

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

107. Jahrg. Nr. 5

S. 1409 – 1768

Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, XXXII¹⁾

Neue Sesquiterpenlactone aus *Osmitopsis asteriscoides* (L.) Cass.

Ferdinand Bohlmann* und Christa Zdero

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 24. Dezember 1973

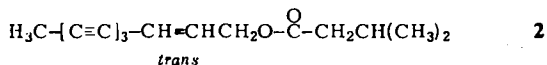
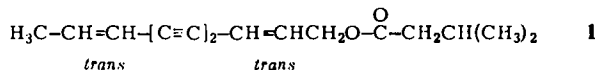
Die oberirdischen Teile der südafrikanischen Composite *Osmitopsis asteriscoides* (L.) Cass. enthalten drei Sesquiterpene (3, 7 und 9), deren Konstitution durch spektroskopische Methoden und einige chemische Reaktionen geklärt wird. Aus den Wurzeln isoliert man zwei neue Acetylenverbindungen (11 und 12), die in enger Beziehung zu den bereits bekannten stehen.

Naturally Occuring Terpene Derivatives, XXXII¹⁾

New Sesquiterpenelactones from *Osmitopsis asteriscoides* (L.) Cass.

The areal parts of the South African Composite *Osmitopsis asteriscoides* (L.) Cass. contain three sesquiterpenes (3, 7 and 9) their structures being elucidated by spectroscopic methods and some chemical reactions. From the roots two new acetylenic compounds (11 and 12) are isolated, closely related to the already known ones.

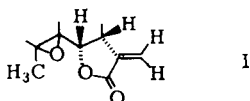
Kürzlich haben wir die Acetylenverbindungen aus *Osmitopsis asteriscoides* (L.) Cass. (Fam. *Compositae*, Tribus *Inuleae*) untersucht²⁾. Da nur geringe Mengen an oberirdischen Teilen zur Verfügung standen, haben wir diese Pflanze erneut bearbeitet. Die oberirdischen Teile enthalten neben den bereits beschriebenen Acetylenverbindungen 1 und 2 Campher und drei Sesquiterpenlactone, deren Konstitution geklärt werden konnte.



¹⁾ XXXI. Mitteil.: F. Bohlmann, C. Zdero und H. Schwarz, Chem. Ber. 107, 1074 (1974).

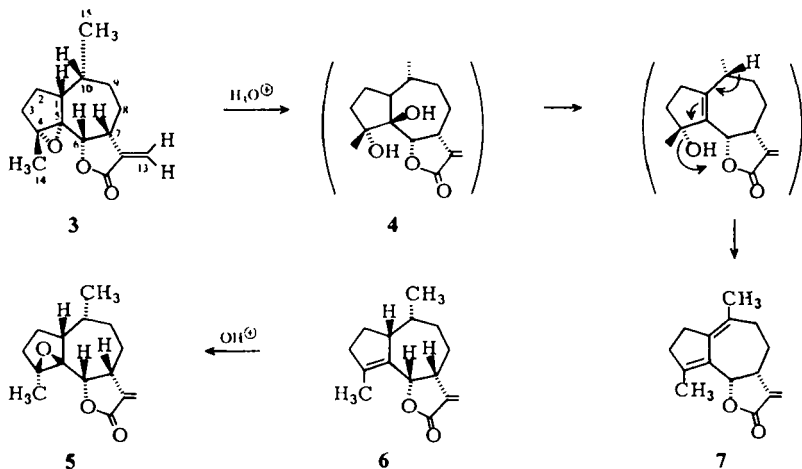
²⁾ F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. 105, 1919 (1972).

Bei der am stärksten polaren Verbindung handelt es sich um ein gut kristallisierendes, optisch aktives Methylenlacton der massenspektroskopisch ermittelten Summenformel $C_{15}H_{18}O_3$. Wichtige Rückschlüsse auf die Struktur dieser Verbindung liefert das NMR-Spektrum. Neben den Signalen für das Methylenlacton [$d \tau$ 4.38 (1) ($J = 1.8$ Hz) und d 3.69 (1) ($J = 2$ Hz)] erkennt man ein Methylquartett bei τ 8.96 (3) ($J = 6.5$ Hz) und ein Singulett bei τ 8.66 (3), das wahrscheinlich einer Methylgruppe an einem C-Atom, das eine O-Funktion trägt, zuzuordnen ist. Ein Dublett bei τ 4.99 (1) ($J = 7$ Hz) sowie ein Multiplett bei τ 6.68 dürften den Wasserstoffen an der Verknüpfung des 5-Ring-Lactons (IR: 1770 cm^{-1}) mit dem Ringsystem zuzuordnen sein. Da weder im IR- noch im NMR-Spektrum Anhaltspunkte für eine weitere O-Funktion zu erkennen sind, ist es wahrscheinlich, daß ein Epoxid mit der Gruppierung I vorliegt, wobei der Lactonring *cis*-verknüpft sein dürfte, da bei *trans*-ständigen Protonen höhere vicinale Kopplungen beobachtet werden³⁾:



