

Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, 108¹⁾

Über ein anomales Sesquiterpen aus *Berkheya radula* (Harv.) De Willd.

Ferdinand Bohlmann^{*)}, Ngo Le Van^{*)} und Joachim Pickardt^{**)}

Institut für Organische Chemie^{*)} und Institut für Anorganische und Analytische Chemie^{**)}
der Technischen Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

Eingegangen am 1. Februar 1977

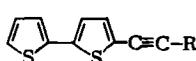
Die Wurzeln von *Berkheya radula* enthalten neben bekannten Verbindungen einen neuen Sesquiterpen-Kohlenwasserstoff, Berkheyaradulen, mit anomalem Kohlenstoffgerüst (11). Die Konstitution wird durch spektroskopische Methoden und durch Überführung in den Alkohol 14 geklärt, dessen Konstitution und Stereochemie durch Röntgenstrukturanalyse des Dinitrobenzoats von 14 gesichert wird.

Naturally Occurring Derivatives, 108¹⁾

On an Anomal Sesquiterpene from *Berkheya radula* (Harv.) De Willd.

The roots of *B. radula* contain besides known compounds a new sesquiterpene hydrocarbon, berkheyaradulene, with an anomal carbon skeleton (11). The structure is elucidated by spectroscopic methods and by transformation into the alcohol 14. The structure and stereochemistry of 14 has been confirmed by X-ray structure analysis of its dinitrobenzoate.

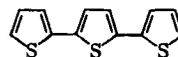
Aus der südafrikanischen Gattung *Berkheya* haben wir bereits mehrere Vertreter auf ihre Inhaltsstoffe untersucht²⁾. Charakteristisch für diese Gattung sind Thiophenacetylenverbindungen²⁾. Auch die Wurzeln von *B. radula* enthalten 1–4²⁾ sowie β -Amyrinacetat (5) und β -Amyrin (6)³⁾.



1: R = CH=CH₂

2: R = CH(OH)CH₂OH

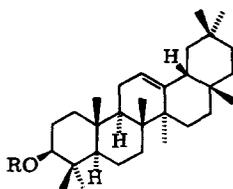
3: R = CH₂CH₂OH



4

5: R = Ac

6: R = H



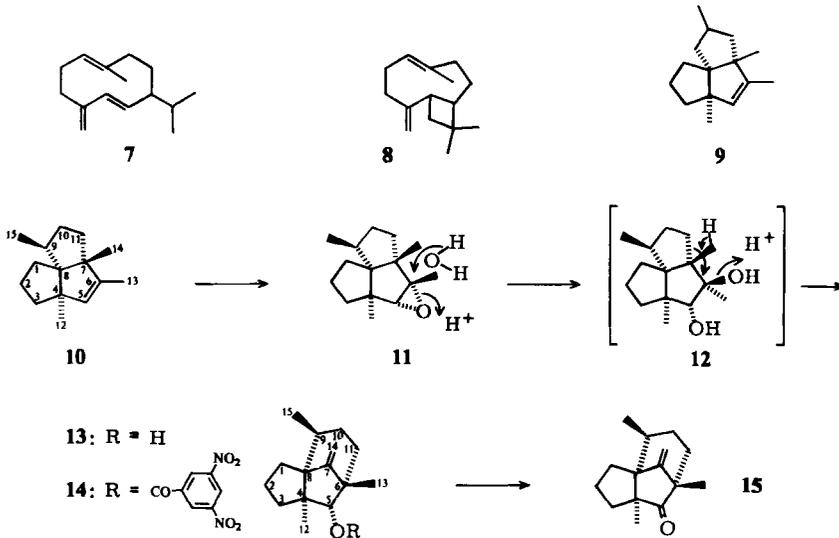
¹⁾ 107. Mitteil.: F. Bohlmann und N. Le Van, *Phytochemistry* **16**, 1304 (1977).

²⁾ F. Bohlmann und C. Zdero, *Chem. Ber.* **105**, 1245 (1972); F. Bohlmann und A. Suwita, ebenda **108**, 515 (1975).

³⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg und K. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **20**, 326 (1937).

Daneben isoliert man ein mit **6** isomeres tetracyclisches Triterpen, dessen Konstitution nicht gesichert werden konnte.

