

184. Edulon A, ein 2H-1-Oxapyrenderivat aus *Plectranthus edulis* (Labiatae)von Gerhard Buchbauer¹⁾, Peter Rüedi und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(31.V.78)

Edulon A, a Derivative of 2H-1-Oxapyrene from *Plectranthus edulis* (Labiatae)*Summary*

From the coloured leaf-glands of the above mentioned East-african labiate we have isolated Edulon A, a new, deeply coloured diterpenoid. Based mainly on spectroscopic arguments, we propose its structure to be (5a R, 1' ζ)-10-(2'-acetoxy-1'-methylethyl)-6, 7, 9-trihydroxy-3, 5a-dimethyl-4, 5, 5a, 8-tetrahydro-2H-1-oxapyrene-2,8-dione (**1a**). The compound may be regarded as a 4,5-seco-abietane derivative that has formed new bonds (between C(18 or 19)–COOH and C(12)–OH), and between C(3) and C(11)) by lactonisation and condensation, respectively.

Coleus edulis VATKE s. *Plectranthus edulis* (VATKE) T. T. AYE s. *P. edulis* (VATKE) AGNEW *comb. nov.* wurde wegen ihres Reichtums an gefärbten Blattrüsen²⁾ und im Zusammenhang mit unseren früheren Arbeiten über diterpenoide Chinone und Hydrochinone³⁾ aus Labiaten näher untersucht.

Nachstehend berichten wir über die Isolierung und Strukturaufklärung eines neuartigen Diterpens, das wir Edulon A nennen. Das durch milde Extraktion von trockenen Blättern erhaltene Gemisch wurde zunächst durch Verteilung zwischen Petroläther/Benzol 1:1 und 85proz. Methanol in bezug auf polare Komponenten angereichert. Anschliessende chromatographische Trennungen an *Sephadex* LH-20 und Kieselgel ergab eine grössere Zahl von Cyclohexenspirocyclopropan-dionen, über die später berichtet werden soll, und den sehr polaren, roten Hauptfarbstoff *Edulon A* (**1a**) als mikrokristallines Pulver vom Smp. 153–159°

¹⁾ Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Wien, Währingerstrasse 10, A-1090 Wien.

²⁾ Es handelt sich um eine flaumig behaarte, einjährige Labiate mit aufsteigenden Blütenständen und leuchtend blauen Blüten, die in gedrängten Quirlen stehen. Die Pflanze ist häufig in Kenya und Äthiopien, speziell in der Bambuszone der Hochlandregion, zu finden. Die mittelgrossen Blätter sind beidseits reich an kleinen kugeligen, vierteiligen, gelben bis roten Drüsen. Die von uns bearbeitete Pflanze stammt aus Stecklingen, die wir 1975 von den *Royal Botanical Gardens* in Kew, England, erhalten haben. Der Originalstandort befindet sich südlich der *Mt. Kenya Forest Station* (Gillett and Mathew 19109 (1970)). Die Vermehrung erfolgte in der *Städtischen Sukkulentsammlung Zürich* sowie 1976 im Freien in der Nähe von Zürich.

³⁾ Vorausgehende Arbeiten siehe [1–3].

