

Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, 81¹⁾

Weitere Inhaltsstoffe aus Vertretern der *Eupatorium*-Gruppe

Ferdinand Bohlmann*, Christa Zdero und Michael Grenz

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

Eingegangen am 8. Juni 1976

Die Untersuchung einer *Ayapana*-Art ergibt, daß sie wie mehrere andere Vertreter der *Eupatorium*-Gruppe Euparin-Derivate enthält. Die Konstitution von drei neuen Verbindungen (3–5) wurde geklärt. Eine *Austroeupatorium*-Art enthält dagegen keine derartigen Verbindungen, sondern neben einigen bereits bekannten fünf neue Diterpene (10–13 und 15), deren Konstitution durch spektroskopische Methoden und einige chemische Reaktionen geklärt wird.

Naturally Occurring Terpene Derivatives, 81¹⁾

Further Constituents of Representatives from the *Eupatorium* Group

The investigation of an *Ayapana* species leads to the isolation of euparine derivatives. Compounds of this type are known from many other representatives of the *Eupatorium* group. The constitution of three new compounds (3–5) is elucidated. An *Austroeupatorium* species however contains no compounds of this type but besides some known diterpenes five new diterpenes (10–13 and 15), their constitution being elucidated by spectroscopic methods and some chemical reactions.

Zur Charakterisierung der Vertreter der ehemaligen großen Gattung *Eupatorium* haben wir vor kurzem begonnen²⁾, einige Arten der neuen Gattungen³⁾ chemisch zu untersuchen, um zu klären, wie weit die Inhaltsstoffe für die Charakterisierung brauchbar sind. Aus der Gattung *Ayapana* (Tribus *Eupatorium*, Fam. *Compositae*) ist bisher nur *Ayapana triplinervis* (Vahl) King et Rob. untersucht worden. Neben Thymohydrochinon-dimethylester wurden nur einige einfache Cumarine isoliert⁴⁾.

Die Wurzeln der in Ecuador heimischen *Ayapana ecuadorensis* King et Rob. enthalten in Spuren das weitverbreitete Pentainen 1 und Euparin (2). Daneben isoliert man ein schwer trennbares Estergemisch, das schon bei der Dünnschichtchromatographie in 2 übergeht. Es war daher naheliegend, daß Dihydroeuparin-Derivate vorliegen, die eine O-Funktion am Dihydrofuranring besitzen. Die nach sorgfältiger Trennung schließlich isolierten Substanzen sind isomer und besitzen die Summenformel C₂₀H₂₂O₇. Im Massenspektrum ist das stärkste Fragment offenbar das durch Eliminierung gebildete Euparin-Ion (*m/e* 216), was die obige Annahme stützt. Eine genaue Analyse der ¹H-NMR-Spektren

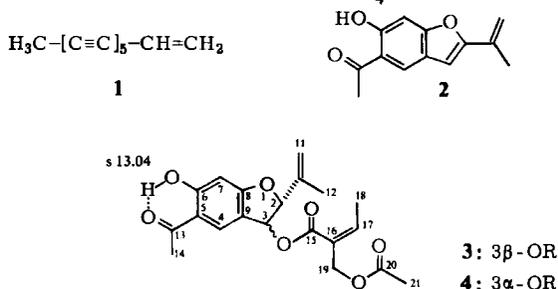
¹⁾ 80. Mittel.: F. Bohlmann und Ch. Zdero, Chem. Ber. 110, 487 (1977).

²⁾ F. Bohlmann, J. Jakupovic und M. Lonitz, Chem. Ber. 110, 301 (1977).

³⁾ R. M. King und H. Robinson, SIDA 3(5), 329 (1969).

⁴⁾ R. Hegnauer, Chemotaxonomie d. Pflanzen, III, Birkhäuser Verlag 1964.

führt zu den Konstitutionen **3** und **4**, wobei die Entscheidung, welches der beiden Isomeren *cis*-ständige Reste besitzt, durch die Kopplung $J_{2,3}$ gefällt werden kann (vgl. Lit.⁵⁾).