Da außerdem ein Methylquartett vorhanden ist, dürfte wahrscheinlich ein Guanjanolid-Typ vorliegen, so daß dem Epoxid die Konstitution 3 zukommen könnte, wobei jedoch die sterische Anordnung zunächst noch teilweise offen bleibt.

3 gibt beim Erwärmen in Dioxan mit verdünnter Schwefelsäure ein konjugiertes Dien mit UV-Maximum bei 255 nm, was gut vereinbar ist mit der Konstitution 7 eines hexasubstituierten Diens mit zwei exocyclischen Doppelbindungen ($215 + 6 \cdot 5 + 2 \cdot 5 = 255$ nm). Die Bildung von 7 ist verständlich, da durch Hydrolyse des Epoxides zunächst ein ditertiäres Diol entsteht.



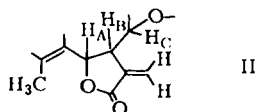
Das am wenigsten polare Lacton der Summenformel $C_{15}H_{20}O_2$ zeigt ein NMR-Spektrum, das am besten mit Formel 6 vereinbar ist. Demnach würde es sich bei 3

³⁾ W. Herz, S. V. Bhat und A. Srinivasan, J. Org. Chem. 37, 2532 (1972).

um das **6** entsprechende Epoxid handeln. Durch Umsetzung von **6** erhält man jedoch ein offenbar isomeres Epoxid. Eine genaue Analyse der NMR-Spektren auch unter Zusatz von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ als Shift-Reagenz gibt eindeutige Rückschlüsse auf die Konfiguration der Lactone (s. Tabelle). Die Daten der Lactone sind am besten vereinbar mit den Konfigurationen von **3**, **5** und **6**.

Wenn man die auftretenden relativen Signalverschiebungen in den NMR-Spektren von **3** und **5** bei Zusatz von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ mit den sich aus den räumlichen Verhältnissen der Dreiding-Modelle ergebenden verknüpfen will, kommen praktisch nur die angegebenen Konfigurationen in Betracht. Bei **3** ist die 4-Methylgruppe relativ weit entfernt von der Lactongruppe, und das Signal wird im Vergleich zu dem bei **5** nur wenig verschoben, dagegen wird das 10-Methylsignal relativ etwas stärker verschoben, was nur mit einer nach unten stehenden Methylgruppe vereinbar ist. Bei **5** wird das 4-Methylsignal erwartungsgemäß stark verschoben, da hier der Abstand der CH_3 -Gruppe von der Lactongruppe sehr viel geringer ist. Zusätzlich wird ein Multiplett bei τ 7.65 (1) relativ stark verschoben. Dieses Signal dürfte dem 1-H zuzuordnen sein, da bei **5** auch eine Komplexierung des Epoxid-O anzunehmen ist. Die *cis*-Stellung von 6-H und Epoxid-O folgt auch aus der tieferen Lage des entsprechenden Signals im Spektrum von **5** im Vergleich zu dem bei **3**. Damit wäre die *cis*-Stellung der H-Atome an C-1, C-6, C-7 und C-10 wahrscheinlich und somit auch die Konfiguration für **3** und **5**. Für diese Annahme spricht auch die stereoselektive Epoxidierung von **6**. Wie Dreiding-Modelle zeigen, ist diese Tatsache nur verständlich, wenn **6** die angegebene sterische Anordnung aufweist.

Das dritte Methylenlacton [dd τ 4.42 (1) ($J = 1.6 + 0.6$ Hz) und dd 3.79 (1) ($J = 1.6 + 0.6$)] besitzt ebenfalls die Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$. Die stark links drehende, gut kristallisierende Verbindung zeigt jedoch ein NMR-Spektrum, das deutlich von dem von **3** verschieden ist. Man erkennt sofort ein Signal, das einer Methylgruppe an einer Doppelbindung zugeordnet werden muß [s(br) τ 8.11 (3)], sowie Signale, die offensichtlich drei Protonen zuzuordnen sind, die miteinander koppeln [A: d τ 5.45 (1) ($J = 6.4$ Hz), B: ddt 7.13 (1) ($J = 6.4, 6.4 + 1.6$) und C: ddm 5.96 (1) ($J = 6.5 + 6.5$) (in C_6D_6)]. Diese Daten sind am besten vereinbar mit der Partialstruktur II:



