

Diterpene aus Cneoraceen, I¹⁾

Konstitution und Konfiguration der Cneorubine

Dietrich Trautmann²⁾, Bernd Epe³⁾, Ulrike Oelbermann und Albert Mondon*

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel,
Olshausenstr. 40–60, D-2300 Kiel

Eingegangen am 21. März 1980

Die Sekretzellen der Blätter von *Cneorum tricoccon* und *Neochamaelea pulverulenta* enthalten die neuartigen Diterpene **25**, **35**, **38**, **39** und **42** mit dem Sammelnamen Cneorubine.

Diterpenes from Cneoraceae, I¹⁾

Constitution and Configuration of Cneorubines

The secretory cells of the leaves from *Cneorum tricoccon* and *Neochamaelea pulverulenta* contain the novel diterpenes **25**, **35**, **38**, **39**, and **42** with the common name Cneorubines.

Wir berichten über neue Inhaltsstoffe von *Cneorum tricoccon* Linné, dem Zwergölbaum oder spanischen Zeiland, einem immergrünen Strauch des westmediterranen Gebietes mit unbehaarten Blättern, gelben Blüten und roten Früchten und *Neochamaelea pulverulenta* (Vent.) Erdtm., der kanarischen Steinbeere, einem Strauch mit silbrig behaarten Blättern, gelben Blüten und violetten Früchten, Endemit der Kanarischen Inseln. Beide Gattungen gehören zur Familie der *Cneoraceae*⁴⁾.

Frisch geschnittene Zweige von *C. tricoccon* besitzen einen charakteristischen, stark aromatischen Geruch, der auf einen Gehalt an etherischem Öl hinweist. Nach Engler haben die Cneoraceen im Parenchym von Blatt und Achse Exkretzellen mit öligem bis harzigem Inhalt unbekannter Zusammensetzung⁵⁾. Aus den unpolaren Fraktionen der mit Benzol gewonnenen Drogenextrakte lassen sich durch Vakuumdestillation dickflüssige Öle mit schwach minzenartigem Geruch abtrennen, deren Zusammensetzung nach

Tab. 1. Daten der charakterisierten Cneorubine

Substanz	Sdp. Badtemp. °C/0.05 Torr	Summen- formel	$[\alpha]_D^{20}$ Aceton	R_F -Wert	Gehalt ^{a)} %
Cneorubin-X	65	C ₂₀ H ₃₂ O	-26.0°	0.31 ^{b)}	0.0264
Cneorubin-Y	50	C ₂₀ H ₃₂	-49.1 [□]	0.79 ^{c)}	0.0147
Cneorubin-W _{1,2}	42	C ₂₀ H ₃₂	-0.6°	0.91 ^{c)}	0.0076
Cneorubin-Z	35	C ₂₀ H ₃₂	-4.5°	0.83 ^{c)}	0.0035
Cneorubin-U	70	C ₂₀ H ₃₄ O	+23.7°	0.16 ^{b)}	—

a) Lufttrockene Blätter von *C. tricoccon*. — b) SiO₂, n-Hexan/30% Ether. — c) SiO₂, n-Hexan.

dünnschichtchromatographischer Analyse für beide Arten weitgehend übereinstimmt; auch das durch Wasserdampfdestillation der Blätter erhaltene „Cneorum-Öl“ besitzt die gleichen Bestandteile.

Die genannten Inhaltsstoffe färben sich in Lösung auf Zusatz von Säure über orange nach tiefviolett, ein Verhalten, das für azulenogene Verbindungen als charakteristisch angesehen wird⁶). Nach der Farbreaktion haben wir die Substanzen „Cneorubine“ benannt⁷). In reiner Form wurden die Cneorubine **X**, **Y**, **Z** und das Gemisch **W**₁/**W**₂ aus *C. tricoccon* und **X**, **Y**, **W**₁/**W**₂ und **U** aus *N. pulverulenta* isoliert; Tab. 1 enthält einige Daten dieser Verbindungen.

Cneorubin-X

Cneorubin-**X** ist der Hauptbestandteil des Cneorum-Öls aus *C. tricoccon* und entspricht etwa 40% der in der Droge enthaltenen Cneorubine. Die Verbindung wurde zuerst von *Callsen*⁸) aus *N. pulverulenta* unter der Bezeichnung „Terpen-X“ isoliert, aber nicht näher untersucht. Die Farbreaktion mit Säure und die Summenformel C₂₀H₃₂O weisen auf ein Diterpen hin.

Spektren

Das IR-Spektrum (Film) hat Banden bei 3370, 3080, 1630 und 885 cm⁻¹ für eine OH- und eine exocyclische Methylengruppe, beide werden im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, δ_{TMS}) durch Singulets bei 1.50 (1H, austauschbar mit D₂O) und 4.70 (2H) bestätigt; außerdem treten Signale bei 5.11t mit Feinaufspaltung (1H, J₁ = 7 Hz, J₂ = 1.2 Hz), 1.70s (br) (3H) und 1.61s (br) (3H) für eine Dimethylallylgruppe und bei 1.30s (3H) und 1.03s (3H) für zwei tertiäre Methylgruppen auf, die erste an ein C-Atom mit Sauerstoff gebunden. Cneorubin-**X** hat danach die Partialstrukturen **1**, **2**, **3** und **4**, die durch Lage und Multiplizität der Signale des ¹³C-NMR-Spektrums (CDCl₃) bei 153.4s/106.4t für **1**, 130.9s/125.0d für **2**, 81.0s für **3** und 24.4s für **4** bestätigt werden.

Das UV-Spektrum zeigt nur Endabsorption, das Massenspektrum den Molekülpeak bei *m/e* 288 und den Basispeak bei *m/e* 69 für C₇H₉⁺; nach der Summenformel und Zahl der Doppelbindungen ist das Grundgerüst von Cneorubin-**X** tricyclisch.

Chemische Eigenschaften

Cneorubin-**X** liefert unter verschärften Bedingungen ein öliges Acetat und ein gut kristallisierendes 3,5-Dinitrobenzoat⁹). Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig werden 2 Moläquivv. Wasserstoff aufgenommen unter Bildung des Tetrahydroderivates mit dem Molekülpeak M⁺ bei *m/e* 292. Bei der Hydrierung mit Palladium-Kohle in Methanol entsteht als Nebenprodukt in geringer Menge ein Dihydroderivat mit ditertiärer Doppelbindung und M⁺ bei *m/e* 290.

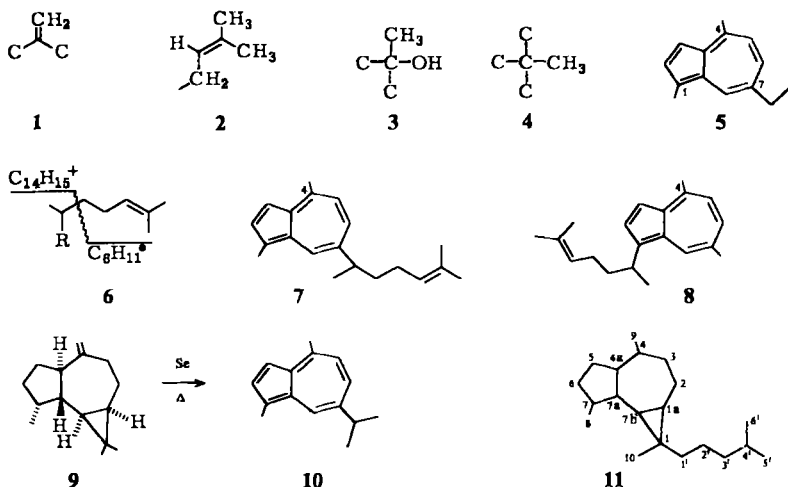
Cneorubin-**X** liefert bei der Dehydrierung mit Selen unter milden Bedingungen ein tiefblaues Öl, dessen Summenformel C₂₀H₂₆ durch das Massenspektrum mit dem Molekülpeak *m/e* 266 bestimmt wird. Das UV-Spektrum entspricht dem des Chamazulens (**5**)¹⁰), so daß für die neue Verbindung mit dem Namen Tricocczulene ebenfalls ein 1,4,7-trisubstituiertes Grundgerüst angenommen werden kann. Nach *Haagen-Smit*¹¹) berechnet sich für diese Substitution das langwelligste Maximum zu 738 nm, gefunden

wird für beide Azulene in Methanol 730 nm mit $\epsilon = 69$ für Chamazulen und 97 für Tricoccazulen.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des neuen Azulens bestätigt das angenommene Substitutionsmuster durch die Signale der Ringprotonen mit einem AB-System bei $\delta = 7.22\text{d}$ (3-H, $J = 4$ Hz) und 7.63d (2-H, $J = 4$ Hz) und einem ABX-System bei 7.00d (5-H, $J = 11$ Hz), 7.38dd (6-H, $J_{5,6} = 11$ und $J_{6,8} = 2$ Hz) und 8.15d (8-H, $J = 2$ Hz). Am Grundgerüst stehen zwei Methylgruppen, nachgewiesen durch die Singulets 2.67 und 2.83 (je 3H) und eine Seitenkette C_8H_{14} mit den schon bekannten Signalen der Dimethylallylgruppe und einer sekundären Methylgruppe bei 1.32d (3H, $J = 7$ Hz), entsprechend Partialformel 6; im Massenspektrum verliert Tricoccazulen das Radikal C_6H_{11} unter Bildung des Basispeaks m/e 183.

Kernmethylgruppen der Azulene absorbieren gewöhnlich von $\delta = 2.62$ bis 2.67 und nur die an C-4 und C-8 bei 2.80 bis 2.91 ¹²⁾. Da die Methylgruppen hier in beiden Bereichen liegen, sollte eine an C-4 gebunden sein. Für Tricoccazulen bleiben dann die beiden Formulierungen 7 und 8, von denen die erstere nach der biogenetischen Isoprenregel den Vorzug hat¹³⁾.