Tab. 1. ¹H-NMR-Signale von **3**–**5** (δ-Werte, TMS als innerer Standard)

	3 (CDCl ₃)	CDCl ₃ / C ₆ D ₆ (1:1)	4 (CDCl ₃)	CDCl ₃ / C ₆ D ₆ (1:1)	5 (CDCl ₃)
2-H	s(br) 5.08	d 5.03	d(br) 5.17	d(br) 4.76	d(br) 5.08
3-H	d 6.11	d 6.08	d 6.35	d 6.13	d 6.09
4-H	s 7.89	s 7.70	s 7.90	s 7.75	s 7.88
7-H	s 6.47	s 6.53	s 6.49	s 6.53	s 6.47
11-H	s(br) 5.15	s(br) 5.10	s(br) 5.27	s(br) 5.22	s(br) 5.16
11'-H	s(br) 4.98	s(br) 4.83	s(br) 5.11	s(br) 5.00	s(br) 4.98
12-H	s(br) 1.76	s(br) 1.61	s(br) 1.82	s(br) 1.66	s(br) 1.76
14-H	s 2.57	s 2.14	s 2.58	s 2.18	s 2.57
17-H	q(br) 6.49	q(br) 6.13	q(br) 6.47	q(br) 6.11	qq 6.16
18-H	d(br) 2.10	d(br) 1.92	d(br) 2.07	d(br) 1.90	dq 2.00
19-H	} s(br) 4.73	d 4.69	d 4.70	d 4.61	} dq 1.89
19'-H		d 4.62	d 4.61	d 4.54	
21-H	s 1.99	s 1.72	s 1.99	s 1.71	–

$J_{2,3c} = 6 \text{ Hz}$; $J_{2,3t} = 2$; $J_{17,18} = 7$; $J_{19,19'} = 12$.

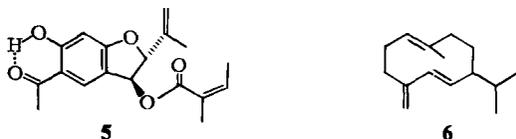
Die Drehwerte für das *trans*-Isomere und die der daraus erhaltenen O-Methylverbindung lassen vermuten, daß die gleiche absolute Konfiguration vorliegt wie beim Toxol⁵⁾. Versuche, **3** durch Verseifung in das entsprechende 6-Hydroxytoxol zu überführen, waren erfolglos. Es erfolgt auch unter sehr milden Bedingungen hauptsächlich Eliminierung zu **2**. Nur in kleiner Menge entsteht der *trans*-6-Hydroxytoxolmethylether.

Bemerkenswert ist der Unterschied der Signale für 19-H. Bei **3** tritt nur in C₆D₆ Aufspaltung ein, während bei **4** auch in CDCl₃ zwei Dubletts zu beobachten sind.

Die oberirdischen Teile enthalten ebenfalls **2**–**4** und Germacren D (**6**). Außerdem isoliert man, schwer abtrennbar von **2**, ein weiteres Dihydroeuparin-Derivat, dem die Konstitution **5** zukommen muß. Es handelt sich also um das *trans*-Isomere des Cistifolins⁶⁾, das wir aus *Carelia cistifolia* Less. isoliert haben, da im ¹H-NMR-Spektrum die Kopplung $J_{2,3}$ wie bei **3** nur 2 Hz beträgt, während sie für das Isomere 6.7 Hz beträgt⁶⁾.

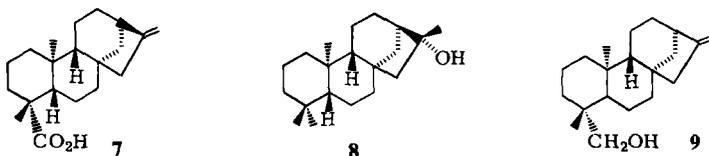
⁵⁾ L. H. Zalkow, E. Keinan, S. Steindel, A. R. Kalyanaraman und J. A. Bertrand, Tetrahedron Lett. 1972, 2873.

