

Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, 121<sup>1)</sup>

## Atisiren-Derivate aus *Garuleum sonchifolium* (DC) T. Norl.

Ferdinand Bohlmann\* und Michael Grenz

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

Eingegangen am 22. Juli 1977

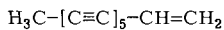
Die Untersuchung der südafrikanischen Composite ergibt neben bekannten Verbindungen drei neue Diterpene mit dem Kohlenstoffskelett des Atisirens (9, 13 und 17). Die Konstitutionen werden durch die spektroskopischen Daten und einige chemische Umwandlungen geklärt. Die biogenetischen Beziehungen werden diskutiert.

### Naturally Occurring Terpene Derivatives, 121<sup>1)</sup>

#### Atisirene Derivatives from *Garuleum sonchifolium* (DC) T. Norl.

The investigation of the South African Composite affords besides known compounds three new diterpenes with the carbon-skeleton of atisirene (9, 13, and 17). The structures have been elucidated by spectroscopic data and some chemical transformations. The biogenetic relationship is discussed.

Aus der südafrikanischen Gattung *Garuleum* (Tribus *Calendulaceae*) ist bisher erst ein Vertreter untersucht worden<sup>2)</sup>. Die Wurzeln von *G. sonchifolium* enthalten neben 1,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Pinen (2, 3) die Diterpene 4 und 5, die auch aus *G. bipinnatifidum* isoliert wurden<sup>2)</sup>.



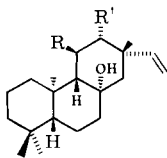
1



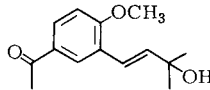
2



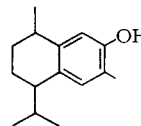
3



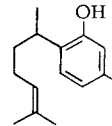
	R	R'
4	H	H
5	OH	OAc



6



7



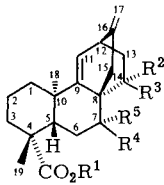
8

<sup>1)</sup> 120. Mittel.: F. Bohlmann, P. K. Mahanta, A. A. Natu, R. M. King und H. Robinson, *Phytochemistry* (im Druck).

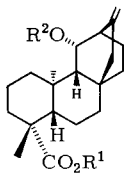
<sup>2)</sup> F. Bohlmann, G. Weickgenannt und C. Zdero, *Chem. Ber.* **106**, 826 (1973); neuere Untersuchungen über die wahrscheinliche absolute Konfiguration dieser Diterpene haben zu der hier angegebenen geführt. Eine ausführliche Diskussion erfolgt an anderer Stelle.

Daneben isoliert man **6** und **7**. Die oberirdischen Teile liefern neben **1**, **4** und **8** drei nicht trennbare Säuren.