Bei der Dehydrierung von Cneorubin-X muß ein Ring geöffnet werden, offenbar ein Cyclopropanring, da aus der tertiären Methylgruppe von 4 die sekundäre der Partialstruktur 6 hervorgeht. Die Öffnung von Cyclopropanringen bei Dehydrierungen ist bekannt, z. B. bei Aromadendren (9) unter Bildung von Guajazulen (10)¹⁴⁾. Unter der Annahme, daß die Anknüpfung des Cyclopropanringes der des Aromadendrens entspricht (s. u.), kann für das Kohlenstoffgerüst von Cneorubin-X die Formel 11¹⁵⁾ geschrieben werden.



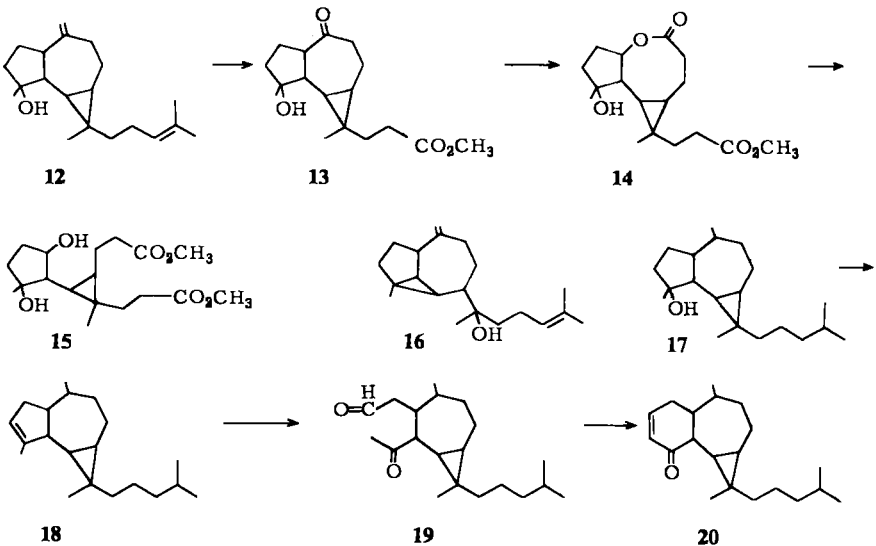
Um die Stellung der exocyclischen Methylengruppe zu bestimmen, wird Cneorubin-X mit Rutheniumtetroxid/Natriumperiodat¹⁶⁾ oxidiert und die erhaltene Ketocarbonsäure mit Diazomethan in den Methyl ester $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$ übergeführt. Sein IR-Spektrum weist Banden bei 1720 und 1690 cm^{-1} für Ester-carbonyl und Siebenringketon auf, entsprechend einer Haftstelle der exocyclischen Methylengruppe an C-4 des Grundgerü-

stes. Unter Einbeziehung der Partialstrukturen 1–4 kann Formel 11 für Cneorubin-X zu 12 erweitert werden; der Ketomethylester erhält dann Formel 13.

In Analogie zu einem Abbau des Aromadendrens^{17, 18)} wird 13 mit *m*-Chlorperbenzoesäure zu 14 oxidiert und das ölige Lacton durch alkalische Hydrolyse und nachfolgende Methylierung mit Diazomethan in den kristallisierten Dicarbonsäure-dimethylester 15, C₁₈H₃₀O₆, umgewandelt; die in den Fünfring neu eingetretene OH-Gruppe ist sekundär gebunden.

Eine für Cneorubin-X mögliche Formulierung 16 mit der OH-Gruppe in der Seitenkette wird durch folgenden Abbau, ausgehend von dem Tetrahydroderivat 17 von Cneorubin-X, ausgeschlossen. Bei der Wasserabspaltung mit Phosphorylchlorid in Pyridin entsteht selektiv ein trisubstituiertes Olefin 18, das durch Osmiumtetroxid-Behandlung und Periodatspaltung über den Ketoaldehyd 19 mit Alkali das Enon 20 liefert. Da bei der Periodatspaltung alle C-Atome erhalten bleiben, entfällt die Stellung der OH-Gruppe in der Seitenkette.

Für Cneorubin-X ist damit die Konstitution 12 gesichert und für Tricocczulen die Formel 7 bestätigt.



Stereochemie

Beim Abbau zum Ketoester 13 ist unter den Versuchsbedingungen eine Umkehr der Konfiguration an C-4a auszuschließen^{17, 18)}. Das CD-Spektrum von 13 erlaubt daher eine Aussage über die Verknüpfung von Fünf- und Siebenring im Cneorubin-X.

Die CD-Kurve weist ein positives Maximum bei 294 nm ($\Delta\epsilon = +0.23$) auf, entsprechend einem positiven Cotton-Effekt. Ein Vergleich mit den ORD-Kurven von Apoaromadendron (21) und α -Apoaromadendron (22) führt zur Festsetzung der Konfiguration an den Ringverknüpfungsstellen C-4a und C-7a¹⁷⁾. Im ORD-Spektrum des *trans*-Isomeren 21 zeigt sich ein negativer Cotton-Effekt, der auch bei dem Abbauketon aus Spathulenol (23)¹⁹⁾ auftritt; das *cis*-Isomere 22 hat dagegen einen positiven Cotton-

Effekt. Da die Estergruppe in **13** keinen Einfluß auf den Circular dichroismus hat, besitzt Cneorubin-**X** eine *cis*-Verknüpfung der beiden Ringe entsprechend **22**.

Die Konfiguration an C-7 geht aus der Wasserabspaltung von Cneorubin-**X** mit Phosphorylchlorid in Pyridin hervor, die wie beim Übergang **17** → **18** auch hier als einziges Produkt das Trien **24** liefert, in dessen ¹H-NMR-Spektrum das Signal eines zusätzlichen olefinischen Protons als Multipllett bei $\delta = 5.39$ auftritt. Die OH-Gruppe steht daher *cis* zum Proton an C-7a.

Die Festlegung der Konfiguration am Cyclopropanring von **12** erfolgt nach der Methode der lanthanidinduzierten Verschiebung von Kernresonanzsignalen [LIS]²⁰. Es werden die Änderungen der Kernresonanzsignallagen der 4 Methylgruppen und der exocyclischen Methylengruppe bei Zusatz definierter Mengen Eu(FOD)₃ gemessen. Die Abhängigkeit der chemischen Verschiebung der Signale a, b, d, e und f aus dem ¹H-NMR-Spektrum von Cneorubin-**X** vom Quotienten aus der Konzentration des Verschiebungsreagenzes [L] und der Substratkonzentration [S] zeigt Abb. 1.

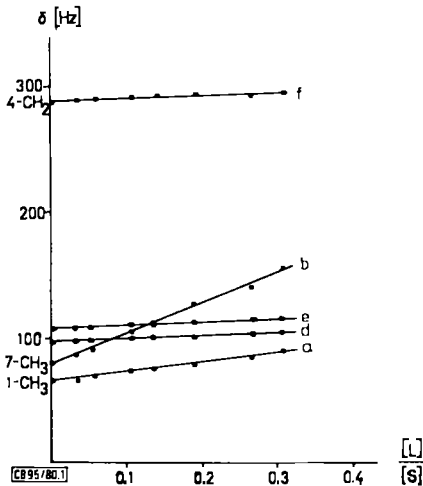


Abb. 1. Graphische Darstellung der Abhängigkeit der chemischen Verschiebung der Kernresonanzsignale des Cneorubin-**X** vom Eu(FOD)₃-Zusatz

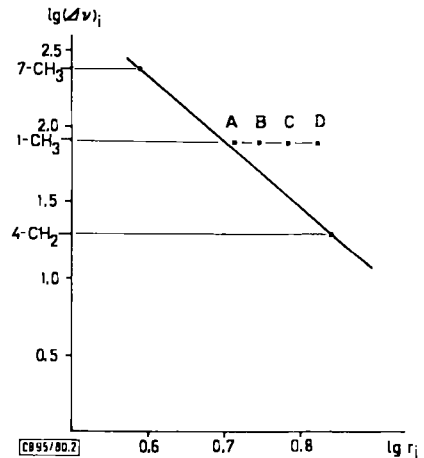


Abb. 2. Abhängigkeit der relativen chemischen Verschiebung von den Moleküldimensionen des Cneorubin-**X**

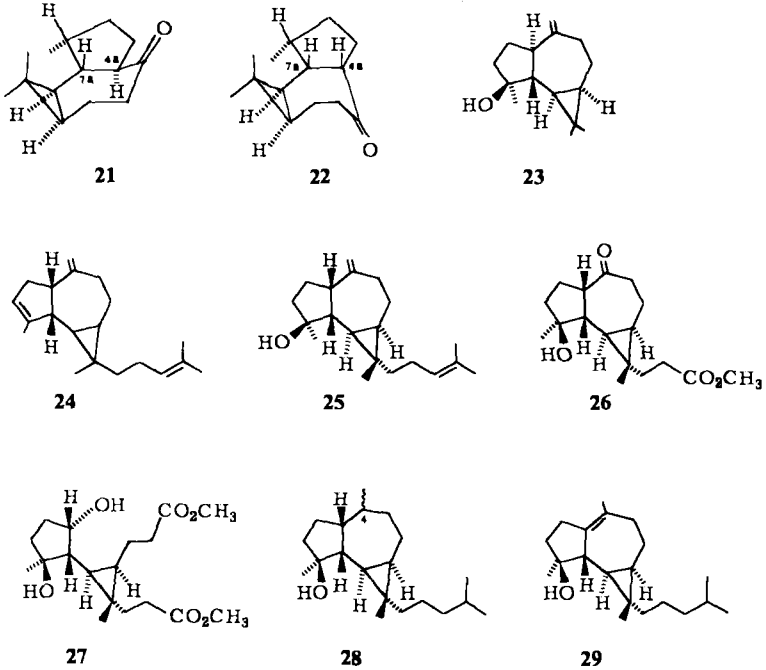
Die Steigungen der Geraden in Abb. 1 stimmen mit der „relativen chemischen Verschiebung“ nach *Armitage*²¹ überein und sind ein Maß für den Abstand des jeweiligen Protons vom Ort des paramagnetischen Lanthanid-Ions. Diese Abhängigkeit folgt bei Vernachlässigung der *Fermi*-Kontakt-Wechselwirkung²² der *McConnell*-Beziehung²³ (Gl. 1).

$$(\Delta \nu)_i = K \cdot \frac{3 \cos^2 \Phi_i - 1}{r_i^3} \quad (1)$$

Die Hauptachse des Komplexes fällt in erster Näherung mit dem Abstandsvektor Lanthanid-Heteroatom zusammen, so daß man den Komplex als magnetisch axialsymmetrisch betrachten kann²⁴. Wird die so vereinfachte *McConnell*-Beziehung logarithmiert, so erhält man Gl. (2).

$$\lg(\Delta \nu)_i = -3 \lg r_i + \lg K \quad (2)$$

Die graphische Darstellung von $\lg r_i$ (Abstand des betrachteten Kerns vom Lanthanid-Ion) gegen $\lg(\Delta v_i)$ (relative chemische Verschiebung des Komplexes in bezug auf das Substrat) sollte eine Gerade von annähernd der Steigung -3 ergeben. Bei Analysen dieser Art wird meist ein Ligand-Lanthanid-Abstand von $3-4 \text{ \AA}$ angenommen^{25, 26}.