⁶⁾ F. Bohlmann und Ch. Zdero, Chem. Ber. 104, 964 (1971).



Die isolierten Inhaltsstoffe der *Ayapana*-Art unterscheiden sich nicht charakteristisch von denen anderer Gattungen der *Eupatorium*-Gruppe.

Aus der Gattung *Austro eupatorium* haben wir die in Ecuador heimische *A. inulaefolium* (HBK) King et Rob. untersucht. Die Wurzeln enthalten 6, Kaurensäure (7)⁷⁾ und Kauranol (8)⁷⁾ sowie das Diterpen 9⁸⁾. Auch die oberirdischen Teile liefern 7. Daneben isoliert man



jedoch ein Gemisch weiterer Diterpene, die relativ schwer trennbar sind. Die Hauptfraktion besteht aus einem Öl, das nicht weiter auftrennbar ist. Eingehende ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen lassen erkennen, daß ein Epimerengemisch vorliegen muß, was jedoch erst in Deuteriobenzol klar erkennbar ist, obwohl hier viele Signale nicht erster Ordnung interpretierbar sind. In Deuteriochloroform dagegen täuschen einige dicht beieinander liegende Signale eine höhere Multiplizität vor. Die Lage dieser Signale läßt vermuten, daß evtl. epimere Halbacetale vorliegen. Wir haben daher versucht, in Methanol mit *p*-Toluolsulfonsäure die entsprechenden Acetale zu erhalten. Man isoliert dabei jedoch nur ein einheitliches Produkt mit der Summenformel C₂₀H₂₆O₃, das nach dem ¹H-NMR-Spektrum und IR-Spektrum offensichtlich durch Wasserabspaltung entstanden ist. Da im Massenspektrum der Epimeren das Ion mit der höchsten Masse die gleiche Masse besitzt, wird hier offenbar auch Wasser abgespalten und das Molekül-Ion ist nicht zu beobachten. Das IR-Spektrum des Wasserabspaltungsproduktes zeigt, daß die Verbindung eine konjugierte und eine nicht konjugierte Ketogruppe enthält, während das NMR-Spektrum auf ein β-Furanketon hindeutet. Entsprechend beobachtet man im Massenspektrum als Basis-Peak *m/e* 95 (Furfurylkation). Eingehende NMR-spektroskopische Studien besonders in Deuteriobenzol zeigen, daß offensichtlich das Furanketon 10 entstanden ist, das in kleiner Menge auch aus der Pflanze isoliert wird. Bei 270 MHz sind fast alle Signale eindeutig erster Ordnung interpretierbar (s. Tab. 2). Wir möchten 10 Austrofolin nennen.

10 ist offenbar aus einem Hydroxydihydrofuran-Derivat gebildet worden. Zur Klärung der Frage, ob die OH-Gruppe an C-15 oder C-16 steht, haben wir die Epimeren mit Mangandioxid in das Lacton übergeführt, dem nach der Lage des 14-H die Konstitution 14 zukommen muß. Beim Vorliegen der isomeren 16-Oxoverbindung müßte das Signal für

⁷⁾ T. K. Devon und A. I. Scott, Handbook of Naturally Occurring Compounds, Vol. II, Academic Press, New York and London 1972.

⁸⁾ F. Bohlmann und N. Rao, Chem. Ber. 106, 841 (1973).

Das $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ des Naturstoffs zeigt, daß dieser neben vier tertiären Methylgruppen die Gruppierung $\text{RCHCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ enthält [ddd $\delta = 2.26(1)$ ($J = 15, 7, 7$ Hz, dd(br) $2.47(1)$ ($J = 15, 7, 3$), t(br) $5.44(1)$ ($J = 7$), dd $6.89(1)$ ($J = 17, 11$), d(br) $5.22(1)$ ($J = 17$), d(br) $5.13(1)$ ($J = 11$), s(br) $1.81(3)$]. Alle Daten sprechen für ein Labdan-Derivat der Konstitution **15**. Die *E*-Konfiguration des Diens folgt aus der chemischen Verschiebung von 14-H⁹⁾. Bei der Periodsäure-Spaltung werden offenbar zunächst die OH-Gruppen an C-6 und C-7 angegriffen. Der so gebildete Dialdehyd geht dann sofort in das cyclische Acetal **17** über. Wir möchten **15** Austroinulin nennen.