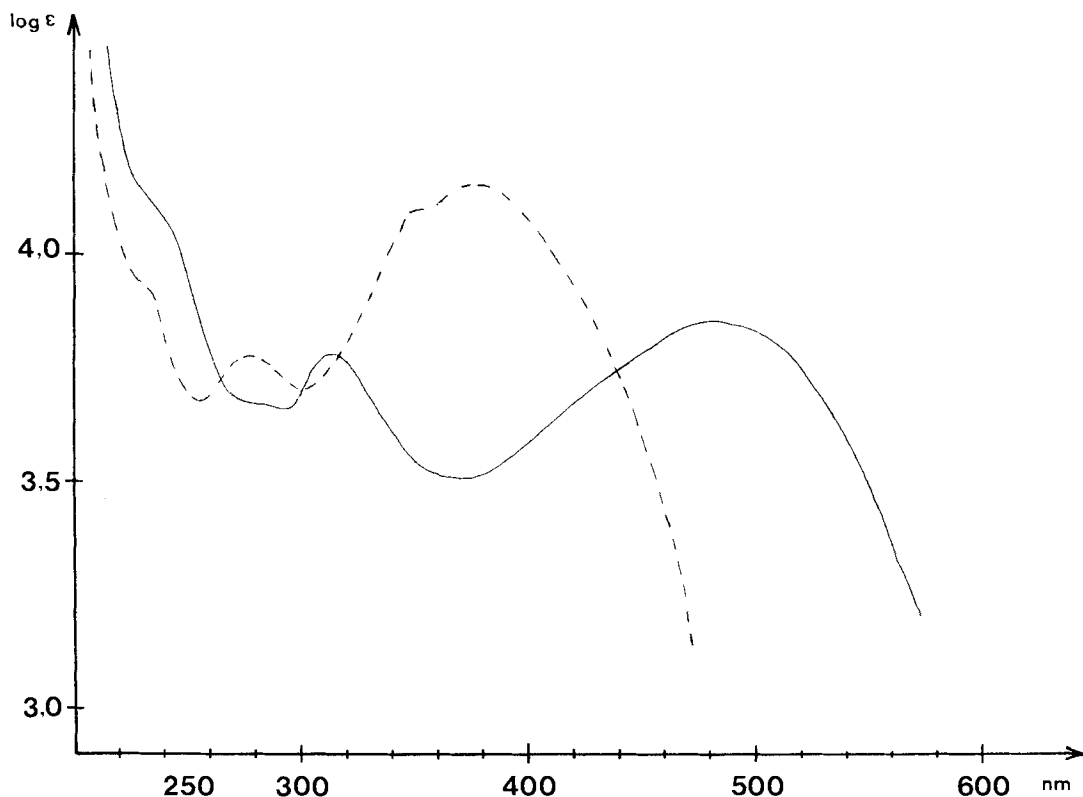


Fig. 1. UV./VIS.-Spektren von **1a** (—) und **1b** (-----) in Äthanol

(Zers.) und $pK_s = 6,17$ (30proz. Äthanol), $C_{22}H_{22}O_8$ (M^+ 414). Der Farbstoff reduzierte rasch das *Tillmans*- und *Tollens*-Reagens (Hinweis auf eine Endiolgruppe wie bei Ascorbinsäure). Das Elektronenspektrum mit λ_{max} ($\log \epsilon$) bei 240 Sch. (4,04), 313 (3,77) und 486 (3,85) nm (s. *Figur 1*) konnte mit keinem der bisher aus Labiaten isolierten chromophoren Systeme (enthalten in Royleanonen, *p*-Chinomethanen, *A/B-trans*-6,7-Diketonen und ihren Diosphenolen, Naphthochinonen, Cyclohexenspirocyclopropan-dionen (= Spirocoleone)) in Übereinstimmung gebracht werden. Eine 1,2-Benzochinon-, 1,4-Benzochinon- oder 1,4-Naphthochinon-Struktur liess sich zudem aufgrund der IR.-Spektren (1720 br., 1620 cm^{-1}) ausschliessen.

Die Interpretation der 1H -NMR.- und ^{13}C -NMR.-Spektren führte zum Schluss, dass eine neuartige 2*H*-1-Oxapyren-Struktur (**1a**) vorliegt. Sie wird nachstehend begründet.

Im 1H -NMR.-Spektrum von **1a** ($CDCl_3$) war zunächst eine 2-Acetoxy-1-methyl-äthyl-Seitenkette wie in 16-*O*-Acetylcoleon C [1] zu erkennen, nämlich durch das *s* bei 2,08 ppm (3H, CH_3CO) und das *ABMY*₃-System bei 1,40 (*d*, $J = 7$ Hz, 3 H), 3,78 (*qi*-artig, Linienabstand = 7 Hz, 1 H), 4,30 und 4,46 ppm (je «*d* × *d*», $J_{AB} = 11$ Hz, $J_{AM} \approx J_{BM} \approx 6$ Hz, je 1 H). Ferner konnten die Signale einer chelierten

