 (1962).

(2) V. L. PANIZZI e S. CORSANO, loc. cit., p. 605.

(3) S. CORSANO, « Gazz. Chim. Ital. », 95, 117 (1965).

(4) Gli spettri NMR sono stati registrati in questo Istituto con uno spettrometro Varian A60. I *chemical shifts* (δ) sono espressi in p.p.m. usando come standard interno il tetrametilsilano ($\delta = 0$).

nel secondo. Il forte spostamento (1,1 p.p.m.) osservato, permette di attribuire il relativo multipletto al protone in α ad un ossidrile alcoolico secondario (5);

2° l'ossidrile libero dell'acetilacteolo (II), che nell'Acteina è impegnato nel legame xilosidico, è pure di carattere secondario, in quanto, per ossidazione di (II) con anidride cromica in piridina a temperatura ambiente per 24 ore, si ottiene l'*Acetil Acteone* (VII), purificato per cromatografia su allumina BIII (eluente benzolo-etero 9 : 1) e successiva cristallizzazione da esano, aghi a p.f. 188-189° (trov. % C 71,58; H 8,46; per $C_{33}H_{46}O_7$ calc. % C 71,45; H 8,36). Il prodotto possiede $[\alpha]_D = -64^\circ$, ($c = 0,9$); all'IR presenta una banda di chetone saturo a 1708 cm^{-1} , all'UV un massimo a $290\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,5$).

TABELLA I (a).

COMPOSTO	I doppietto (δ)	II doppietto (δ)	J
Acetil-acteolo (II)	0,34	0,68	4,5 cps
Acetil-acteone (VII)	0,58	(b)	4,5 cps
Cicloartenolo (VI)	0,33	0,58	4 cps
Cicloartenone	0,60	0,80	4 cps
25-Desossi-cimigenolo	0,35	0,65	4 cps

(a) = Spettri eseguiti in soluzione di $CDCl_3$.

(b) = il segnale si sovrappone ai segnali dei metili a $\delta 0,9$.

Il carattere secondario, dell'ossidrile libero nell'acetilacteolo (II), viene anche confermato dal fatto che esso risulta essere localizzato nella posizione 3 di un anello A normale.

Infatti:

1° la curva di dispersione ottica rotatoria dell'acetilacteone (VII) presenta un debole effetto Cotton negativo (valle a $310\text{ m}\mu$, $[\alpha] = -469^\circ$) caratteristico dei 3-cheto-triterpeni lanostanici (6), (le misure di D.O.R. sono state eseguite in metanolo, $c = 0,1$);

2° l'acetilacteone (VII) presenta positiva la reazione di Zimmermann, che indica la presenza di un metilene in α a un gruppo chetonico non impedito (7);

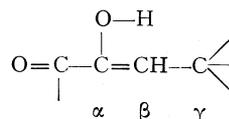
(5) L. M. JACKMANN, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, London 1959, p. 55.

(6) C. DJERASSI, *Optical Rotatory Dispersion*, McGraw and Hill, New York 1960, p. 89.

(7) D. H. R. BARTON e coll., 887 (1954).

3° (VII), per ossidazione con O₂ in presenza di t. butilato di K si trasforma nel diosfenolo (VIII) (8), aghi incolori a p.f. a 227-231°, [α]_D - 59° (trov. % C 69,47, H 8,31; per C₃₃H₄₄O₈ calc. % C 69,69, H 7,80). Esso mostra le caratteristiche spettrali seguenti: spettro IR, bande a cm⁻¹ 3400 (OH), 1740 (CO estere), 1675 (CO chetone α-β insaturo), 1653 (C=C coniugato). Spettro UV, in etanolo λ_{max} 292 mμ (log ε = 3,95); in soluzione N di NaOH alcoolica λ_{max} 332 mμ (log ε = 3,9); tale spostamento batocromico è reversibile.

Nello spettro NMR di (VIII) si nota un singoletto a δ 6,15 caratteristico per l'atomo di H in β sul gruppo diosfenolico (9)



La mancanza di accoppiamento di tale protone, messo in evidenza dallo spessore a mezza altezza del suo segnale, (W_H = 1,5 cps) dimostra l'assenza di atomi di idrogeno in posizione γ.

Inoltre, la posizione dell'anello ciclopropanico in 9 e 10, oltre che per le ragioni addotte all'inizio, è dimostrata dall'incremento di 22 mμ presentato dal diosfenolo (VIII) nel suo massimo UV, sia in soluzione neutra che alcalina, rispetto a quello presentato dallo stesso sistema cromoforico diosfenolico inserito nel nucleo A di triterpeni sia pentaciclici che tetraciclici (10). Tale incremento è attribuibile alla estensione della coniugazione causata dall'anello ciclopropanico (11).