Die Kohlenwasserstoff-Fraktion enthält neben Germacren D (**7**) und Caryophyllen (**8**) ein weiteres Sesquiterpen der Summenformel $C_{15}H_{24}$, dessen Konstitution erst nach Ausnutzung aller spektroskopischen Methoden beim Kohlenwasserstoff sowie einiger Umwandlungsprodukte geklärt werden konnte. Der Kohlenwasserstoff zeigt im 1H -NMR-Spektrum ein Methyldublett bei $\delta = 0.86$, ein Singulett bei 0.93 (6H) und ein Dublett bei 1.56 ($J = 1.5$ Hz) sowie ein verbreitertes Singulett bei 4.87 (1H). Die übrigen Signale sind nicht klar interpretierbar. Um daher weitere Anhaltspunkte für die Konstitution zu gewinnen, haben wir das Epoxid dargestellt. Man erhält dabei weitgehend nur ein Produkt, das durch Dünnschichtchromatographie rein erhalten wird. Beim Versuch, dieses mit Periodsäure zu spalten, erhält man unter Umlagerung einen Alkohol, der mit Mangandioxid zum Keton oxidiert werden kann. Überraschenderweise erhält man auch mit Ozon das Epoxid. Alle diese Verbindungen haben wir eingehend NMR-spektroskopisch untersucht. Die ^{13}C -NMR-Spektren zeigen, schon aufgrund des Vorhandenseins von nur einer Doppelbindung, daß ein tricyclisches Sesquiterpen vorliegen muß. Jedoch läßt sich auch nach Zusatz von Verschiebungsreagenzien nicht eindeutig entscheiden, ob **9** oder **10** für die Konstitution des Naturstoffs anzunehmen ist. Wir haben daher den durch Umlagerung des Epoxids mit Periodsäure erhaltenen Alkohol in das 3,5-Dinitrobenzoat übergeführt. Die Röntgenstrukturanalyse liefert die Konstitution **14**. Daraus folgt, daß dem Naturstoff die Konstitution **10** (relative Konfiguration) zukommen dürfte. Für die Bildung der Derivate kann der im Formelschema wiedergegebene Mechanismus angenommen werden.



Die α -Stellung der O-Funktionen wird auch durch den Vergleich der 14-H-Signale bei **14** mit denen des nicht rein erhaltenen Epimeren gestützt, da diese Signale bei β -ständigem Esterrest deutlich tiefer liegen ($\delta = 5.65$ und 5.23).

Erschwerend für die Konstitutionsermittlung war die überraschende Mangandioxid-Oxidation von **13**. Aber schon das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **15** und die beobachteten Verschiebungen nach Zusatz von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ deuten darauf hin, daß kein α,β -ungesättigtes Keton vorliegen kann (s. Tab. 1). Leider sind die NMR-Spektren auch mit Verschiebungsreagenzien nur teilweise interpretierbar.

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Signale für **10**, **11**, **13** – **15** (270 MHz, CDCl_3 , δ -Werte, TMS als innerer Standard)

	10	11	$\Delta^a)$	13	$\Delta^a)$	14	15	$\Delta^a)$
5-H	s(br) 4.87	s 3.03	1.73	s 3.52	1.78	s 4.72	—	—
12-H	s 1.03	s 1.11	0.64	s 1.10	0.50	s 1.18	s 1.15	0.60
13-H	d 1.56	s 1.27	0.74	s 1.02	0.80	s 1.01	s 1.10	0.61
14-H	s 1.03	s 1.04	0.52	s 4.58	0.24	s 4.92	s 4.78	0.28
14'-H	s 1.03	s 1.04	0.52	s 4.78	0.27	s 5.00	s 4.92	0.31
15-H	d 0.86	d 0.82	0.25	d 0.81	0.27	d 0.91	d 0.92	0.23
9-H	m 2.00	—	—	—	—	—	ddq 1.91	—

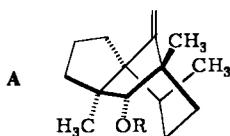
$^a)$ Δ -Werte in ppm nach Zusatz von ca. 0.1 Äquivalenten $\text{Eu}(\text{fod})_3$; $J(\text{Hz})$: 9,15 = 7; 5,13 = 1.5; 9,10 = 5 und 7.

Tab. 2. $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale von **10** und **11** (δ -Werte, CDCl_3 , TMS als innerer Standard)

	10	11	$\Delta^a)$
C-1	t 23.7	t 24.5	1.4
C-2	t 32.0	t 35.8	1.8
C-3	t 42.7	t 38.1	1.8
C-4	s 56.7	s 52.1	4.4
C-5	d 132.8	d 75.9	13.6
C-6	s 142.8	s 70.6	8.5
C-7	s 60.0	s 54.7	4.5
C-8	s 63.9	s 67.2	3.6
C-9	d 40.0	d 41.1	2.5
C-10	t 33.7	t 30.0	1.7
C-11	t 37.0	t 35.5	2.8
C-12	q 24.1	q 22.9	1.9
C-13	q 17.3	q 16.9	3.1
C-14	q 23.2	q 20.1	1.5
C-15	q 13.0	q 15.8	1.0

$^a)$ Δ -Werte in ppm nach Zusatz von ca. 0.5 Äquivalenten $\text{Yb}(\text{fod})_3$, einige Zuordnungen sind eventuell noch austauschbar.