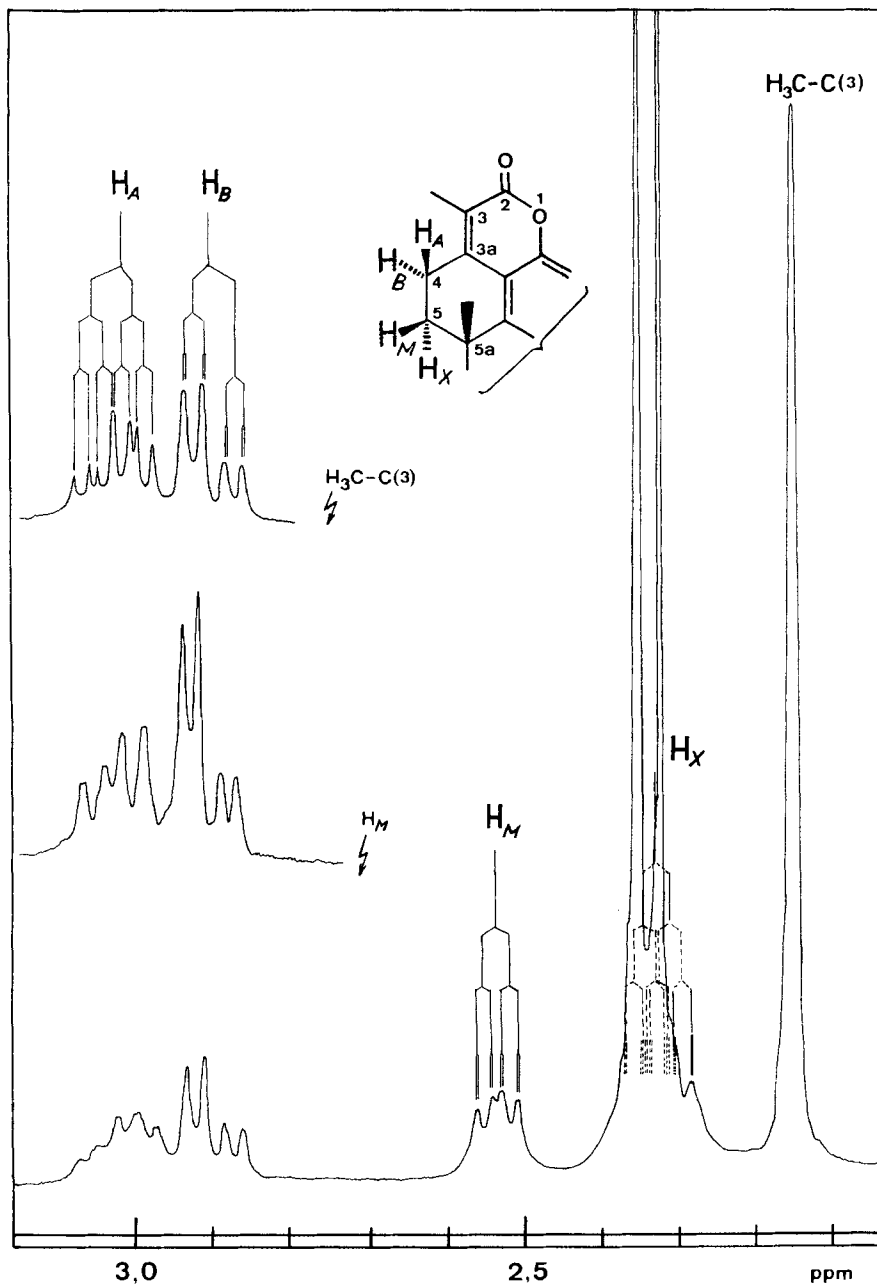


Fig. 2. 360-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1b**. ABMX-System der vicinalen Methylengruppen an C(4) und C(5) (in CDCl_3)

Tabelle. 360-MHz-¹H-NMR.-Spektrum von **1b** (in CDCl₃)^{a)}

	Chemische Verschiebung (in ppm)	Multiplizität ^{b)}	Kopplungskonstanten ^{b)} (in Hz)
H _A	3,03	«d × d × d × d»	² J _{AB} = 18; ² J _{MX} = 12; ³ J _{AM} = 8; ³ J _{AX} = 11; ³ J _{BM} ≈ 1; ³ J _{BX} = 8; ⁴ J _{X,CH₃} < 1; ⁵ J _{A,CH₃} ≈ 1,5
H _B	2,92		
H _M	2,52		
H _X	2,33		
H ₃ C-C(3)	2,16	br. s	w _{1/2} = 4
H ₃ C-C(5a)	1,48	br. s	w _{1/2} = 3,5

a) Teilstruktur s. Fig. 2.