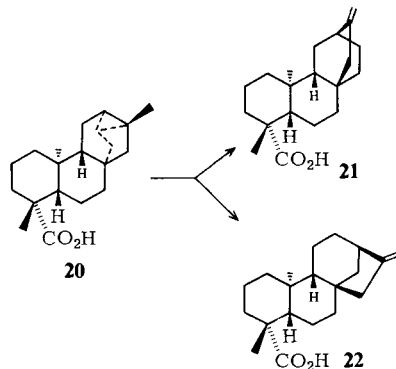
Nach Veresterung der Säuren mit Diazomethan erhält man drei schwer trennbare Acetate, zwei Isomere der Summenformel  $C_{23}H_{32}O_4$  und eines der Zusammensetzung  $C_{23}H_{34}O_4$ . Zur Klärung der Konstitution wurden die beiden isomeren Acetate durch partielle Verseifung in die Hydroxyester und anschließend durch Oxidation mit Chromsäure/Pyridin in die Ketone übergeführt. Systematische  $^1H$ -NMR-spektroskopische Untersuchungen unter Hinzuziehung von Doppelresonanzmessungen und  $Eu(fod)_3$  als Verschiebungsreagenz führen zu den Konstitutionen **10** und **14** für die Acetate, so daß als Naturstoffe **9** und **13** vorliegen dürften (s. Tab. 1). Es handelt sich also um Derivate des Dehydroatisirens<sup>3)</sup>. Für die Konstitution **10** sprechen zunächst einmal die Signale für 11-, 12- und 14-H. Entkopplungsexperimente zeigen, daß das olefinische Signal mit dem 12-H koppelt, das seinerseits wiederum mit zwei Wasserstoffen koppelt, die mit dem 14-H koppeln, das eindeutig dem Proton zuzuordnen ist, das an dem C-Atom steht, an dem sich auch die Acetoxy-Gruppe befindet. Beim Übergang in das Keton **12** beobachtet man weiterhin eine deutliche Tieffeld-Verschiebung von  $7\alpha$ -H. Die axiale Stellung der Methoxycarbonyl-Gruppe ist dem IR-Spektrum zu entnehmen<sup>4)</sup>. Die absolute Konfiguration ist hier und bei den anderen Verbindungen nicht gesichert, sie wurde in Analogie zu der bei Compositen weitverbreiteten Kaurensäure willkürlich angenommen. Das gilt auch für die Konfiguration an C-8 und C-12, die nur aus Analogie angenommen wird.



	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
R <sup>1</sup>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
R <sup>2</sup>	H	H	H	} =O	H	H	H	H
R <sup>3</sup>	OAc	OAc	OH		H	H	H	H
R <sup>4</sup>	H	H	H	H	H	H	H	} =O
R <sup>5</sup>	H	H	H	H	OAc	OAc	OH	



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>17</b>	H	Ac
<b>18</b>	CH <sub>3</sub>	Ac
<b>19</b>	CH <sub>3</sub>	H



<sup>3)</sup> A. H. Kapadi, R. H. Sobti und S. Dev, Tetrahedron Lett. **1965**, 2729.

<sup>4)</sup> C. W. L. Bevan, D. E. V. Ekong und S. I. Okogun, J. Chem. Soc. C **1968**, 1063.

Tab. 1. <sup>1</sup>H-NMR-Daten von **10**–**12** und **14**–**16** (δ-Werte, TMS als innerer Standard, 270 MHz, in CDCl<sub>3</sub>, wenn nicht anders angegeben)

	<b>10</b>	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	Δ <sup>a)</sup>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
3α-H	d(br) 2.22	d(br) 2.34	1.22	d(br) 2.22	d(br) 2.24	d(br) 2.25	d(br) 2.25	d(br) 2.25
3β-H	ddd 1.02	ddd 0.87	0.75	ddd 1.00	ddd 1.03	ddd 1.04	ddd 1.03	ddd 1.07
5β-H							m 1.8	dd 1.89
6α-H							dd 2.16	dd 2.80
6β-H				ddd 2.28	ddd 2.69	—	—	dd 3.24
7α-H					ddd 1.17	dd 4.94	dd 3.70	—
7β-H					ddd 1.17	dd 4.94	dd 3.70	—
11-H	d 6.05	d 5.93	0.86	d 6.07	d 6.26	d 6.05	d 6.04	d 6.03
12-H	ddd 2.99	ddd 2.82	0.58	ddd 2.98	ddd 3.34	ddd 3.03	ddd 3.04	ddd 3.10
13α-H		ddd 2.20	2.0		dd 2.18			
13β-H					dd 2.08			
14α-H	dd 4.75	dd 4.91	4.90	dd 3.61	—			
15α-H			0.90		ddd 2.41	ddd 2.35	ddd 2.56	ddd 2.38
15β-H	m 1.90	m 1.84	0.74	m 1.94	ddd 2.24	d(br) 1.87	d(br) 1.80	d(br) 1.87
17-H	ddd 4.74	ddd 4.79	0.18	ddd 4.71	ddd 4.91	ddd 4.72	ddd 4.74	ddd 4.80
17-H	ddd 4.52	ddd 4.57	0.18	ddd 4.49	ddd 4.69	ddd 4.51	ddd 4.54	ddd 4.57
18-H	s 0.98	s 1.11	0.77	s 0.95	s 0.82	s 0.88	s 0.87	s 0.87
19-H	s 1.20	s 1.15	1.66	s 1.18	s 1.22	s 1.23	s 1.23	s 1.20
CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	s 3.65	s 3.35	1.40	s 3.63	s 3.63	s 3.64	s 3.64	s 3.68
OAc	s 2.01	s 1.69	4.13	—	—	s 2.10	—	—