Durch entsprechende Entkopplungsexperimente wird diese Annahme bestätigt. Bei Sättigung des Signals B wird A zum Singulett, C zum Dublett und die Signale bei 5.01 und 3.84 zu Dubletts ($J = 0.6$ Hz). Weiterhin zeigt sich bei Sättigung des Signals C, daß ein Doppeldublett bei 8.91 ein Dublett ergibt ($J = 6.2$), was dafür spricht, daß dieses Signal dem Proton an C-9 zuzuordnen ist, wobei die geminale Kopplung 6.2 Hz beträgt und die vicinale zu 10-H nicht zu beobachten ist, da der Winkel annähernd 90° beträgt. Bemerkenswert ist jedoch die hohe Lage dieses Signals. Ein analoges Signal beobachtet man im Spektrum von **8**⁴⁾ [dd 8.78 (1) ($J = 6.5 + 1.5$ Hz)], das wahrscheinlich dem H an C-3 zuzuordnen ist.

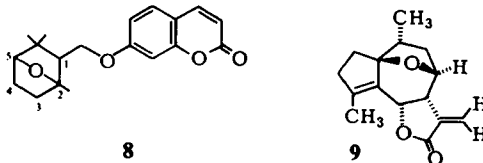
⁴⁾ F. Bohlmann, C. Zdero und H. Kapteyn, Liebigs Ann. Chem. **717**, 186 (1968).

NMR-Daten der Sesquiterpenlactone (τ -Werte, TMS als innerer Standard)

	3		5		7		6		9		
	CDCl ₃	τ Eu(fod) ₃ Δ	CDCl ₃	τ Eu(fod) ₃ Δ	CCl ₄	τ Eu(fod) ₃ Δ	CCl ₄	CCl ₄	CDCl ₃	τ Eu(fod) ₃ Δ	C ₆ D ₆
15-H	d 8.96 ^{a)}	0.26	d 9.08 ^{a)}	0.12	s (br) 8.31	0.12	s (br) 8.31	d	d 9.05 ^{a)}	0.69	9.16 ^{a)}
14-H	s 8.66	0.40	s 8.61	1.20	s (br) 8.10	1.20	s (br) 8.10	s (br) 8.21	s (br) 8.11	0.32	8.49
13-H	d 4.38 ^{b)}	0.58	d 4.40 ^{c)}	0.43	dd 4.53 ^{b)}	0.43	dd 4.53 ^{b)}	dd 4.56 ^{k)}	dd 4.42 ^{m)}	0.77	5.01 ^{m)}
13-H'	d 3.69 ^{c)}	1.33	d 3.69 ^{f)}	0.74	dd 3.81 ^{l)}	0.74	dd 3.81 ^{l)}	dd 3.84 ^{l)}	dd 3.79 ^{m)}	1.97	3.84 ^{m)}
9-H								dd 8.93 ⁿ⁾	dd 8.93 ⁿ⁾	?	8.91 ⁿ⁾
8-H								ddm 5.82 ^{o)}	ddm 5.82 ^{o)}	1.44	5.96 ^{o)}
7-H	m 6.68	0.70	m 6.70	0.58	m 6.80	0.58	m 6.80	m 6.86	ddt 6.78 ^{p)}	1.09	7.13 ^{p)}
6-H	d 4.99 ^{d)}	1.03	d 4.82 ^{e)}	0.94	d 4.74 ^{d)}	0.94	d 4.74 ^{d)}	d (br) 4.75 ^{d)}	d 5.05 ^{q)}	1.09	5.45 ^{q)}
1-H			m 7.65	0.64							

a) $J = 6.5$ Hz; b) $J = 1.8$; c) $J = 2$; d) $J = 7$; e) $J = 2.5$; f) $J = 3$; g) $J = 2.4 + 0.5$; h) $J = 2.4 + 0.5$; i) $J = 2.8 + 0.5$; m) $J = 1.6 + 0.6$;
 n) $J = 6.2 + 1.7$; o) $J = 6.5 + 6.5$; p) $J = 6.4, 6.4 + 1.6$; q) $J = 6.4$.