Die Steigungen der in Abb. 1 gezeigten Geraden der Signale a, b und f werden in Abb. 2 in Beziehung zu den am *Dreiding*-Modell bei vier verschiedenen Konfigurationsannahmen ermittelten Moleküldimensionen gesetzt; die Meßwerte enthält Tab. 4 (exp. Teil). In allen vier Fällen ist die räumliche Lage der Methylgruppe an C-1 in bezug auf das Lanthanid-Ion verschieden. Tab. 2 zeigt die berücksichtigten Konfigurationsannahmen bei Anknüpfung des Cyclopropanringes an C-1a und C-7b für den Fall A und D.

Tab. 2. Konfigurationsannahmen

C-1	C-1a	C-4a	C-7	C-7a	C-7b	Fall
S	R	S	S	R	R	A
R	R	S	S	R	R	D
R/S	S	S	S	R	S	sterisch nicht möglich

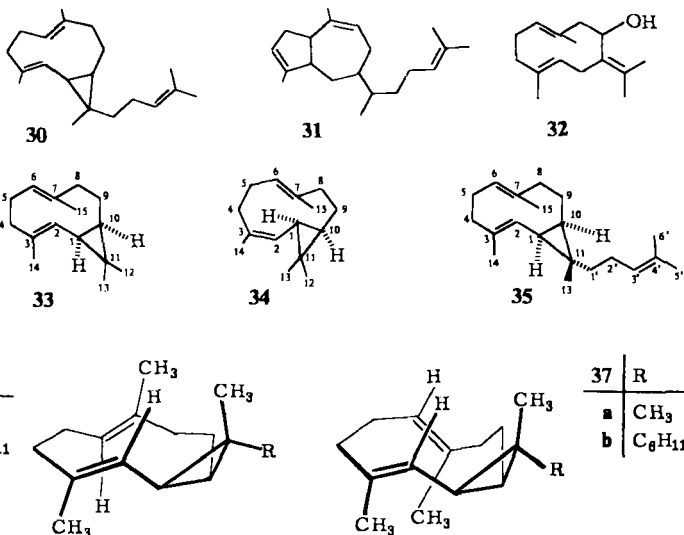
Bei Annahme einer Anknüpfung des Cyclopropanringes an C-1a und C-2 (s. o.) ergeben sich die Fälle B und C und zwei weitere Konfigurationen, die am Modell nicht aufgebaut werden können. Aus Abb. 2 ist ersichtlich, daß allein im Fall A die Bedingung

einer Geraden mit der Steigung -3 erfüllt ist, auf der auch die für 7-CH_3 und $4=\text{CH}_2$ errechneten Punkte liegen. Da Formel **22** die absolute Konfiguration von α -Apoaromadendron wiedergibt, zeigt Formel **25** sowohl die relative als auch die absolute Konfiguration für Cneorubin-X^{27, 28)}.

Die Schlüsselverbindungen **13**, **15** und **17** erhalten jetzt die Stereoformeln **26**, **27**²⁹⁾ und **28**, die letztere mit unbekannter Konfiguration an C-4. Die oben genannte Dihydroverbindung aus Cneorubin-X hat Formel **29**, da im ¹H-NMR-Spektrum kein Vinylproton erscheint und das Singulett bei $\delta = 1.57$ (3H) die Stellung einer Methylgruppe an einem doppelt gebundenen C-Atom anzeigt; die Doppelbindung der 4-Methylengruppe wird unter dem Einfluß des Katalysators in den Ring verschoben.

Cneorubin-Y

Ein zweites Diterpen im Cneorum-Öl mit etwa 20% Anteil ist Cneorubin-Y, ein ölig Kohlenwasserstoff $\text{C}_{20}\text{H}_{32}$. Er liefert bei der Selendehydrierung ebenfalls Tricoccuzulen (**7**) und besitzt wie Cneorubin-X eine Dimethylallyl-Seitenkette. Das ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl_3) zeigt Signale bei $\delta = 125.0\text{d}/140.5\text{s}$, $126.5\text{d}/128.0\text{s}$ und $125.0\text{d}/130.8\text{s}$ für drei trisubstituierte Doppelbindungen, eine exocyclische Methylengruppe fehlt.



Cneorubin-Y ist ein Bicyclus, in dem entweder der Perhydroazulenring zum Cyclodecangerüst abgewandelt oder der Cyclopropanring geöffnet ist, entsprechend den Formeln **30** und **31**, wobei für **30** auch andere Lagen der endocyclischen Doppelbindungen möglich sind. Sesquiterpene mit Cyclodecangerüst geben bei der Dehydrierung ebenfalls Azulene, z. B. Germacrol (**32**) unter Bildung von Guajazulen (**10**)³⁰⁾.

Im ¹H-NMR-Spektrum von Cneorubin-Y findet man außer den Multipletts der drei Olefinprotonen fünf Signale für Methylgruppen, die mit einer Ausnahme alle an doppelt gebundenen C-Atomen stehen. Ein Dublett für eine sekundäre Methylgruppe mit $6-7$ Hz ist nicht sichtbar, daher entfällt Formulierung **31**.

Die Anordnung der Ringdoppelbindungen in **30** und ihre Konfiguration ergibt sich aus dem Vergleich der Kernresonanzen mit denen von Bicyclo- und Isobicyclogermacren (**33** und **34**)^{31, 32} in Tab. 3.

Tab. 3. ¹H-NMR-Signale von Bicyclogermacren (**33**)³¹, Isobicyclogermacren (**34**)³² und Cneorubin-Y (**35**)

Proton	33 ^{a)}	34 ^{b)}	35 ^{b)}
2-H	4.38 m	4.95 m	4.38 m
6-H	4.83 m	5.03 m	4.80 m
3-CH ₃	1.62 d	1.70 dd	1.65 d
7-CH ₃	1.47 d	1.41 d	1.49 d
11-CH ₃	1.00 s	0.99 s	1.02 s

a) [D₆]Aceton. – b) CDCl₃.

Die Signallagen von Cneorubin-Y sind denen des Bicyclogermacrens (**33**) am ähnlichsten. Auch der Vergleich der allylischen Kopplungskonstanten $J_{2,14}$ und $J_{6,15}$ von **33** und **34** stützt die Zuordnung, bei **33** und Cneorubin-Y betragen beide Werte 1.5 Hz, bei **34** dagegen 0.9 und 1.4 Hz; auch unterscheiden sich die Kopplungskonstanten $J_{1,2}$, die bei **33** und Cneorubin-Y 11.5 und bei **34** 8.2 Hz betragen. Cneorubin-Y ist daher als *E,E*-Cyclodecadien **35** zu formulieren, unter der Annahme, daß die Seitenkette wie in Cneorubin-X α -ständig ist.

Der Kohlenwasserstoff kann in den beiden Konformationen **36b** und **37b** auftreten, alle anderen sind wegen sterischer Hinderung wenig wahrscheinlich. Für Bicyclogermacren ist durch den Kern-Overhauser-Effekt die Konformation **37a** als die bevorzugte nachgewiesen³², daher dürfte auch für Cneorubin-Y die Konformation **37b** mit den Protonen an C-2 und C-6 auf der gleichen Seite der Ringebene begünstigt sein.

Cneorubin-W₁ und -W₂

Das im Cneorum-Öl nur in geringer Menge vorkommende Cneorubin-W erscheint nach der DC-Analyse einheitlich und nach dem hochauflösenden Massenspektrum als Kohlenwasserstoff C₂₀H₃₂. Bei der Dehydrierung erhält man wieder Tricocazulen (**7**) mit der Dimethylallyl-Seitenkette. Das IR-Spektrum (CCl₄) hat Banden bei 3070, 1630 und 884 cm⁻¹ für eine exocyclische Methylengruppe, die im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) durch das Signal bei $\delta = 4.62$ (2H) mit Feinaufspaltung von ca. 0.5 Hz bestätigt wird. Da im gleichen Spektrum bei tiefem Feld nur das Olefinproton der Seitenkette auftritt und das ¹³C-NMR-Spektrum keine ditertiäre Doppelbindung anzeigt, ist Cneorubin-W tricyclisch und unterscheidet sich von Cneorubin-X durch das Fehlen der OH-Gruppe.

Entgegen der DC-Analyse zeigt das ¹H-NMR-Spektrum eine Verdopplung des zu erwartenden Dubletts für die 7-Methylgruppe, durch Signale zentriert bei $\delta = 0.98$ und 1.01 mit jeweils $J = 6.5$ Hz, und damit das Vorliegen eines Gemisches sehr ähnlicher, offenbar stereoisomerer Kohlenwasserstoffe.

Da das gegenüber Cneorubin-X nach höherem Feld verschobene Singulett der 1-Methylgruppe bei $\delta = 0.99$ als scharfes Signal erscheint, ist eine Umkehr der Konfigu-

ration an C-7 wenig wahrscheinlich, eher ist mit einem Gemisch der C-4a-epimeren Kohlenwasserstoffe **38** und **39** mit *cis*- und *trans*-Verknüpfung von Fünf- und Siebenring entsprechend dem bekannten Stereoisomerenpaar Alloaromadendren/Aromadendren zu rechnen. Es gelang später, einen Partner des Gemisches von Cneorubin-**W**₁ und -**W**₂ auf anderem Wege zu erhalten (s. u.).