Wie bereits erwähnt, beobachtet man beim Epimerengemisch von **11** und **12** nur für einige Protonen unterschiedliche Signale. Überraschend groß ist für beide Epimeren die Kopplung zwischen 15- und 16-H ($J = 4$ Hz), während die für 14- und 15-H wie bei Dihydrofuran üblich nur ca. 2 Hz beträgt.

Bemerkenswert ist ferner, daß nur im Spektrum von **10** (in C_6D_6) und **13** bei den Signalen von 1α - und 3α -H eine W-Kopplung beobachtet wird, und daß sich im Spektrum von **13** die relative Lage der Signale für 3α - und 3β -H vertauscht. Wahrscheinlich ist das auf eine unterschiedliche Konformation des entsprechenden Cyclohexanrings zurückzuführen.

Überblickt man die Inhaltsstoffe dieser *Austro eupatorium*-Art, so fällt auf, daß hier keine der bisher in der *Eupatorium*-Gruppe beobachteten Verbindungstypen vorhanden sind.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit. Herrn Dr. R. King, Smithsonian Institution, Washington, danken wir für das Pflanzenmaterial.

Experimenteller Teil

IR: Beckman IR 9, CCl_4 ; UV: Beckman DK 1, Ether; $^1\text{H-NMR}$: Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711 mit Datenverarbeitung, 70 eV, Direkteinlaß. Die lufttrockenen Pflanzenteile wurden zerkleinert und mit Ether/Petrolether (= E/PE) 1:2 bei Raumtemp. 24 h extrahiert. Die Extrakte trennte man zunächst grob durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Akt.-St. II) und dann weiter durch DC (SiO_2 , GF 254). Als Laufmittel dienten E/PE-Gemische. Bereits bekannte Substanzen identifizierte man durch ihre UV-, IR- und NMR-Spektren. Die isolierten Verbindungen sind in der Reihenfolge ihrer Polarität aufgeführt.

Ayapana ecuadorensis King et Rob.¹⁰⁾: 133 g Wurzeln ergaben ca. 0.1 mg **1**, 100 mg **2** und ein Gemisch von 50 mg **3** und **4** (ca. 5:1) (E/PE 1:1). Ein Teil des Gemisches trennte man durch DC an DC-Alufolie (E. Merck AG) (E/PE 1:1), da bei präparativen Platten **3** weitgehend in **2** überging. 120 g oberirdische Teile lieferten 20 mg **6**, 5 mg **5** (E/PE 1:3), 90 mg **2** und 50 mg **3** und **4**.

trans-3-Hydroxy-2,3-dihydroeuparin-[α -acetoxymethyl-trans-crotonat] (**3**): Farbloses Öl. – UV: λ_{max} = 317, 274, 241, 233, 222, 217 nm ($\epsilon = 4800, 9900, 10300, 11300, 20900, 21500$). – IR: OAc 1750; C = CCO_2R 1725; C=O (brückengebunden) 3500–2700, 1640 cm^{-1} . – MS: M^+ m/e 374.136 (6%) (ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$ 374.137); – RCO_2H 216 (100); 216 – CH_3 201 (95); 201 – CO 173 (30); RCO^+ 141 (24).

$$[\alpha]_{24}^{\text{D}} = \frac{589}{-92} \quad \frac{578}{-96.5} \quad \frac{546}{-111.5} \quad \frac{436 \text{ nm}}{-205.5^{\text{a}}} \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

20 mg **3** in 4 ml Methanol versetzte man bei 20°C mit 1 ml 2 N KOH. Nach 2 min wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert, in Ether aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ge-

⁹⁾ F. Bohlmann und Ch. Zdero, Chem. Ber. **107**, 1416 (1974).