È da osservare infine (ved. Tabella I) che il carbonile in 3 dell'acetilacteone (VII) provoca un effetto deschermente sui segnali NMR forniti dal gruppo ciclopropanico, in stretta analogia con quanto si osserva nelle trasformazioni cicloartenolo (VI)-cicloartenone, ciclolaudenolo-ciclolaudenone (12), 25-desossi cimigenolo-cimigenone (3).

Riguardo alla stereochimica dell'ossidrilica in 3 si è potuto stabilire che esso è β equatoriale in quanto l'acetilacteone (VII), trattato con NaBH₄ in soluzione idro-metanolica per 5 ore, rigenera l'acetilacteolo (II) (13), e in quanto la diffe-

(8) Ottenuto seguendo esattamente le modalità descritte da D. H. R. BARTON e coll., « J. Chem. Soc. », 1950 (1962), per l'ossidazione del lanost-8-en-3-one e purificato per ripetute cristallizzazioni da Etanolo assoluto-cloruro di metilene.

(9) C. R. NOLLER, A. MELERA e coll., « Tetr. Letters », 15 (1960).

(10) G. OURISSON e coll., *Tetracyclic Triterpenes*, Hermann Paris, 1964, p. 193.

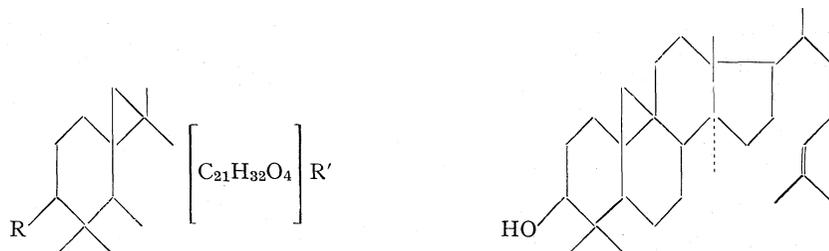
(11) Il valore osservato del diosfenolo (VIII) per tale incremento è però inferiore a quello fornito dal ciclopropano nel cicloart-1-en-3-one (40 mμ), cfr. D. S. IRVINE e coll., « J. Chem. Soc. », 1136 (1955). Probabilmente l'inserzione dell'ossidrilica in α al CO porta, nel caso del diosfenolo (VIII) a uno spostamento batocromico inferiore al normale, analogamente a quanto osservato per l'ossi-ombellunone da R. C. EASTMAN e coll., « J. Am. Chem. Soc. », 76, 4118 (1954).

(12) G. BERTI, G. OURISSON e coll., « Bull. Soc. Chim. France », 2359 (1964).

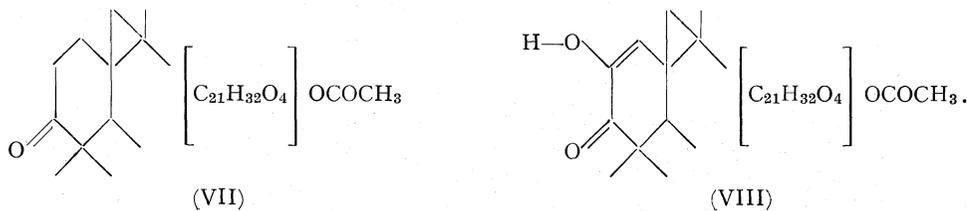
(13) La riduzione con idruri metallici del carbonile in C₃ è stereospecifica e conduce all'alcol equatoriale. Cfr. G. OURISSON e coll., op. cit., p. 31.

renza fra il potere rotatorio molecolare del diacetilacteolo (IV) e dell'acetilacteolo (II) è *positiva*⁽¹⁴⁾ ($M_{(IV)} - M_{(II)} = + 82^\circ$).