Der letzte im Cneorum-Öl nachgewiesene Kohlenwasserstoff Cneorubin-**Z** der Summenformel C₂₀H₃₂ ist in so kleiner Menge vorhanden, daß außer physikalischen und spektroskopischen Daten noch keine Angaben zur Konstitution gemacht werden können.

Cneorubin-U

Das wachsartig erstarrende Cneorubin-U wurde zuerst aus dem Fruchtfleisch der kanarischen Steinbeere, *N. pulverulenta*, und später auch aus den Blättern der Pflanze isoliert. Das Diterpen ist ein rechtsdrehender tertiärer Alkohol C₂₀H₃₄O mit Dimethylallyl-Seitenkette. Die Selendehydrierung liefert einen blauen Kohlenwasserstoff mit dem UV-Spektrum des Tricocczulens (**7**).

Nach dem ¹H-NMR-Spektrum mit nur einem Olefinproton ist Cneorubin-U tricyclisch, im Spektrum sind die beiden Multipletts der Protonen am Cyclopropanring bei $\delta = 0.4 - 0.75$ sichtbar. Außer den bekannten Signalen der Dimethylallylgruppe treten noch zwei Singulets für Methylgruppen bei $\delta = 1.11$ und 0.99 und ein Dublett für eine sekundäre Methylgruppe bei 0.96 mit $J = 6.5$ Hz auf. Im Gegensatz zu Cneorubin-**X** mit dem Signal der 7-Methylgruppe bei 1.30 , steht die OH-Gruppe hier an C-4 mit dem zugehörigen Singulett 1.11 für die am gleichen C-Atom stehende Methylgruppe.

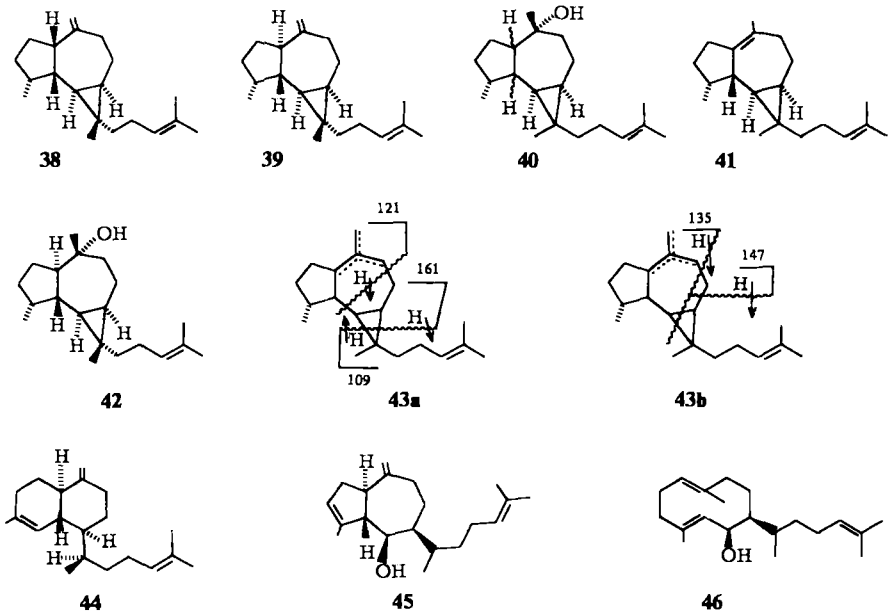
Die Konfiguration des Alkohols läßt sich aus der lanthanidinduzierten Verschiebung der ¹H-NMR-Signale ablesen. Bei einmaliger Zugabe einer größeren Menge Eu(FOD)₃ wird das Singulett der 4-Methylgruppe am weitesten nach tiefem Feld verschoben, es folgen die Multipletts der dem Lanthanid-Ion benachbarten Gerüstprotonen und auch die der am Cyclopropanring stehenden Protonen, zuletzt das Dublett der 7-Methylgruppe. Nahezu unverändert bleiben die Lagen der Singulets für die C-1- und die allylständigen Methylgruppen. Die OH-Gruppe steht daher mit der 7-Methylgruppe und den Protonen am Cyclopropanring auf der gleichen Seite des Ringgerüsts und gegenüber der 1-Methylgruppe entsprechend Formel **40**.

Bei einer *cis*-Verknüpfung von Fünf- und Siebenring mit antiplanarer Stellung der OH-Gruppe und des Protons an C-4a ist nach *Dolejš* und *Šorm*³³⁾ bei der Wasserabspaltung als Hauptprodukt ein Olefin mit ditertiärer Doppelbindung entsprechend **41** zu erwarten. Das Experiment führt dagegen zu einem Kohlenwasserstoff mit exocyclischer Methylengruppe an C-4, dessen ¹H-NMR-Spektrum mit dem von Cneorubin-**W**₂ der Formel **39** übereinstimmt. Cneorubin-U hat daher die Konstitution und Konfiguration **42** und gehört mit Cneorubin-**W**₂ zur Reihe der *trans*-verknüpften Cneorubine.

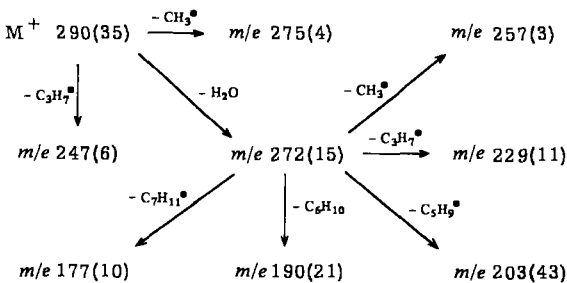
Massenspektren

Im Massenspektrum von Cneorubin-U gehen alle Fragmente in Schema 1, mit Ausnahme des durch Wasserabspaltung aus M⁺ entstehenden Fragments *m/e* 272, aus Spaltungen der Seitenkette unter Verlust kleiner Bruchstücke bis zum Radikal C₇H₁₁

hervor. Der Zerfall zum Ion m/e 177 muß durch Verschiebung einer Methylgruppe und Wasserstoff unter Öffnung des Cyclopropanringes erfolgen, dabei bleibt die Ladung bevorzugt am kleineren Bruchstück mit m/e 95 entsprechend $C_7H_{11}^+$. Alle anderen Fragmentierungen unter Ringaufspaltung gehen von dem Ion m/e 272 aus und sind schematisch in den Formeln 43a und b dargestellt. Die Massenspektren der Cneorubine $W_{1,2}$, W_2 und Y mit M^+ bei m/e 272 haben weitgehend die gleichen Fragmente wie Cneorubin-U, während die Hauptfragmente von Cneorubin-X mit M^+ bei m/e 288 sich von den oben genannten durch 2ME unterscheiden.



Schema 1



Ausblick

Der charakteristische und leicht flüchtige Aromastoff von *C. tricoccon* ist noch unbekannt. Die für den typischen Geruch verantwortlichen Stoffe sind nur in sehr geringen Mengen vorhanden und offenbar auch unbeständig, da sich die Geruchsnote bei

der Wasserdampfdestillation stark verändert und beim Destillat aus *N. pulverulenta* unangenehm stechend wird. Die Diterpene, die wohl den Inhalt der Ölzellen bilden, sind relativ hochsiedend und nur von schwachem Geruch oder geruchlos.

Alle Cneorubine sind durch den Dimethylallylrest als Seitenkette gekennzeichnet und lassen sich nach ihrer Konstitution und Konfiguration als Isoprenologe der bekannten Sesquiterpene Bicyclogermacren³¹⁾, Aromadendren, Alloaromadendren und Globulol^{33, 34)} und des noch unbekanntes C-4a-Epimeren von Spathulenol¹⁹⁾ beschreiben. Die Biosynthese geht wie die aller Diterpene vom Geranylgeraniol-pyrophosphat aus³⁵⁾ und verläuft analog bekannten Biosyntheseschritten der vorstehend genannten Sesquiterpene^{36, 37)} über Cneorubin-Y zu den cyclisierten Cneorubinen.

Im Bereich der höheren Pflanzen sind isoprenologe Sesquiterpene kaum bekannt, zu nennen wären die Diterpene mit Biflorangerüst aus *Capraria biflora* (*Scrophulariaceae*)³⁸⁾ und aus *Eremophila*-Arten (*Myoporaceae*)³⁹⁾; völlig anderer Herkunft ist Biflora-4,10(19),15-trien (44) aus Termiten⁴⁰⁾. Eine reichere Quelle für isoprenologe Sesquiterpene sind Braunalgen und andere Meerespflanzen mit dem zuerst beschriebenen Pachydictyol A⁴¹⁾ (45) und Doliphol¹³⁾ (46) als typischen Vertretern, ferner Dictyol A und B⁴²⁾, Dictyolacton⁴³⁾ und andere¹³⁾. Allen genannten Verbindungen fehlt der Cyclopropanring, durch den allein die Cneorubine ausgezeichnet sind.

Auffallend ist die Übereinstimmung der beschriebenen Inhaltsstoffe für beide Pflanzen, die wegen unterschiedlicher botanischer Merkmale in zwei Gattungen eingereiht sind⁴⁾. Zur Familie der Cneoraceen gehört nur noch *C. trimerum* (Urban) Chodat, ein Ende mit auf Kuba, dessen Untersuchung für die Vervollständigung einer Chemosystematik der Cneoraceen wünschenswert wäre.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemischen Industrie – danken wir für die Mittel zur Durchführung der Arbeit, Herrn Professor Snatzke, Ruhr-Universität Bochum, für Messung und Diskussion des CD-Spektrums, Herrn Professor Spitteller, Universität Bayreuth, und Herrn Dr. Remberg, Universität Göttingen, für die Messung hochaufgelöster Massenspektren und Herrn Dr. Wolff, Universität Kiel, für Messung und Auswertung der ¹³C-NMR-Spektren. Besonderer Dank gilt Herrn H. Kornmacher, Botanisches Institut der Universität Kiel, für unermüdliche Hilfe bei der Sammlung von *C. tricoccon*.