*J* (Hz): 2α,3β = 13; 2β,3β = 4; 3α,3β = 13; 5β,6α = 1.5; 5β,6β = 6; 6α,6β = 18.5; 6α,7α = 5; 6β,7α = 12; 7α,7β = 14; 11,12 = 7; 12,13 = 2.5; 13α, 13β = 18; 13α,14α = 8.5; 13β,14α = 4; 15α,15β = 16; 15,17 = 1.5; 17,17' = 1.5

<sup>a)</sup> Δ-Werte nach Zusatz von ca. 0.5 Äquivalenten Eu(fod)<sub>3</sub>.

Bei dem zweiten Acetat **14** steht die Acetoxy-Gruppe offensichtlich an C-7, was besonders aus den NMR-Daten des daraus erhaltenen Ketons **16** folgt. Die Protonen an C-6 werden deutlich zu tieferen Feldern verschoben und erscheinen als Doppeldubletts bei  $\delta = 3.24$  und 2.80. Das erste Signal liegt offenbar darum so tief, weil es zusätzlich in den Deshielding-Bereich der Methoxycarbonyl-Gruppe gelangt. Die Kopplung mit einem Doppeldublett bei  $\delta = 1.89$ , das dem 5-H zuzuordnen sein dürfte, stützt diese Annahme. In den Verbindungen **10–12** und **14–16** beobachtet man weiterhin ein sehr hoch liegendes ddd, das mit einem verbreiterten Dublett bei ca. 2.25 geminal koppelt. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um die Signale für  $3\beta$ - und  $3\alpha$ -H. Obwohl eine volle Interpretation aller Signale nicht gelingt, scheinen die angenommenen Konstitutionen weitgehend gesichert zu sein. Die Brückensituation der C-Atome 13 und 14 folgt weiterhin aus dem Massenspektrum von **10**, **12**, **14** und **16**. Man beobachtet als Basis-Peak die durch Retrodienspaltung gebildeten Ionen  $m/e$  286, 284 bzw. 300, was jeweils einer Abspaltung der Brücke entspricht.

Das Massenspektrum des dritten Acetats zeigt, daß diese Verbindung zwei Wasserstoffe mehr enthält. Entsprechend fehlt im NMR-Spektrum das olefinische Dublett. Ein Doppeldublett bei  $\delta = 4.85$  ( $J = 4, 4$ ) zeigt, daß die Acetoxy-Gruppe axial angeordnet ist (Tab. 2). Partielle Verseifung liefert einen Hydroxycarbonsäureester. Die NMR-Daten zeigen, daß der Alkohol **19** vorliegen dürfte. Durch Doppelresonanzexperimente läßt sich zeigen, daß das Signal des Protons, das an dem C-Atom steht, das die OH-Gruppe trägt, mit dem allylischen Proton an C-12 und einem Dublett bei 0.86 koppelt. Damit bleibt für die Stellung der OH-Gruppe nur die  $11\alpha$ -Stellung. Demnach dürfte **17** als Naturstoff vorliegen. **17** ist wahrscheinlich als Vorstufe für **9** und **13** anzunehmen.