In **A** ist die sich aus der Röntgenstrukturanalyse ergebende Konformation von **14** im Kristallgitter wiedergegeben.

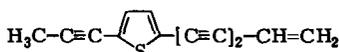
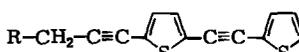
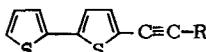


14 kristallisiert monoklin in der Raumgruppe $P2_1$ mit 2 Molekülen in der asymmetrischen Einheit, die Gitterkonstanten betragen $a = 8.294(5)$, $b = 23.131(15)$, $c = 11.529(3)$ Å und $\beta = 108.91(4)^\circ$. Die Intensitätsmessung erfolgte mit einem Vierkreisdiffraktometer Syntex P 2 unter Verwendung monochromatischer Mo-K_α -Strahlung. Für die Strukturbestimmung wurden

4279 unabhängige Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$ verwendet. Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst. Die anisotrope Verfeinerung ergab einen R -Wert von 0.103, die H-Atome wurden noch nicht lokalisiert, auch die absolute Konfiguration kann noch nicht angegeben werden. Detailliertere Ergebnisse werden an anderer Stelle publiziert.

Auch die Wurzeln von *B. bipinnatifida* (Harv.) Roessler enthalten **1**, **3** und **4** sowie **16–18**²⁾ und **5**, das auch aus den oberirdischen Teilen isoliert wird.

Die Wurzeln von *B. rhapontica* (DC) Hutch. et Burtt. Davy ssp. *platyptera* (Harv.) Roessler enthalten **4**, **19**²⁾, **20**²⁾ und **5**.

**16****17**: R = H **18**: R = OH**19**: R = CH₂CH₂OAc **20**: R = CH(OAc)CH₂OAc

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den bisherigen Feststellungen, daß für die Gattung *Berkheya* Thiophenacetylenverbindungen charakteristisch sind. Ob weitere Sesquiterpene vom Typ **10** in dieser Tribus vorkommen, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden⁴⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit, Frau Dr. O. Hilliard, Bot. Inst., University of Natal, sowie der Firma *Hoffmann-La Roche*, Südafrika, für das Pflanzenmaterial.

Experimenteller Teil

IR: Beckman IR 9, CCl₄. – NMR: Bruker WH 270, δ -Werte, TMS als innerer Standard. – MS: Varian MAT 711, Direkteinlaß, 70 eV. – Optische Rotation: Perkin-Elmer, CHCl₃. – Die lufttrockenen Pflanzenteile extrahierte man mit Ether/Petrolether (1 : 2) und trennte die erhaltenen Extrakte zunächst grob durch Säulenchromatographie (SC) (SiO₂, Akt.-St. II) und weiter durch Dünnschichtchromatographie (DC) (SiO₂ GF 254). Als Laufmittel dienten Ether/Petrolether (=E/PE)-Gemische. Bereits bekannte Substanzen identifizierte man durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren.

Berkheya radula (Harv.) de Willd. (gesammelt in Südafrika): 4 kg Wurzeln ergaben 30 mg **7**, 80 mg **8**, 800 mg **10** (PE)⁵⁾, 25 mg **1**, 2 g **4**, 300 mg **5**, 1.0 g eines mit **6** isomeren Triterpens (E/PE 1 : 3), 50 mg **6**, 1 mg **3** und 50 mg **2**. **6** zeigt mit authentischem Material keine Schmp.-Depression. Das mit Acetanhydrid aus **6** erhaltene Acetat ist mit **5** identisch (IR- und NMR-Spektren, Schmp.).

Berkheya bipinnatifida (Harv.) Roessler (Dr. O. Hilliard, Univ. of Natal): 150 g Wurzeln ergaben 5 mg **1**, 5 mg **16**, 25 mg **17**, 12 mg **4**, 9 mg **3**, 17 mg **18** und 320 mg **5**. 200 g oberirdische Teile lieferten 100 mg **5** und zwei nicht identifizierte Triterpene.

Berkheya rhapontica (DC) Hutch. et Burtt. Davy ssp. *platyptera* (Harv.) Roessler (Dr. O. Hilliard, Univ. of Natal): 100 g Wurzeln ergaben 50 mg **4**, 5 mg **19**, 5 mg **20** und 100 mg **5**.

⁴⁾ Anmerkung bei der Korrektur (6. 9. 1977): Die gleiche Verbindung ist inzwischen aus *Isocoma wrightii* isoliert worden (L. H. Zalkow, R. N. Harris III, D. van Derveer und J. A. Bertrand, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1977, 456).