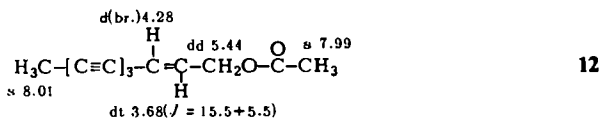
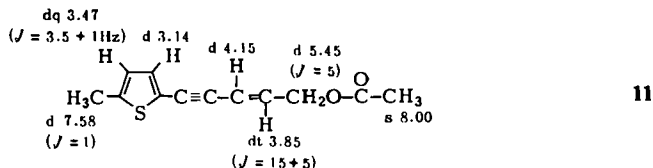
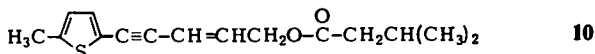
Da bei Zusatz von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ das H an C-8 relativ stark verschoben wird, ist anzunehmen, daß auch der Äthersauerstoff komplexiert wird. Da jedoch das 10-Methyl nicht stark verschoben wird, folgt somit, daß die O-Brücke zur 10-Methylgruppe *trans*-ständig steht. Daraus folgt für das Lacton die Konstitution und Konfiguration **9**:



Dreidung-Modelle zeigen, daß bei Vorliegen dieser Konfiguration die beobachteten Kopplungen für 6-H, 7-H und 8-H den erwarteten entsprechen.

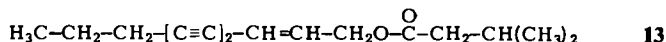
Wir möchten **6** Osmitopsin nennen, entsprechend **3** 4,5-Epoxyosmitopsin und **9** 1,8-Epoxyosmitopsin.

Die Wurzeln von *Osmitopsis asteriscoides* (L.) Cass. enthalten neben **1**, **2** und **10**²⁾ zwei weitere Verbindungen, bei denen es sich nach den spektroskopischen Daten um die Acetate **11** und **12** handelt:



Entsprechend erhält man durch Verseifung die bereits bekannten Alkohole²⁾.

O. osmitoides (Less.) Bremer enthält ebenfalls **1**, **2** und **12**, während aus der sehr nahe verwandten Gattung *Osmites* aus den Vertretern *O. hirsuta*⁵⁾ und *O. parvifolia* (DC) Hofm. **1** und **13**⁵⁾ isoliert werden.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem ERP-Sondervermögen danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

⁵⁾ F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. **105**, 2604 (1972).

⁶⁾ Herrn Dr. J. Rourke, Compton Herbarium, Botanical Garden Kirstenbosch, danken wir für die Hilfe bei der Suche und Bestimmung des Pflanzenmaterials.

Experimenteller Teil

Die UV-Spektren in Äther wurden mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in CCl_4 bzw. CHCl_3 mit dem Beckman IR 9, die NMR-Spektren in CCl_4 , CDCl_3 bzw. C_6D_6 mit dem Varian HA 100 bzw. XL 100 (TMS als innerer Standard, τ -Werte) und die Massenspektren im Varian MAT 711 mit Datenverarbeitung (Direkteinlaß) aufgenommen. Die Drehwerte bestimmte man im Perkin-Elmer Polarimeter. Für die Säulenchromatographie (SC) benutzte man Al_2O_3 (Akt.-St. II, schwach sauer) und für die Dünnschichtchromatographie (DC) SiO_2 PF 254. Als Laufmittel dienten Äther/Petroläther (30–70°C) (= Ä/PÄ).

*Isolierung der Inhaltsstoffe aus *Osmitopsis asteriscoides* (L.) Cass.*⁶⁾: 1 kg frisch zerkleinerte oberirdische Teile extrahierte man mit Ä und trennte den erhaltenen Extrakt zunächst grob durch SC und anschließend durch DC (gleiche Laufmittelgemische). Mit PÄ und Ä/PÄ (1:20) eluierte man 0.1 g eines Sesquiterpenkohlenwasserstoff-Gemisches der Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ und 100 mg Campher sowie 150 mg **1** und 7 mg **2**. Mit Ä/PÄ (1:3) eluierte man 40 mg **6** und mit Ä/PÄ (1:1) 30 mg **9** und 35 mg **3**.

Der Extrakt aus 400 g Wurzeln ergab nach SC und DC 100 mg **10**, 50 mg **1**, 5 mg **2**, 20 mg **11** und 15 mg **12** (Ä/PÄ 1:10).

4,5-Epoxyosmitopsin (3): Farblose Kristalle aus Ä/PÄ, Schmp. 119.3°C. – IR: Methylenlacton 1770, 1664 cm^{-1} . – MS: $\text{M}^+ m/e$ 246.126 (1.5%) (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 246.126); – CH_3 231 (100); 231 – CO_2 187 (32).