Tab. 2. NMR-Daten von **18** und **19** ( $\delta$ -Werte,  $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

	<b>18</b>	<b>19</b>
$3\alpha$ -H	d(br) 2.24	d(br) 2.19
$9\beta$ -H		d(br) 0.86
$11\beta$ -H	dd 4.85	dd 3.68
$12\alpha$ -H	ddd 2.44	ddd 2.27
15-H	ddd 2.34	ddd 2.08
15'-H	d(br) 2.01	d(br) 1.91
17-H	ddd 4.72	ddd 4.90
17'-H	ddd 4.51	ddd 4.86
18-H	s 0.81	s 0.80
19-H	s 1.18	s 1.19
$\text{CO}_2\text{CH}_3$	s 3.66	s 3.65
OAc	s 1.98	—

$J$  (Hz):  $3\alpha, 3\beta = 13$ ;  $9, 11 = 4$ ;  $11, 12 = 4$ ;  $12, 13 = 4$ ;  $12, 13 = 1.5$ ;  $13\beta, 15\beta = 1.5$ ;  $15, 15 = 17$ ;  $15\alpha, 17 = 1.5$ ;  $15\beta, 17 = 1.5$ ;  $17, 17' = 1.5$ .

Verbindungen dieses Typs sind bisher nicht aus Compositen isoliert worden. Allerdings kommt bei *Helianthus annuus* L. die Säure **20** vor<sup>5)</sup>, die als gemeinsame Vorstufe für Atisiren-20-säure (**21**) und Kaurensäure (**22**), die bei Compositen sehr weit verbreitet ist, angesehen werden kann (vgl. dazu Hypothese zur Bildung von Kauren und Atisiren<sup>6)</sup>). **20** entsteht wahrscheinlich aus einem Pimar-dien-Derivat, so daß **4** und **5** biogenetisch mit **9**, **13** und

<sup>5)</sup> J. S. Pyrek, Tetrahedron **26**, 5029 (1970).

<sup>6)</sup> W. B. Whalley, Tetrahedron **18**, 43 (1962).

17 verwandt sein dürften, was ebenfalls die Umkehrung der angegebenen Konfiguration für die Diterpene 4 und 5 stützen würde.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit, Frau Dr. O. Hilliard, Dept. of Botany, University of Natal, für die Hilfe bei der Beschaffung und Identifizierung des Pflanzenmaterials.

## Experimenteller Teil

IR: Beckman IR 9, CCl<sub>4</sub>. – <sup>1</sup>H-NMR: Bruker WH 270, TMS als innerer Standard, δ-Werte. – MS: Varian MAT 711, Direkteinlaß, 70 eV. – Optische Rotation: Perkin-Elmer-Polarimeter, CHCl<sub>3</sub>. – SC: SiO<sub>2</sub>, Akt.-St. II. – DC: SiO<sub>2</sub> GF 254. Als Laufmittel dienten Ether/Petrolether (= E/PE)-Gemische. Bereits bekannte Verbindungen identifizierte man durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit denen authent. Verbindungen.

Die lufttrockenen Pflanzenteile (gesammelt im Februar in Natal, Herbar Nr. 77/184) extrahierte man mit Ether/Petrolether (1:2) und trennte die erhaltenen Extrakte zunächst grob durch SC und anschließend die einzelnen Fraktionen weiter durch DC. 175 g Wurzeln ergaben 5 mg 1, 100 mg 2 und 3 (ca. 1:1), 80 mg 4, 100 mg 7, 100 mg 5 und 4 mg 6. 55 g oberirdische Teile lieferten 0.5 mg 1, 6 mg 4, 10 mg 8, 5 mg 17, 10 mg 13 und 25 mg 9, die nach Veresterung mit Diazomethan nach mehrfacher DC (E/PE 1:3) getrennt werden konnten.

14β-Acetoxy-9,11-didehydroatisiren-20-säure-methylester (10): Farblose Kristalle aus Ether/Petrolether, Schmp. 140°C. – IR: CO<sub>2</sub>R 1730, 1145; OAc 1740, 1245; C=C 1655, 880 cm<sup>-1</sup>.