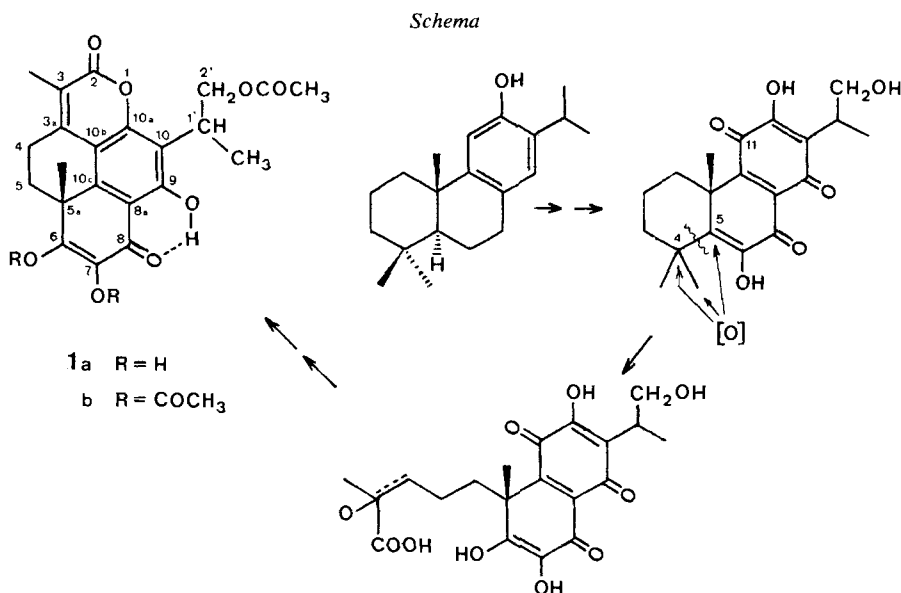
b) Multiplizitäten und Kopplungskonstanten aus Spin-Entkopplungsexperimenten. Feinaufspaltungen wegen der kleinen *J* nicht scharf aufgelöst.

OH-Gruppe bei 13,15 ppm (*s*, 1 H) und zweier Methylgruppen bei 1,48 (*s*, 3 H) und 2,15 ppm (br. *s*, w_{1/2} = 4 Hz, 3 H) leicht zugeordnet werden. Die Lage des zuletzt erwähnten Signales führen wir auf eine allylische Methylgruppe in Nachbarschaft einer entschirmenden Gruppe zurück (Nachweis dieser Gruppe im ¹³C-NMR.-Spektrum, s. unten. Im IR.-Spektrum fällt die zu erwartende Carbonylbande dieser entschirmenden Gruppe mit derjenigen der Estergruppe zusammen). Ein weiteres, komplexes Spinsystem konnte aus einem 360-MHz-¹H-NMR.-Spektrum von *Di-O-acetyledulon A* (**1b**; leuchtend gelbe Kristalldrüsen vom Smp. 216–217°; C₂₆H₂₆O₁₀ (*M*⁺ 498); UV.: 374 (4,11) nm; IR. (CHCl₃): 1783, 1730, 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,98, 2,31 und 2,33 (je *s*, je 3 H, 3 CH₃COO), 13,31 ppm (*s*, 1 H, chel. OH)) hergeleitet werden. Es handelt sich um ein *ABMX*-System einer (CH₂CH₂)-Gruppe, das durch weitreichende Kopplungen die bereits erwähnten Methylsignale bei 1,48 und 2,16 ppm verbreitert; siehe *Figur 2* und *Tabelle*.

Die Struktur von *Edulon A* (**1a**) folgt aus der Kombination der oben nachgewiesenen Strukturelemente mit den aus dem ¹³C-NMR.-Spektrum (CDCl₃) der *Tri-O-acetyl*verbindung **1b** gewonnenen Daten: Die 2-Acetoxy-1-methyläthyl-Seitenkette zeigt Signale bei 14,5 (*qa*), 31,2 (*d*) und 66,1 ppm (*t*); die Signale bei 20,3, 20,6 und 20,9 ppm (je *qa*) gehören zu den 3 *O*-Acetylgruppen; die Methylgruppen an C(3) und C(5a) erscheinen bei 14,3 und 29,2 ppm (je *qa*) und die einander benachbarten CH₂-Gruppen je als *t* bei 28,3 (C(5)) und 37,5 ppm (C(4)). Das Singulett bei 44,9 ppm muss C(5a) zugeordnet werden. Damit sind sämtliche Signale der *sp*³-C-Atome gedeutet. Alle übrigen Signale stammen von quartären *sp*²-C-Atomen, wovon vier Carbonylkohlenstoffatome sind: 180,4 ppm (C(8)) sowie 167,0, 168,3 und 170,9 ppm (3 CH₃COO); von den noch nicht zugeordneten 11 C-Atomen sind 10 in (C=C)-Bindungen lokalisiert, und das Singulett bei 161,2 ppm ordnen wir einem Lactoncarbonyl-C-atom vom Cumarintyp zu (vgl. [4]). Für dieses C-Atom bleibt noch Stellung 2⁴).

Biogenetische Überlegungen stehen im Einklang mit diesen Ableitungen und erlauben auch, die Konfiguration (*R*) an C(5a) vorzuschlagen: Oxydation an

⁴) Zuordnungen mit ¹H-«off-resonance» entkoppelten Spektren (*J*_{red}, ²J_{C,OH} und ³J_{C,OH}, vgl. [7]).