¹⁰⁾ Im Februar 1976 in Ecuador gesammelt, Herbar Nr. 7000.

waschen und eingedampft. Der Rückstand gab nach DC (E/PE 1:3) 10 mg 2 und 3 mg 6-Hydroxytoxol-3-methylether, farbloses Öl. – IR: C=O (brückengebunden) 3600–2500, 1640; Aromat 1477, 1332, 1269, 1180, 1098, 1045 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2-H d(br) 5.09 ($J = 2.5$ Hz); 3-H d 4.71 ($J = 2.5$); 4-H s 7.76; 7-H s 6.46; 11-H s(br) 5.06 und 4.95; 12-H s(br) 1.72; OCH_3 s 3.43; COCH_3 s 2.58; OH s – 12.53. – MS: M^+ m/e 248.105 (100%) (ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 248.105); – CH_3OH 216 (47).

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{-3.7} \quad \frac{578}{-3.8} \quad \frac{546}{-5.5} \quad \frac{436 \text{ nm}}{-18.0^\circ} \quad (c = 0.02, \text{CHCl}_3)$$

cis-3-Hydroxy-2,3-dihydroeuparin-[α -acetoxymethyl-*trans*-crotonat] (4): Farbloses Öl. – UV: $\lambda_{\text{max}} = 317, 274 \text{ nm}$. – IR: OAc 1750; C=CCO₂R 1725; CO (brückengebunden) 3500–2700, 1640 cm^{-1} . – MS: M^+ m/e 374.137 (5%) (ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$ 374.137); – RCO₂H 216 (95); 216 – CH_3 201 (100); 201 – CO 173 (32); RCO⁺ 141 (27).

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{+22} \quad \frac{578}{+24} \quad \frac{546}{+27} \quad \frac{436 \text{ nm}}{+51.5^\circ} \quad (c = 0.6, \text{CHCl}_3)$$

trans-3-Hydroxy-2,3-dihydroeuparin-angelicat (5): Farbloses Öl. – IR: C=CCO₂R 1725; C=C (brückengebunden) 3500–2700, 1640 cm^{-1} . – MS: M^+ m/e 316.131 (5%) (ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 316.131); – RCO₂H 216 (100); 216 – CH_3 201 (90); RCO⁺ 83 (51).

Austro eupatorium inulaefolium (HBK) King et Rob.¹¹⁾: 58 g Wurzeln ergaben 100 mg 6, 200 mg 7, 30 mg 8 und 20 mg 9. 96 g oberirdische Teile lieferten 500 mg 7, 5 mg 10 (E/PE 1:1), 2 mg 13 (E/PE 1:1), 60 mg 11/12 (E/PE 2:1) und 50 mg 15 (E/PE 2:1).

Austrofolin (10): Farblose Kristalle, Schmp. 79–80°C (E/PE). – UV: $\lambda_{\text{max}} = 248 \text{ nm}$ ($\epsilon = 2600$). – IR: C=CH₂ 3090, 1650, 890; C=O 1720; β -Furanketon 1688, 1565, 1510, 870 cm^{-1} . – MS: M^+ m/e 314.188 (3.5%) (ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 314.188); – CH_3 299 (3); – H₂O 296 (4); C₁₀H₁₅O 151 (22); A¹²⁾ 95 (100).

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{+12} \quad \frac{578}{+12.5} \quad \frac{546}{+13} \quad \frac{436}{+13} \quad \frac{365 \text{ nm}}{-30^\circ} \quad (c = 1.27, \text{CHCl}_3)$$

15,16-Dihydroaustrofolin-15 α - bzw. - β -ol (11 bzw. 12): Zähes farbloses Öl. – IR: OH 3610; C=CH₂ 3080; C=O 1712; C=C–C=O 1680, 1650 cm^{-1} . – MS: M^+ m/e –; – H₂O 314.187 (30%) (ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 314.188); 314 – CH_3 299 (11); 314 – H₂O 296 (9); C₄H₄O₂ (B?¹²⁾ 84 (100).