Experimenteller Teil

UV: Spektrometer RPQ 20A der Fa. C. Zeiss. – IR: Gitterspektrophotometer 421 der Fa. Perkin-Elmer. – ¹H-NMR: Varian A-60 und EM 391, interner Standard TMS, δ -Skala. – ¹³C-NMR: Bruker HX 90-15''. – MS: Atlas CH 4 mit Festkörperionenquelle bei 70 eV. – Drehwert: Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer. – Elementaranalyse: Frau I. Beetz, Mikroanalytisches Laboratorium, Kronach. – DC: Fertigplatten Sil G-25 UV²⁵⁴ und Fertigfolien Polygram Sil G/UV²⁵⁴ der Fa. Macherey, Nagel & Co., Sichtbarmachung der Substanzflecke durch Ansprühen mit konz. Schwefelsäure und Erhitzen auf 150 °C. – Präp. DC: Kieselgel PF 254 (ohne Gipszusatz) der Fa. E. Merck. – SC: Kieselgel Woelm (0.032–0.063) und Kieselgel Merck HF 254 Typ 60, Quickfit-Säulen, Elution unter Druck. – Die Angabe der Siedepunkte bezieht sich auf Badtemperatur; die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

I. Isolierung der Diterpene aus *Cneorum tricoccon*

Das Pflanzenmaterial wurde im Frühjahr 1975 auf Mallorca zwischen Lluch und Escora gesammelt und nach Lufttrocknung in Beeren, Holz und Blätter sortiert.

A. *Extraktion*: Man perkoliert 2 kg feingemahlene Blätter mit 10 l Benzol und dampft die ablaufende Flüssigkeit bei 40 °C i. Vak. ein, als Rückstand bleibt ein grünbraunes zähes Öl.

B. *Chlorophyllabtrennung*: Ein Chromatographierohr wird mit der Aufschlammung eines Gemisches aus 60 g Aktivkohle und 120 g Kieselgel in Benzol/10 % Methanol gefüllt und die Lösung des Rohextrakts in 200 ml des gleichen Lösungsmittels auf den Säulenkopf aufgetragen. Man eluiert erschöpfend mit Benzol/10 % Methanol und erhält nach Abdampfen des Eluats bei 40 °C i. Vak. ein rotbraunes Öl.

C. *Vortrennung*: Der chlorophyllfreie Extrakt wird in 200 ml Benzol an 60 g Kieselgel durch Eindampfen i. Vak. adsorbiert und das mit Substanzgemisch beladene, benzolfreie Kieselgel auf den Kopf einer vorbereiteten Säule (SiO₂/Petrolether (30–60 °C), Durchm. 5 cm, Länge 100 cm) aufgetragen. Man eluiert mit Petrolether (30–60 °C), dem im Verlauf der Chromatographie steigende Anteile Aceton (0–50 %) zugemischt werden. Durch laufende DC-Analyse (Petrolether (30–60 °C) + 30 % Aceton) wird das Eluat in die Fraktionen 1 bis 7 aufgeteilt, von denen hier die Fraktionen 1 und 2 mit unpolaren Substanzen, violetter Anfärbung und R_F -Werten von 0.97 bis 0.75 untersucht werden.

Die Fraktionen 3 bis 7 enthalten u. a. Chromone^{44, 45}, Steroide und Triterpene⁴⁴ und eine Vielfalt neuartiger Tetra- und Pentanortriterpenoide⁴⁶.

D. *Feinauftrennung*: Die Fraktionen 1 und 2 der Vortrennung, mit erheblichen Mengen an Wachsanteilen⁴⁴, werden zur Abtrennung der Diterpene i. Hochvak. destilliert. Die durch Erhitzen bis 150 °C Badtemp. übergehenden dickflüssigen Öle werden durch wiederholte präp. DC aufgetrennt: das Destillat aus Fraktion 1 liefert beim Entwickeln mit n-Hexan die Zonen 1.1 bis 1.3 und das aus 2 mit n-Hexan/30 % Ether die Zone 2.1; zum Abschluß werden die aufgetrennten Substanzen nochmals i. Hochvak. (Badtemp./0.05 Torr) destilliert:

Zone 1.1: bei 42 °C	152 mg = Cneurubin-W _{1,2}
Zone 1.2: bei 35 °C	69 mg = Cneurubin-Z
Zone 1.3: bei 50 °C	293 mg = Cneurubin-Y
Zone 2.1: bei 65 °C	527 mg = Cneurubin-X

E. *Wasserdampfdestillation*: Das aus 200 g gemahlener Blätter innerhalb von 6 h gewonnene „Cneorum-Öl“ (268 mg) enthält nach DC-Analyse die im Abschnitt I/D aufgeführten Cneurubine und Zersetzungsprodukte.

II. Isolierung der Diterpene aus *Neochamaelea pulverulenta*

Das Pflanzenmaterial wurde im März 1975 auf Gran Canaria im Barranco de Fataga gesammelt und nach Lufttrocknung in Früchte und Blätter sortiert.

A. *Untersuchung der Früchte*: 460 g der sehr harten Früchte werden in einer Handmühle zerkleinert und anschließend in einer Zentrifugenmühle (Sieb 1 mm) fein gemahlen. Die Droge wird mit Benzol/Methanol (5:1) in ein Chromatographierohr eingeschlammmt, das zuvor mit 30 g Kieselgel beschickt wurde. Man eluiert mit 4 l Benzol/Methanol (5:1), engt das Eluat i. Vak. bei 40 °C stark ein und adsorbiert die Inhaltsstoffe an 30 g Kieselgel. Die weitere chromatographische Auftrennung erfolgt nach Abschnitt I/C an einer Säule (5 cm × 50 cm). Das Eluat wird nach DC-Analyse in 10 Fraktionen aufgeteilt, von denen hier nur die Feinauftrennung der Fraktion 1 durch Hochvak.-Destillation, präp. DC und erneute Destillation, wie unter I/D beschrieben, durchgeführt wird:

Zone 1.2: bei 50 °C	305 mg (0.066 %) Cneurubin-Y
Zone 1.4: bei 65 °C	110 mg (0.024 %) Cneurubin-X
Zone 1.5: bei 70 °C	142 mg (0.029 %) Cneurubin-U

B. Untersuchung der Blätter: Die Extraktion und Substanzauftrennung erfolgt wie unter I/A bis D beschrieben, isoliert werden die Cneorubine **W**_{1,2}, **Y**, **X** und **U**.

C. Wasserdampfdestillation: Das aus 200 g gemahlener Blätter in 6 h gewonnene „Cneorum-Öl“ (490 mg) enthält nach DC-Analyse die unter I/D genannten Cneorubine und übelriechende Zersetzungsprodukte.

Cneorubin-X = [1*S*-(1*αα*,4*αβ*,7*β*,7*αβ*,7*βα*)]-Decahydro-1,7-dimethyl-1-(4-methyl-3-pentenyl)-4-methylen-1*H*-cycloprop[*e*]azulen-7-ol (**25**): Öl mit schwach minzenartigem Geruch, Sdp. 65 °C/0.05 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ (0.8 proz. in Aceton), DC (n-Hexan/30 % Ether): $R_F = 0.31$. – IR (Film): 3370, 3080, 1630, 1450, 1375, 1290, 1240, 1148, 1092, 1010, 913, 885, 830 und 763 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ (a) 1.03 s (3 H), (b) 1.30 s (3 H), (c) 1.50 s (OH, austauschbar mit D₂O), (d) 1.61 s (br) (3 H), (e) 1.70 s (br) (3 H), (f) 4.70 s (2 H), (g) 5.11 t mit Feinaufspaltung (1 H, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz). – ¹³C-NMR: vgl. Tab. 5. – MS: $m/e = 288$ (21) M⁺, 273 (8), 270 (8), 245 (8), 201 (21), 161 (29), 159 (28), 145 (25), 119 (28), 105 (37), 91 (60), 69 (100) und 55 (64). – MS (Hochauflösung): C₂₀H₃₂O Ber. 288.2453 Gef. 288.2452.

25-Acetat: Acetanhydrid/Pyridin, 85 °C, 24 h; Harz. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.04$ s (3 H), 1.52 s (3 H), 1.60 s (br) (3 H), 1.68 s (br) (3 H), 1.93 s (3 H), 4.70 s (2 H), 5.10 m (1 H). – MS: $m/e = 270$ (91) M⁺ – CH₃CO₂H, 201 (79), 159 (55), 145 (58), 105 (47), 69 (100).

25-3,5-Dinitrobenzoat: 3,5-Dinitrobenzoylchlorid/Pyridin, 100 °C, 3 h; Schmp. 129 °C (aus Ether), $[\alpha]_D^{20} = -75.9^\circ$ (0.22 proz. in Aceton). – IR (KBr): 3100, 1732, 1635, 1550, 1460, 1448, 1383, 1345, 1295, 1178, 1071, 926, 918, 903, 880, 775, 750, 732 und 720 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.5$ –0.9 m (2 H), 1.20 s (3 H), 1.58 s (3 H), 1.64 s (3 H), 1.71 s (3 H), 4.70 s (2 H), 5.10 t (1 H), 9.1 d (2 H) und 9.19 dd (1 H).