Si possono pertanto avanzare per l'acteolo e derivati le strutture parziali indicate nel seguente schema:



- (II): R = OH; R' = OCOCH₃
 (III): R = R' = OH
 (IV): R = R' = OCOCH₃
 (V): R = OCOC₆H₅; R' = OCOCH₃



Una definizione del numero di atomi di idrogeno presenti in α alle funzioni etero e cicloacetaliche è stato possibile mediante un esame dello spettro NMR del *benzoil-acetilacteolo* (V), ottenuto per trattamento dell'acetilacteolo (II) con cloruro di benzoile in piridina per 36 ore a temperatura ambiente. Dopo purificazione cromatografica su allumina BIII (eluente benzolo) si sono ottenuti aghi da esano a p.f. 254-260° a $[\alpha]_D = -14^\circ$ ($c = 0,8$) (trov. % C 72,82 H 8,37 per C₄₀H₅₂O₈ calc. % C 72,70; H 7,93).

Lo spettro NMR di (V) permette di definire, mediante l'integrazione eseguita utilizzando come riferimento l'intensità dei segnali dovuti ai protoni aromatici nella zona fra δ 7,4 e δ 8, la presenza di *otto* protoni in α a funzioni ossigenate. Di conseguenza gli atomi di idrogeno impegnati su atomi di carbonio legati a funzioni ossigenate non alcooliche sono *sei* essendo due atomi di idrogeno in α rispettivamente all'acetile ed al benzoile.

Gli spettri NMR dell'acteolo (III) e dei suoi derivati presentano a δ 4,9 un singoletto, che in base al suo *chemical shift*⁽¹⁵⁾, è con ogni probabilità da attribuire ad un protone su di un atomo di carbonio legato ad una funzione cicloacetalica, che non possenga atomi di idrogeno sull'atomo di carbonio adia-

(14) W. KLYNE, « J. Chem. Soc. », 1979 (1954).

(15) Varian NMR Spectra Catalog, Spectrum n° 143; C. DJERASSI e coll., « J. Org. Chem. », 26, 1182 (1961).

cente. Inoltre è osservabile un multipletto a δ 3,6, dovuto a due protoni, probabilmente attribuibile alla presenza di un gruppo $-\text{CH}_2-\text{O}-$ nella molecola.

Riguardo allo scheletro dell'acteolo riteniamo che esso sia con molta probabilità di natura cicloartanica in base ai dati seguenti:

1° la curva di dicroismo circolare presentata dall'acetilactone (VII) ($\Delta\epsilon_{290-302} = -75$)⁽¹⁶⁾, paragonabile a quella presentata dal cicloaudenone ($\Delta\epsilon_{296} = -85$)⁽¹⁷⁾, permette di estendere l'analogia fra acteolo e triterpeni ciclopropanici agli anelli B e C. La presenza di un metile in C_8 , come nella serie dei triterpeni *isoeufanici*, porterebbe infatti a un dicroismo circolare complesso, dominato da un'onda positiva⁽¹⁸⁾;

2° tutti i composti naturali noti, con l'anello ciclopropanico inserito nelle posizioni 9 e 10 (triterpeni e ciclobossine), posseggono la stessa intelaiatura ciclica del cicloartenolo (VI);

3° si è di recente proposta per il cimigenolo, che accompagna come xiloside l'acteina nella pianta, una struttura di tipo cicloartanico⁽¹⁹⁾.

Sono in corso ricerche volte ad approfondire la conoscenza della struttura dell'acteolo.

(16) Eseguita nell'Istituto di Chimica dell'Università di Strasburgo per interessamento del prof. G. Ourisson, che vivamente ringraziamo. È stata seguita la nomenclatura adottata da G. OURISSON e coll., « Bull. Soc. Chim. France », 1101 (1963).

(17) G. BERTI, G. OURISSON e coll., « Bull. Soc. Chim. France », 2359 (1964).

(18) G. OURISSON e coll., « Bull. Soc. Chim. France », 1101 (1963).

(19) S. CORSANO, J. MELLOR e G. OURISSON, in corso di stampa su « Chemical Communications ». L'effetto Cotton positivo osservato nella curva di Dicroismo Circolare del 15-cheto-cimigenolo indica che la giunzione fra gli anelli C/D è analoga a quella del cicloartenolo. Una giunzione di tipo *eufanico* (metile in $\text{C}_{13} \alpha$, metile in $\text{C}_{14} \beta$) avrebbe portato a un effetto Cotton negativo. Cfr. C. DJERASSI e coll., « J. Am. Chem. Soc. », 78, 6352 (1956); *Optical Rotatory Dispersion*, p. 58.

SUMMARY. — Evidence was obtained that the "Acteol", the aglycon of "Actein", contains two secondary hydroxyl groups and that it possesses a typical triterpen ring A and a cyclopropane ring bound at position 9 and 10. The hypothesis has been advanced that "acteol" could have the same skeleton of cycloartenol (VI).