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589}{-82.4} \quad \frac{578}{-85.8} \quad \frac{546}{-99.5} \quad \frac{436 \text{ nm}}{-186.0} \quad (c = 1.66)$$

MS: M<sup>+</sup> m/e = 372.230 (5%) (ber. für C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> 372.230); – ·OCH<sub>3</sub> 341 (1); – H<sub>2</sub>C=C=O 330 (4); – AcOH 312 (13); – CH<sub>2</sub>=CHOAc 286 (100) (RDA); 286 – HCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 226 (51); H<sub>3</sub>CCO<sup>+</sup> 43 (62).

20 mg 10 in 2 ml Methanol erwärmte man 30 min mit 0.5 ml 1 N KOH. Nach DC (E/PE 1:1) erhielt man 12 mg 11, farbloses Öl. – IR: OH 3620; CO<sub>2</sub>R 1730 cm<sup>-1</sup>. – MS: M<sup>+</sup> m/e = 330.219 (100%) (ber. für C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> 330.220).

12 mg 11 in 3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rührte man 12 h mit 50 mg Chromsäure/Pyridin-Komplex. Nach Zugabe von verd. Schwefelsäure nahm man in Ether auf und reinigte durch DC (E/PE 1:3). Man erhielt 8 mg 12, farblose Kristalle aus Petrolether, Schmp. 133.5°C. – IR: >C=O, CO<sub>2</sub>R 1730, 1155; C=C 1660, 890 cm<sup>-1</sup>. – MS: M<sup>+</sup> m/e = 328.204 (8%) (ber. für C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> 328.204); – ·OCH<sub>3</sub> 297 (1); – H<sub>2</sub>C=C=O 286 (100) (RDA); 286 – HCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 226 (34); 226 – ·CH<sub>3</sub> 211 (7).

7α-Acetoxy-9,11-didehydroatisiren-20-säure-methylester (14): Farbloses Öl, nicht völlig frei von 10. – IR: CO<sub>2</sub>R 1730, 1150; OAc 1730, 1245; C=C 1660, 880 cm<sup>-1</sup>. – MS: M<sup>+</sup> m/e = 372.230 (11%) (ber. für C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> 372.230); – H<sub>2</sub>C=C=O 330 (14); – AcOH 312 (79); 312 – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> 284 (100) (RDA).

10 mg 14 wurden wie oben verseift. Nach DC (E/PE 1:1) erhielt man 8 mg 15, farbloses Öl. – IR: OH 3620; CO<sub>2</sub>R 1730 cm<sup>-1</sup>.

10 mg 15 wurden wie oben oxidiert. Nach DC (E/PE 1:3) erhielt man 6 mg 16, farbloses Öl. – IR: CO<sub>2</sub>R 1725, 1150; >C=O 1700 cm<sup>-1</sup>. – MS: M<sup>+</sup> m/e = 328.203 (62%) (ber. für C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> 328.204); – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> 300 (100) (RDA); 300 – HCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 240 (59); 240 – ·CH<sub>3</sub> 225 (39).

11α-Acetoxyatisiren-20-säure-methylester (18): Farbloses Öl. – IR: OAc 1730, 1245; CO<sub>2</sub>R 1730, 1150 cm<sup>-1</sup>. – MS: M<sup>+</sup> m/e = 374.245 (5%) (ber. für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> 374.246).

5 mg 18 wurden wie oben partiell verseift. Nach DC (E/PE 1:1) erhielt man 4 mg 19, farbloses Öl. – IR: 3570; CO<sub>2</sub>R 1725, 1150 cm<sup>-1</sup>. – MS: M<sup>+</sup> m/e = 332.235 (100%) (ber. für C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> 332.235); – H<sub>2</sub>O 314 (51); – CH<sub>3</sub>OH 300 (38).

[253/77]