C₂₇H₃₄N₂O₆ (482.6) Ber. C 67.20 H 7.10 N 5.81 Gef. C 66.61 H 7.09 N 5.93

7-(1,5-Dimethyl-4-hexenyl)-1,4-dimethylazulen (Tricoccazulen) (7): Eine Mischung aus 64.5 mg (0.22 mmol) **25** mit 1.0 g Selen wird 30 min auf 220 °C erhitzt. Nach Erkalten nimmt man in Ether auf, filtriert über eine Kieselgelschicht und erhält nach präp. DC (n-Hexan) 12.3 mg (20.9%) tiefblaues Öl. DC (n-Hexan): $R_F = 0.43$. – UV (CH₃OH, λ/nm (lg ϵ): 215 (4.05), 243 (4.27), 283 (4.48), 288 (4.48), 303 (3.96), 340 (3.30), 348 (3.36), 365 (3.23), 605 (2.47), 655 (2.30), 730 (1.98). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.32$ d (1'-CH₃, $J = 7$ Hz), 1.65 s und 1.67 s (S'-(CH₃)₂), 2.67 s (1-CH₃), 2.83 (4-CH₃), 7.00 d (5-H, $J = 11$ Hz), 7.22 d (3-H, $J = 4$ Hz), 7.38 dd (6-H, $J_a = 11$ Hz, $J_b = 2$ Hz), 7.63 d (2-H, $J = 4$ Hz), 8.15 d (8-H, $J = 2$ Hz). – MS: $m/e = 266$ (80) M⁺ und 183 (100).

Tetrahydrocneorubin-X = [1*S*-(1*αα*,4*ξ*,4*αβ*,7*β*,7*αβ*,7*βα*)]-Decahydro-1,4,7-trimethyl-1-(4-methylpentyl)-1*H*-cycloprop[*e*]azulen-7-ol (**17/28**)

a) 77.0 mg (0.27 mmol) **25** nehmen in Eisessig mit Platin bei 50 °C in 3 h 2 Moläquiv. Wasserstoff auf. Nach Reinigung durch präp. DC (n-Hexan/25% Ether) farbloses Öl, Ausb. 60.1 mg (77%); $m/e = 292$ M⁺.

b) 216.0 mg (0.75 mmol) **25** nehmen mit 10proz. Palladium-Kohle in Methanol 34 ml Wasserstoff auf (ber. 36 ml). Durch präp. DC (Petrolether (30–60 °C)/10% Aceton) wird nach Abtrennung eines Nebenproduktes (s. u.) 189.0 mg (86%) farbloses Öl erhalten, $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$ (0.36proz. in Aceton); DC (PE/10% Aceton): $R_F = 0.53$. – IR (CCl₄): 3600, 1465, 1383, 1379, 1369, 1305, 1218, 1105, 915 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.3$ –0.6 m (2 H), 0.86 d (9H, $J = 6$ Hz), 1.03 s (1-CH₃), 1.24 s (7-CH₃). – MS: $m/e = 292$ (75) M⁺, 277 (30), 274 (49), 234 (20), 189 (45), 161 (49), 121 (70), 107 (46), 95 (78), 81 (73), 69 (79), 55 (100).

Dihydroisocneorubin-X = [1*S*-(1*αα*,7*β*,7*αβ*,7*βα*)]-Octahydro-1,4,7-trimethyl-1-(4-methylpentyl)-1*H*-cycloprop[*e*]azulen-4-en-7-ol (**29**): Bei vorstehender katalytischer Hydrierung b) werden

Tab. 4. [LIS]-Untersuchungen an Cneorubin-X, Einwaage 66.8 mg **25** in CDCl₃/TMS + definierte Mengen Eu(FOD)₃

[L] mg	[L]/[S]	([L]/[S]) ²	shift in δ (Hz)			([L]/[S]) · δ		
			1-CH ₃	4=CH ₂	7-CH ₃	1-CH ₃	4=CH ₂	7-CH ₃
2.2	0.033	0.001089	1	0.5	6	0.033	0.017	0.198
3.7	0.055	0.003025	3	1	10	0.165	0.055	0.550
6.9	0.103	0.010609	7	2	24	0.721	0.206	2.472
8.8	0.131	0.017161	10	2	32	1.310	0.262	4.192
12.5	0.187	0.034969	14	3	46	2.618	0.561	8.602
17.5	0.261	0.068121	20	5	59	5.220	1.305	15.399
20.4	0.305	0.093025	24	6	75	7.320	1.830	22.875
Σ 72.0	1.075	0.22799	79	19.5	252	17.387	4.235	54.288

Die Steigung der Ausgleichsgeraden wird nach Gl. (3)⁴⁸⁾ ermittelt:

$$\Delta \nu = \frac{n \left(\Sigma \frac{[L]}{[S]} \cdot \delta \right) - \Sigma \frac{[L]}{[S]} \cdot \Sigma \delta}{n \cdot \Sigma \left(\frac{[L]}{[S]} \right)^2 - \left(\Sigma \frac{[L]}{[S]} \right)^2} \quad (3)$$

(n = Anzahl der Meßwerte, $\Delta \nu$ = „relative chemische Verschiebung“)

Einsatz der ermittelten Werte ergibt:

$$\begin{aligned} \text{für 1-CH}_3 &: \Delta \nu = 83.60 \lg 1.922 \\ \text{für 4=CH}_2 &: \Delta \nu = 19.74 \lg 1.295 \\ \text{für 7-CH}_3 &: \Delta \nu = 247.99 \lg 2.394 \end{aligned}$$

Vermessung des Dreiding-Modells von Cneorubin-X (C-C-Abstände: 1.54 Å, Europium-Donor-Abstand: 3 Å)

Eu-(7-CH₃) : $r = 3.86 \text{ \AA}$ (lg r 0.95)

Eu-(4=CH₂) : $r = 6.85 \text{ \AA}$ (lg r 0.84)

Eu-(1-CH₃) : Fall A (7bR, 1aR, 1S) : 5.14 Å (lg r 0.71)

Fall B (1aR, 2R, 1S) : 5.50 Å (lg r 0.74)

Fall C (1aR, 2R, 1R) : 6.10 Å (lg r 0.78)

Fall D (7bR, 1aR, 1R) : 6.64 Å (lg r 0.82)

durch präp. DC 12.8 mg (5.9%) farbloses Öl isoliert, DC (PE/10% Aceton): $R_F = 0.4$, $[\alpha]_D^{20} = -60.2^\circ$ (0.25proz. in Aceton). - ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.45 - 0.65$ m (2H), 0.86 d (6H, $J = 6$ Hz), 1.10 s (3H, 1-CH₃), 1.30 s (3H, 7-CH₃), 1.57 s (3H, 4-CH₃), 2.05 - 2.55 m (2H). - MS: $m/e = 290$ (100) M⁺, 275 (40), 272 (60), 232 (49), 187 (41), 177 (40), 147 (62), 134 (61), 119 (68), 105 (63), 93 (61), 81 (59), 69 (58), 55 (64).

Anhydrocneorubin-X (**24**): Eine Lösung von 133.2 mg (0.46 mmol) **25** wird unter Eiskühlung mit 1.5 ml Phosphorylchlorid versetzt. Nach 4 h wird auf Eis ausgegossen und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Aufarbeitung durch präp. DC (n-Hexan) wird ein farbloses Öl erhalten, Ausb. 77.4 mg (62%); DC (n-Hexan): $R_F = 0.69$. - ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.05$ s (3H, 1-CH₃), 1.63 s, 1.68 s, 1.70 s (jeweils 3H, 4'-(CH₃)₂ und 7-CH₃), 4.71 s (2H, 4=CH₂), 5.13 t (1H, 3'-H), 5.39 m (1H, 6-H). - MS: $m/e = 270$ (32), 255 (4), 227 (12), 199 (14), 185 (19), 173 (14), 159 (80), 145 (55), 131 (39), 120 (38), 119 (40), 105 (77), 91 (76), 81 (48), 69 (100).

Oxidation zum Ketomethylester (**13/26**): 200.0 mg Rutheniumdioxidhydrat werden in 10 ml Aceton suspendiert und unter Rühren mit einer Lösung von 1.0 g Natriummetaperiodat in 20 ml Wasser versetzt. Nach 30 min tropft man in die gelbe Mischung eine Lösung von 285.6 mg (0.99

mmol) **25** in 20 ml Aceton ein. Anschließend wird das Reagenz mit 50 ml Isopropylalkohol inaktiviert, die Mischung filtriert, das Filtrat i. Vak. eingengt und der Rückstand zwischen Chloroform und gesättigter Kochsalzlösung verteilt. Die organische Phase wird über Calciumchlorid getrocknet, und der in Methanol aufgenommene Rückstand der abgedampften Lösung mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Durch präp. DC (Ether) werden 54.0 mg (18.6%) Ketoester erhalten; DC (Ether): $R_F = 0.85$. – IR (CHCl_3): 1720 (CO Ester) und 1690 cm^{-1} (CO Keton). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.00\text{ s}$ (3H, 1- CH_3), 1.30 s (3H, 7- CH_3), 2.00 s (7-OH, austauschbar mit D_2O), 3.67 s (3H, OCH_3). – MS: $m/e = 294$ (4), 276 (21), 218 (16), 203 (8), 200 (5), 189 (13), 179 (14), 164 (20), 161 (26), 145 (17), 135 (13), 133 (14), 121 (24), 105 (27), 95 (36), 91 (37), 81 (96), 69 (40), 55 (100). – CD (Acetonitril): Maximum 294 nm ($\Delta\epsilon = +0.23$).

Baeyer-Villiger-Oxidation zum Lactonester (14): Zu einer Lösung von 42.6 mg (0.14 mmol) **13** in 2 ml Chloroform wird eine Lösung von 40.0 mg *m*-Chlorperbenzoesäure in 6 ml Chloroform unter Rühren zugegeben. Nach 5 h arbeitet man auf und reinigt durch präp. DC (Ether): Ausb. 18.3 mg (42.1%) öliges Lactonester. DC (Ether): $R_F = 0.80$. – IR (CHCl_3): 3400 (OH), $1730\text{--}1710\text{ cm}^{-1}$ (CO, Ester und Lacton). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.05\text{ s}$ (3H, 1- CH_3), 1.22 s (3H, 7- CH_3), 1.73 s (OH, austauschbar mit D_2O), 3.67 s (3H, OCH_3). – MS: $m/e = 310$ (4) M^+ , 292 (3), 276 (8), 252 (8), 218 (17), 209 (20), 205 (12), 189 (10), 179 (22), 161 (31), 147 (22), 135 (21), 123 (42), 119 (39), 111 (26), 109 (37), 95 (51), 81 (78), 71 (52), 69 (50), 55 (100).