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589}{-203} \quad \frac{578}{-220} \quad \frac{546}{-243} \quad \frac{436}{-430} \quad \frac{365 \text{ nm}}{-1714^{\circ}} \quad (c = 0.8/\text{CHCl}_3)$$

20 mg **3** in 2 ml Dioxan erwärmte man 10 min mit 0.5 ml 2 N H_2SO_4 auf 80°C. Nach Zugabe von Wasser nahm man in Äther auf und trennte das Reaktionsgemisch durch DC (Ä/PÄ 1:3). Ausb. 55% **7**, farblose Kristalle aus Ä/PÄ, Schmp. 97°C. – UV: λ_{max} = 255, 212 nm ($\epsilon = 12400, 17000$). – IR: Methylenlacton 1770, 1668; Dien 1636 cm^{-1} . – MS: $\text{M}^+ m/e$ 230.131 (100%) (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 230.131); – CH_3 215 (82); 215 – $\text{CH}_2=\text{C}-\text{CO}_2$ 145 (84).

Osmitopsin (6): Farbloses Öl. – IR: Methylenlacton 1770, 1680 cm^{-1} . – MS: $\text{M}^+ m/e$ 232.146 (31%) (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 232.146); – CH_3 217 (9); – CO 204 (5); $\text{C}_9\text{H}_{15}^+$ 123 (72); $\text{C}_8\text{H}_{13}^+$ 109 (100).

20 mg **6** in 2 ml CHCl_3 ließ man 2 h mit 50 mg *m*-Chlorperbenzoesäure stehen. Nach Neutralwaschen mit Hydrogencarbonat trennte man das Reaktionsprodukt durch DC (Ä/PÄ 1:1). In 70proz. Ausb. erhielt man **5** als nicht kristallisierendes Öl. – IR: Methylenlacton 1772, 1670 cm^{-1} . – MS: $\text{M}^+ m/e$ 246.127 (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 246.126).

1,8-Epoxyosmitopsin (9): Farblose Kristalle aus Ä/PÄ, Schmp. 132.2°C. – IR: Methylenlacton 1770, 1681 cm^{-1} .

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589}{-301} \quad \frac{578}{-314} \quad \frac{546}{-362} \quad \frac{436}{-660} \quad \frac{365 \text{ nm}}{-1140^{\circ}} \quad (c = 0.9/\text{CHCl}_3)$$

$\text{M}^+ m/e$ 246.126 (100%) (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 246.126); – CH_3 231 (11); – H_2O 228 (10); – CHO 217 (22).

[5-(5-Methyl-2-thienyl)-pent-2-en-4-ynyl]-acetat (11): Farbloses Öl. – UV: (312), 297 nm ($\epsilon = 15600, 19200$). – IR: $\text{C}=\text{C}$ 2200; OAc 1750, 1240; *trans*- $\text{C}-\text{C}$ 955 cm^{-1} . – MS: $\text{M}^+ m/e$ 220.055 (ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ 220.056).

10 mg **11** in 2 ml CH₃OH erwärmte man 5 min mit 0.5 ml 2 N KOH auf 60°C. Das Verseifungsprodukt reinigte man durch DC (Ä/PÄ 1:1) und erhielt in 85proz. Ausb. den entsprechenden Alkohol. IR- und NMR-Spektrum sind identisch mit denen von authent. Material²⁾.

Dehydromatricarianol-acetat (12): Farblose Kristalle aus PÄ, Schmp. 38.2°C. — UV: λ_{\max} = 328, 306, 287, 271, 242, 231 nm (ϵ = 11200, 17000, 13100, 7100, 107000, 80500). — IR: C \equiv C 2235; OAc 1750, 1240; *trans*-C=C 960 cm⁻¹. — MS: M⁺ *m/e* 186.068 (48%) (ber. für C₁₂H₁₀O₂ 186.068); — CH₃CO 143 (62); — OAc 127 (56); 143 — CO 115 (100).

10 mg **12** verseifte und reinigte man wie bei **11** und erhielt in 90proz. Ausb. Dehydromatricarianol, farblose Kristalle aus Ä/PÄ, Schmp. 129°C⁷⁾.

Isolierung der Inhaltsstoffe aus weiteren Arten: Der Extrakt aus 100 g Wurzeln von *Osmiotopsis osmitoides* (Less.) Bremer⁶⁾ ergab eine Spur **1**, 4 mg **2** und 1 mg **12**. Aus 500 g oberirdischen Teilen isolierte man 1.5 mg **2** und keine Sesquiterpenlactone.

Der Extrakt aus 50 g *Osmites parvifolia* (DC) Hofm.⁶⁾ ergab 50 mg **1** und 30 mg **13**⁵⁾.

⁷⁾ J. N. Gardner, E. R. H. Jones, P. R. Leeming und J. N. Stephenson, J. Chem. Soc. **1960**, 691.