⁵⁾ **7**, **8** und **10** trennte man nach Vakuumdestillation der PE-Fraktion durch SC an einer mit AgNO₃ imprägnierten SiO₂-Säule (Laufmittel E/PE 1:50).

Berkheyradulen (**10**): Farbloses Öl, Sdp. 120°C/0.1 Torr. — IR: 3010, 2930, 1445, 1375, 850 cm⁻¹. — MS: M⁺ m/e = 204.188 (19%) (ber. für C₁₅H₂₄ 204.188); — ·CH₃ 189 (30); — H₂C=CH₂ 176 (17); — C₃H₆ 162 (100); 162 — ·CH₃ 147 (55).

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{-85} \quad \frac{578}{-88} \quad \frac{546}{-101} \quad \frac{436}{-177} \quad \frac{365 \text{ nm}}{-290^\circ} \quad (c = 3.5)$$

31 mg **10** in 3 ml Methylenchlorid versetzte man mit 1 ml 5proz. NaHCO₃-Lösung und rührte 24 h mit 35 mg *m*-Chlorperbenzoesäure. Nach DC (E/PE 1:10) erhielt man 16 mg Epoxid **11** sowie kleine Mengen des Epimeren, farbloses Öl. — IR: 1455, 1375, 1370, 1075, 995, 870 cm⁻¹. — MS: M⁺ m/e = 220.182 (48%) (ber. für C₁₅H₂₄O 220.183); — ·CH₃ 205 (72); — H₂O 202 (12); — CHO 191 (14); — C₃H₇ 177 (60); C₃H₇⁺ 43 (100).

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{-48} \quad \frac{578}{-50} \quad \frac{546}{-57} \quad \frac{436 \text{ nm}}{-106^\circ} \quad (c = 4.0)$$

Die Lösung von 34 mg **10** in 5 ml Methylenchlorid wurde bei -70°C mit Ozon gesättigt (5 min). Nach Eindampfen i. Vak. versetzte man mit Eisessig und Zinkstaub. Nach DC (E/PE 1:10) erhielt man 20 mg **11**, identisch mit dem oben erhaltenen Produkt.

21 mg **11** rührte man 30 min mit 0.1 mol Periodsäure in 2 ml absol. Ether. Nach Neutralwaschen ergab der Eindampfrückstand nach DC (E/PE 1:3) 10 mg **13**, farbloses Öl. — IR: OH 3640; C=CH₂ 3080, 880; 1380, 1345, 1230, 1120, 1040 cm⁻¹. — MS: M⁺ m/e = 220.183 (100%) (ber. für C₁₅H₂₄O 220.183); — ·CH₃ 205 (26); — H₂O 202 (42); 202 — ·CH₃ 187 (51); — C₃H₆ 178 (81); 178 — CHO 149 (95).

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{-24} \quad \frac{578}{-25} \quad \frac{546}{-28} \quad \frac{436 \text{ nm}}{-44^\circ} \quad (c = 1.7)$$

100 mg **13** in 2 ml absol. Benzol erwärmte man mit 150 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid unter Zusatz von 0.1 ml absol. Pyridin 1 h zum Sieden. Man wusch neutral, reinigte den Eindampfrückstand durch DC (E/PE 1:3) und erhielt 82 mg **14**, farblose Kristalle aus CHCl₃/Petrolether, Schmp. 146–147°C. — IR: PhCO₂R 1735; NO₂ 1550 cm⁻¹. — MS: m/e = 414.180 (16%) (ber. für C₂₂H₂₆N₂O₆ 414.179); — C₆H₃(NO₂)₂CO₂H 202.172 (100) (ber. für C₁₅H₂₂ 202.172); C₆H₃(NO₂)₂CO⁺ 195 (82).

C₂₂H₂₆N₂O₆ (414.8) Ber. C 63.74 H 6.32 N 6.76 Gef. C 64.08 H 6.44 N 6.54

Analog erhielt man aus dem Gemisch von **11** mit seinem β-Epimeren nach saurer Isomerisierung ein nicht trennbares Gemisch von **14** mit seinem 5β-Epimeren, dessen ¹H-NMR-Signale sich z. T. von denen von **14** unterscheiden.

20 mg **13** rührte man bei 24°C 16 h mit 300 mg MnO₂. Nach DC (E/PE 1:10) erhielt man 10 mg **15**, farbloses Öl. — IR: C=O 1740; C=CH₂ 3080, 1660, 890 cm⁻¹. — MS: M⁺ m/e = 218 (60%); — ·CH₃ 203 (10); — CO 190 (4); — C₃H₆ 176 (55); 176 — CO 148 (28); C₃H₇⁺ 43 (100).

[35/77]