Hydrolyse und Methylierung zum Dicarbonsäure-dimethylester (15/27): 14.8 mg (0.048 mmol) **14** werden mit 5 ml 2 N KOH in Methanol 30 min gerührt. Man verdünnt mit Wasser, säuert an und ethert aus. Der in wenig Methanol gelöste Rückstand der Etherlösung wird mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Beim Einengen der Etherlösung kristallisiert der Dicarbonsäure-dimethylester aus, Schmp. 80°C , Ausb. 9.6 mg (59%); DC (Ether): $R_F = 0.44$. – IR (KBr): 3315 (OH), 1725 und 1165 cm^{-1} (Methylester). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.02\text{ s}$ (3H), 1.29 s (3H), 3.86 s und 3.69 s (je 3H, $2 \times \text{OCH}_3$), 4.13 m (1H), ferner $2.7\text{--}3.0$ (2 OH, austauschbar mit D_2O). – MS: $m/e = 342$ (1) M^+ , 324 (29), 292 (23), 266 (81), 261 (13), 234 (30), 219 (20), 206 (17), 202 (15), 193 (17), 179 (30), 161 (37), 147 (56), 133 (29), 119 (61), 93 (54), 81 (56), 55 (100). – MS (Hochauflösung): $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_6$ Ber. 342.2042 Gef. 342.2043 .

Wasserabspaltung zu Anhydrotetrahydrocneorubin-X (18): 66.0 mg (0.23 mmol) **17/28** in 2 ml Pyridin werden mit 0.5 ml Phosphorylchlorid 3.5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird das Produkt durch SC (SiO_2 /Pentan) gereinigt, Ausb. 52.0 mg Öl (84%). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.87\text{ d}$ (9H, $J = 6\text{ Hz}$, 4'-(CH_3) $_2$ und 4- CH_3), 1.08 s (3H, 1- CH_3), 1.69 s (br) (3H, 7- CH_3), 5.27 m (1H, 6-H). – MS: $m/e = 274$ (66) M^+ .

Osmiumtetroxid-Behandlung von 18 und Periodatspaltung zu 19: a) 35.0 mg (0.13 mmol) **18** in 1.5 ml Dioxan werden mit 1.5 ml einer 2.5% Lösung von Osmiumtetroxid in Dioxan 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man leitet bis zur Sättigung Schwefelwasserstoff ein, filtriert, dampft i. Vak. ab und setzt das Rohprodukt zur Spaltung ein.

b) Das Rohprodukt der Osmiumtetroxid-Behandlung in 1.5 ml Dioxan wird mit einer Lösung von 80.0 mg Natriummetaperiodat in 0.3 ml Wasser versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man engt die Lösung i. Vak. ein, versetzt mit Wasser und schüttelt mit Chloroform aus. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch präp. DC (Pentan/ 35% Ether) gereinigt, Ausb. 20.0 mg (51%). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.12\text{ s}$ (3H, COCH_3) und 9.59 t (1H, $J = 2.5\text{ Hz}$, $\text{CH}=\text{O}$).

Aldolkondensation und Wasserabspaltung zu 20: 15.0 mg (0.49 mmol) **19** werden in 2 ml Ether mit 3 Tropfen 10% methanolischer Kalilauge 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man verdünnt mit Ether, wäscht mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und dampft ab. Aus dem Rohprodukt wird durch präp. DC (n-Hexan/ 25% Ether) das durch Fluoreszenzlösung im UV auffallende Kondensationsprodukt isoliert: Ausb. 6.0 mg Öl (43%). – IR (Film): 1680 cm^{-1} (CO, konj.). – UV

(CH₃OH): λ_{\max} = 225 nm (lg ϵ = 4.02). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.00 d (br) (1 H, J = 10 Hz) und 6.85 m (1 H). – MS: m/e = 288 (42) M⁺, 203 (55), 163 (28), 134 (33), 121 (50), 95 (100), 81 (46), 69 (63), 55 (88).

Cneorubin-Y = [11*S*-(1 α ,2*E*,6*E*,10 α)]-3,7,11-Trimethyl-11-(4-methyl-3-pentenyl)bicyclo-[8.1.0]undeca-2,6-dien (35): Öl, Sdp. 50°C/0.05 Torr, $[\alpha]_D^{20}$ = -49.1° (0.3proz. in Aceton); DC (n-Hexan): R_F = 0.79. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 s (3 H, 11-CH₃), 1.49 d (3 H, J = 1.5 Hz, 7-CH₃), 1.65 d (3 H, J = 1.5 Hz, 3-CH₃), 1.62 s (br) und 1.69 s (br) (je 3 H, 4'-(CH₃)₂), 4.38 d (1 H, J = 11.5 Hz, 2-H), 4.80 m (1 H, 6-H), 5.13 t (1 H, J = 7 Hz, 3'-H). – ¹³C-NMR: vgl. Tab. 5. – MS: m/e = 272 (55) M⁺, 257 (5), 203 (15), 189 (17), 161 (67), 147 (23), 135 (30), 121 (42), 119 (38), 109 (33), 107 (59), 105 (45), 93 (50), 81 (57), 69 (100), 55 (69). – MS (Hochauflösung): C₂₀H₃₂ Ber. 272.2504 Gef. 272.2503.

Tab. 5. ¹³C-NMR-Spektren der Cneorubine **X** (25) und **Y** (35) (in CDCl₃, δ_{TMS})

25				35			
C-Atom		C-Atom		C-Atom		C-Atom	
1	24.37 s	7 b	25.35 d	1	29.57 d	11	23.85 s
1 a	24.89 d	8	29.38 d	2	126.54 d***	13	12.80 q
2	26.00 t*	9	106.39 t	3	140.51 s	14	16.51 q
3	41.72 t	10	13.71 q	4	43.68 t**	15	20.80 q
4	153.38 s	1'	38.99 t	5	26.13 t*	1'	37.43 t
4 a	53.75 d**	2'	25.73 t	6	124.89 d***	2'	25.09 t
5	26.84 t*	3'	124.98 d	7	127.97 s	3'	124.98 d
6	43.41 t	4'	130.89 s	8	41.27 t**	4'	130.76 s
7	80.98 s	5'	26.45 q	9	26.97 t*	5'	26.65 q
7 a	53.16 d**	6'	17.54 q	10	25.67 d	6'	17.55 q

Die mit *, **, *** bezeichneten Wertepaare sind austauschbar.

Selendehydrirung: 48.3 mg (0.18 mmol) **35** werden mit 1.0 g Selen auf 220°C erhitzt. Durch präp. DC (n-Hexan) erhält man 9.1 mg (18.9%) Tricocczazulen (7).

Cneorubin-W₁/W₂ = [1*S*-(1 $\alpha\alpha$,4 $\alpha\beta$,7 α ,7 $\alpha\beta$,7 $\beta\alpha$)]-, [1*S*-(1 $\alpha\alpha$,4 $\alpha\alpha$,7 α ,7 $\alpha\beta$,7 $\beta\alpha$)]-Decahydro-1,7-dimethyl-1-(4-methyl-3-pentenyl)-4-methylen-1*H*-cycloprop[*e*]azulen (38/39): Öl, Sdp. 42°C/0.05 Torr, $[\alpha]_D^{20}$ = -0.6° (1.2proz. in CHCl₃); DC (n-Hexan): R_F = 0.91. – IR (CCl₄): 3070, 1630 und 884 cm⁻¹ (*exo*-Methylen). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 d und 1.01 d etwa im Verhältnis 3:2 (3 H, J = 6.5 Hz, 7-CH₃), 0.99 s (3 H, 1-CH₃), 1.63 s (br) und 1.69 s (br) (je 3 H, 4'-(CH₃)₂), 4.62 d (2 H, J = 0.5 Hz, 4=CH₂), 5.12 t (1 H, J = 7 Hz, 3'-H). – MS: m/e = 272 (32) M⁺, 229 (7), 203 (7), 187 (17), 161 (19), 159 (15), 147 (16), 135 (15), 125 (18), 119 (19), 111 (30), 109 (31), 105 (23), 97 (45), 95 (40), 83 (51), 69 (84), 57 (100). – MS (Hochauflösung): C₂₀H₃₂ Ber. 272.25041 Gef. 272.25039.

Selendehydrirung: 17.3 mg (0.06 mmol) **38/39** werden mit 0.5 g Selen auf 220°C erhitzt. Durch präp. DC (n-Hexan) erhält man 2.2 mg (13.8%) Tricocczazulen (7).

Cneorubin-Z: Öl, Sdp. 35°C/0.05 Torr, $[\alpha]_D^{20}$ = -4.5° (0.4proz. in CHCl₃), DC (n-Hexan): R_F = 0.83. – IR (CCl₄): 3080, 1640, 884 cm⁻¹ (*exo*-Methylen). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.62 s (3 H), 1.71 s (6 H), 4.68 m (2 H), 5.15 t (1 H, J = 7 Hz), 5.55 m (1 H). – MS: m/e = 272 (31) M⁺, 227 (9), 187 (40), 161 (27), 159 (76), 145 (34), 133 (26), 119 (36), 109 (26), 107 (33), 105 (53), 91 (52), 81 (51), 69 (100). – MS (Hochauflösung): C₂₀H₃₂ Ber. 272.25041 Gef. 272.25037.