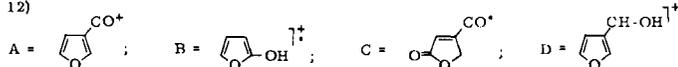
20 mg 11 und 12 wurden in 3 ml Methanol unter Zusatz von 30 mg *p*-Toluolsulfonsäure 10 min auf 70°C erwärmt. Nach Erkalten versetzte man mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, nahm in Ether auf und reinigte den Eindampfrückstand durch DC (E/PE 1:1). Man erhielt 15 mg 10, identisch mit natürlichem Material.

10 mg 11 und 12 in 5 ml Ether rührte man 1 h mit 100 mg Mangandioxid. Nach DC (E/PE 1:1) erhielt man 8 mg 14, farblose Kristalle, Schmp. 148/149°C (E/PE). – IR: Lacton 1785; C=O 1715; C=C–C=O 1685 cm^{-1} . – MS: M^+ m/e 330.184 (15%) (ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$ 330.189); – CH_3 315 (15); – H₂O 312 (6); 315 – C¹²⁾ 204 (25); C₁₀H₁₅O 151 (100).

12-Desoxo-austrofolin-12-ol (13): Farbloses Öl. – IR: OH 3620; C=O 1720 cm^{-1} . – MS: M^+ m/e 316.203 (7%) (ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 316.203); – H₂O 298 (6); C₁₀H₁₅O 151 (32); D¹²⁾ 97 (100).

¹¹⁾ Im Februar 1976 in Ecuador gesammelt, Herbar Nr. 6866 und 6917.

¹²⁾



2 mg **13** in 2 ml Ether rührte man 1 h mit 25 mg Mangandioxid und erhielt nach DC (E/PE 1:1) 1.5 mg **10**, identisch mit dem natürlichen Diketon.

Austroinulin (15): Zähes, farbloses Öl. – IR: OH 3430; CH=CH₂ 3090, 1645, 900 cm⁻¹. – MS: M⁺ m/e –; – H₂O (304.239 (10%)) (ber. für C₂₀H₃₂O₂ 304.240); – ·CH₃ 289 (3); – H₂O 286 (6); 286 – ·CH₃ 271 (5); C₃H₇⁺ 43 (100).

$$[\alpha]_{24}^{25} \cdot c = \frac{589}{+24} \quad \frac{578}{+25} \quad \frac{546}{+28} \quad \frac{436 \text{ nm}}{+48.5^\circ} \quad (c = 4.0, \text{CHCl}_3)$$

10 mg **15** in 0.5 ml Benzol erwärmte man mit 0.1 ml Acetanhydrid und 20 mg 4-Pyrrolidinopyridin¹³⁾ 30 min auf 70°C. Nach Neutralwaschen lieferte das Reaktionsprodukt nach DC (E/PE 1:3) 10 mg **16**, farbloses Öl. – IR: OH 3480; CH=CH₂ 3080, 1640; OAc 1740, 1235 cm⁻¹. – MS: M⁺ m/e –; – H₂O 388.260 (2%) (ber. für C₂₄H₃₆O₄ 388.261); – AcOH 328 (3); 328 – H₂C=C=O 286 (20); H₃CCO⁺ 43 (100).

10 mg **15** in 0.5 ml Methanol versetzte man bei Raumtemp. mit 10 mg Periodsäure in 0.5 ml Wasser. Nach 1 h neutralisierte man mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, nahm in Ether auf und reinigte durch DC (E/PE 1:3). Man erhielt 3 mg **17** sowie mehrere polare Substanzen, die nicht weiter untersucht wurden.

17: IR: OH 3600; CH=CH₂ 1645, 915 cm⁻¹. – MS: M⁺ m/e 320.233 (1%) (ber. für C₂₀H₃₂O₃ 320.235); – ·CH₃ 305 (2); – H₂O 302 (3); H₂C=CHC(CH₃)=CHCH₂⁺ 81 (100).

¹³⁾ Vgl. W. Steglich und G. Höfle, *Angew. Chem.* **81**, 1001 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 981 (1969).