Cneorubin-U = [1*S*-(1 $\alpha\alpha$,4 α ,4 $\alpha\alpha$,7 α ,7 $\alpha\beta$,7 $\beta\alpha$)]-Decahydro-1,4,7-trimethyl-1-(4-methyl-3-pentenyl)-1*H*-cycloprop[*e*]azulen-4-ol (42): Wachsartig erstarrendes Öl, Sdp. 70°C/0.05 Torr,

Schmp. 55 °C, $[\alpha]_D^{20} = +23.7^\circ$ (0.44proz. in Aceton); DC (n-Hexan/30% Ether): $R_F = 0.16$. – IR (KBr): 3350 (OH), 1450, 1375, 1245, 1180, 1168, 1138, 1105, 1088, 980, 939 (C–O der pseudoäquatorialen tertiären OH-Gruppe⁴⁷⁾), 890 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0.4–0.75$ m (2H), 0.96 d (3H, $J = 6.5$ Hz, 7- CH_3), 0.99 s (3H, 1- CH_3), 1.11 s (3H, 4- CH_3), 1.50 s (OH, austauschbar mit D_2O), 1.60 s (br) und 1.68 s (br) (je 3H, 4'-(CH_3)₂), 5.10 m (1H, 3'-H). – ¹H-NMR (5.0 mg **42** in CDCl_3 + 5.0 mg $\text{Eu}(\text{FOD})_3$): Verschiebung des Multipletts $\delta = 0.4–0.75$ nach tieferem Feld, des Singulettts 1.11 bis 4.60 und des Dubletts 0.96 bis 1.5; kaum verändert sind die Signallagen der Singulettts 0.99, 1.60 und 1.68 und des Multipletts 5.10. – MS: $m/e = 290$ (35) M^+ , 275 (4), 272 (15), 257 (3), 247 (6), 229 (11), 203 (43), 190 (21), 177 (10), 161 (23), 147 (31), 135 (21), 121 (32), 109 (45), 97 (70), 81 (55), 69 (100), 55 (48).

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}$ (290.5) Ber. C 82.69 H 11.80 Gef. C 82.96 H 11.69

Selendehydrirung: 14.5 mg (0.05 mmol) **42** werden mit 0.5 g Selen auf 220 °C erhitzt. Reinigung durch präp. DC (n-Hexan): 1.8 mg blauer Kohlenwasserstoff mit UV-Spektren des Tricocczulens (7).

Wasserabspaltung zu 39: 38.9 mg (0.134 mmol) **42** in 1 ml Pyridin werden mit 0.5 ml Phosphorylchlorid 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch wiederholte präp. DC (Pentan) gereinigt: Hauptprodukt 11.2 mg (30.7 %) farbloses Öl; DC (n-Hexan): $R_F = 0.9$; $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ$ (0.55 proz. in Aceton). – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0.5–0.8$ m (2H), 0.96 s (3H), 0.97 d (3H, $J = 6.5$ Hz), 1.59 s (br) (3H), 1.66 s (br) (3H), 4.60 s (2H), 5.10 m (1H). – MS: $m/e = 272$ (50), 257 (4), 229 (24), 203 (11), 190 (12), 187 (15), 175 (4), 161 (36), 147 (61), 135 (30), 121 (30), 109 (33), 95 (46), 81 (59), 69 (100), 55 (68). – Die physikalischen Daten und die Spektren stimmen mit Cneorubin- W_2 überein.

Bei der Wasserabspaltung entstehen zwei Nebenprodukte mit R_F -Werten 0.85 und 0.82 und Ausbb. von 2.0 und 3.1 mg.

Literatur

- 1) H. Straka, F. Albers und A. Mondon, Beitr. Biol. Pflanz. **52**, 267 (1976).
- 2) D. Trautmann, Auszug aus der Dissertation, Univ. Kiel 1977.
- 3) B. Epe, Auszug aus der Dissertation, Univ. Kiel 1976.
- 4) Zur Botanik vgl. Lit. ¹⁾ und D. Lobreau-Callen, S. Nilsson, F. Albers und H. Straka, Grana **17**, 125 (1978).
- 5) Vgl. R. Hegnauer, Chemotaxonomie der Pflanzen, Bd. III, S. 433, Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1964.
- 6) W. Treibs, Liebig's Ann. Chem. **576**, 116 (1952).
- 7) Namengebung in Analogie zu den Papaverrubinen aus Opium: S. Pfeiffer, Pharmazie **17**, 298 (1962), und **19**, 286 (1964).
- 8) Vgl. A. Mondon und H. Callsen, Chem. Ber. **108**, 2005 (1975), Fußnote 8).
- 9) Herrn Dr. H. Surburg danken wir für die Darstellung der Verbindung.
- 10) B. Susz, A. St. Pfau und Pl. A. Plattner, Helv. Chim. Acta **20**, 469 (1937), und Pl. A. Plattner und E. Heilbronner, ebenda **31**, 804 (1948).
- 11) A. J. Haagen-Smit, Fortschr. Chem. Org. Naturst. **5**, 59 (1948).
- 12) D. Meuche, B. B. Molloy, D. H. Reid und E. Heilbronner, Helv. Chim. Acta **46**, 2483 (1963).
- 13) Die Verbindung 7 ist in der Lit. ohne Angaben der physikalischen und spektroskopischen Daten erwähnt: vgl. V. Amico, G. Oriente, M. Piattelli, C. Tringali, E. Fattorusso, S. Magno und L. Mayol, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1976**, 1024, und V. Amico, G. Oriente, M. Piattelli und C. Tringali, Phytochemistry **18**, 1895 (1979).
- 14) C. B. Radcliffe und W. F. Short, J. Chem. Soc. **1938**, 1200; vgl. auch Pl. A. Plattner, Angew. Chem. **55**, 154 (1942).
- 15) Das Kohlenstoffgerüst von 11 und alle folgenden Formeln werden nach der systematischen Nomenklatur beziffert.
- 16) D. M. Pialak, H. B. Bhat und E. Caspi, J. Org. Chem. **34**, 112, 116 (1969).

- 17) G. Büchi, S. W. Chow, T. Matsuura, T. L. Popper, H. H. Rennhard und M. Schach v. Wittmann, *Tetrahedron Lett.* **6**, 14 (1959).
- 18) F. Dolejš und F. Šorm, *Tetrahedron Lett.* **10**, 1 und **17**, 1 (1959).
- 19) R. C. Bowyer und P. R. Jefferies, *Chem. Ind. (London)* **27**, 1245 (1963).
- 20) A. F. Cockerill, G. L. O. Davies, R. C. Harden und D. M. Rackham, *Chem. Rev.* **73**, 553 (1973).
- 21) J. Armitage, G. Dunsmore, L. D. Hall und A. G. Marshall, *Can. J. Chem.* **50**, 2119 (1972).
- 22) D. R. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3097 (1965).
- 23) H. M. McConnell und R. E. Robertson, *J. Phys. Chem.* **29**, 1361 (1958).
- 24) G. E. Hawkes, D. Leibfritz, D. W. Roberts und J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1659 (1973).
- 25) A. F. Cockerill und D. M. Rackham, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5149.
- 26) W. Walter, R. F. Becker und J. Thiem, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 5149.
- 27) Vgl. H. B. Kagan, *Stereochemistry*, Vol. 2, S. 43, Georg Thieme Publ., Stuttgart 1977.
- 28) Vgl. G. Snatzke, *Angew. Chem.* **91**, 380 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 363 (1979).
- 29) Die Baeyer-Villiger-Oxidation von **26** verläuft ohne Konfigurationsumkehr an C-4a, vgl. J. Meinwald, J. J. Tuffariello und J. J. Hurst, *J. Org. Chem.* **29**, 2914 (1964).
- 30) F. Šorm, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **19**, 11 (1961).
- 31) K. Nishimura, M. Shinoda und Y. Hirase, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3097.
- 32) K. Nishimura, I. Horibe und K. Tori, *Tetrahedron* **29**, 271 (1973).
- 33) L. Dolejš und F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **25**, 1837 (1960).
- 34) G. Büchi, W. Hofheinz und J. V. Paukstelis, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6473 (1969).
- 35) L. Ruzicka, A. Eschenmoser und H. Heusser, *Experientia* **9**, 357 (1953).
- 36) K. Nakanishi, T. Goto, S. Iiō, S. Natori, S. Nozoe, *Natural Products Chemistry*, Vol. 1, S. 41, Kodensha, Tokyo, und Academic Press, Inc., New York und San Francisco 1974.
- 37) R. W. Mills und T. Money, in *Terpenoids and Steroids*, ed. K. H. Overton (Specialist Periodical Reports), Vol. 4, S. 114. The Chemical Society, London 1974.
- 38) J. Comin, O. Gonçalves de Lima, H. N. Grant, L. M. Jackman, W. Keller-Schierlein und V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **40**, 409 (1963).
- 39) K. D. Croft, E. L. Ghisalberti, P. R. Jefferies, C. L. Raston, A. M. White und S. R. Hall, *Tetrahedron* **33**, 1475 (1977).
- 40) D. F. Wiemer, J. Meinwald, G. D. Prestwich und I. Miura, *J. Org. Chem.* **44**, 3950 (1979); D. F. Wiemer, J. Meinwald, G. D. Prestwich, B. A. Solheim und J. Clardy, ebenda **45**, 191 (1980).
- 41) D. R. Hirschfeld, W. Fenical, G. A. Y. Lin, R. M. Wing, P. H. Radlick und J. J. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4049 (1973).
- 42) E. Fattorusso, S. Magno, L. Mayol, C. Santocroce, D. Sica, V. Amico, G. Oriente, M. Piatelli und C. Tringali, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 575.
- 43) J. Finer, J. Clardy, W. Fenical, L. Minale, R. Riccio, J. Battaile, M. Kirkup und R. E. Moore, *J. Org. Chem.* **44**, 2044 (1979).
- 44) A. Mondon und U. Schwarzmaier, *Chem. Ber.* **108**, 925 (1975).
- 45) D. Trautmann, B. Epe, U. Oelbermann und A. Mondon, *Chem. Ber.* **109**, 2963 (1976).
- 46) A. Mondon, D. Trautmann, B. Epe und U. Oelbermann, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3291, 3295; A. Mondon, D. Trautmann, B. Epe, U. Oelbermann und Ch. Wolff, ebenda **1978**, 3699; B. Epe und A. Mondon, ebenda **1978**, 3901; A. Mondon, B. Epe und D. Trautmann, ebenda **1978**, 4881; B. Epe, D. Trautmann und A. Mondon, ebenda **1979**, 1365; B. Epe und A. Mondon, ebenda **1979**, 2016; B. Epe, U. Oelbermann und A. Mondon, ebenda **1979**, 3839; B. Epe und A. Mondon, ebenda **1979**, 4045.
- 47) L. Dolejš, F. Šorm und M. Součik, *Chem. Ind. (London)* **1959**, 160.
- 48) W. Wittenberg, *Rechnen in der Chemie*, S. 118, Springer-Verlag, Wien-New York 1969.