C(18) (oder C(19)), C(4) und C(5), verbunden mit der Spaltung der (C(4)–C(5))-Bindung und erneuter Ringschluss durch Lactonisierung mit HO–C(12) und Kondensation von C(4) mit C(11) (Abietan-Numerierung) ergibt das Gerüst von **1a**. Über einen verwandten Ringschluss C(4)–C(11) in konz. H₂SO₄-Lösung siehe [5]. Eine weitere Secoabietan-Verbindung in der Reihe der Coleone ist Coleon A; hier ist Spaltung der (C(1)–C(10))-Bindung beobachtet worden [6].

Edulon A ist demnach (5*a*R,1'ξ)-10-(2'-Acetoxy-1'-methyläthyl)-6,7,9-trihydroxy-3,5*a*-dimethyl-4,5,5*a*,8-tetrahydro-2*H*-1-oxapyren-2,8-dion. Es dürfte sich um das erste in der Natur aufgefundene 2*H*-1-Oxapyren handeln.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Gesuch Nr. 2.515-0.76) für die Unterstützung dieser Arbeit; G.B. dankt für die finanzielle Unterstützung durch ein Stipendium im Rahmen des Austauschprogrammes zwischen Österreich und der Schweiz, der Österreichischen Apothekerkammer unter ihrem Präsidenten Mag. Pharm. Dr. F. Zeidler und der Dr. Helmut Legerlotz-Stiftung für Zusatzstipendien, welche ihm die Arbeit in Zürich ermöglichen haben. Herrn J.P. Brenan, Deputy Director der Royal Botanical Gardens in Kew, England, haben wir für Stecklinge von *P. edulis*, Herrn J.D. Supthut, Leiter der Städtischen Sukkulentsammlung Zürich, für deren Anzucht, Herrn W. Schittenhelm, Spectrospin AG, Fällanden ZH, für 360-MHz-¹H-NMR.-Spektren und Entkopplungsexperimente, Herrn dipl. chem. U. Vögeli für ¹³C-NMR.-Spektren und Hilfe bei ihrer Interpretation zu danken. Die analytischen Abteilungen unseres Hauses lieferten uns IR.- und Massenspektren, p*K*_s-Bestimmungen und Verbrennungsanalysen.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Arbeitstechniken und Spektraldaten wie in vorhergehenden Mitt. dieser Reihe, s. [1], 360-MHz-¹H-NMR.-Spektren wurden an einem Bruker HX-360 Spektrometer gemessen.

2. *Isolierung und Spektraldaten von 1a.* 425 g luftgetrocknete Blätter und Stengel von *P. edulis* wurden 3 Std. bei RT. mit Äther/Aceton 7:1 extrahiert; die erhaltene Lösung wurde nach Filtration

i.V. eingedampft und der Rückstand zwischen Petroläther/Benzol 1:1 und 80proz. Methanol verteilt (3,28 g Hypophase). Chromatographie der hypophasischen Anteile an Kieselgel mit Hexan/Aceton 6:1 gab aus der sehr polaren, rotgefärbten Zone 1,21 g Rohfarbstoff, welcher an *Sephadex* LH-20 mit Hexan/Methylenchlorid 1:6 gereinigt wurde. Aus der die Säule ziemlich rasch durchlaufenden roten Hauptzone wurden nach sehr rasch durchgeführter Chromatographie an wenig Kieselgel mit Äther 287 mg *Edulon A* (**1a**) als dünn-schichtchromatographisch reines, mikrokristallines Pulver erhalten, Smp. 153-159° (Zers.), Rf 0,04 (SiO₂, Hexan/Aceton 2:1) und 0,03 (SiO₂, Benzol/Essigester 5:2). **1a** färbt sich im DC. mit NH₃-Dampf sofort intensiv tiefrot. pK_s (30proz. Äthanol) = 6,17. - UV./VIS. (Äthanol): 240 Sch. (4,04), 281 Sch. (3,67), 313 (3,77), 486 (3,85). - IR. (CHCl₃): 3370, 2930, 2875, 1720 br., 1695 Sch., 1620, 1448, 1393, 1374, 1351, 1312, 1260, 1173, 1140, 1035, 982. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,40 (*d*, *J*=7, 3 H, H₃C-C(1')); 1,48 (*s*, 3 H, H₃C-C(5a)); 2,08 (*s*, 3 H, CH₃COO); 2,15 (br. *s*, *w*_{1/2}=4, 3 H, H₃C-C(3)); *ca.* 2,95 (*m*, *ca.* 4 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 3,78 (*qui*-artig, Linienabstand=7, *M*-Teil, 1 H, H-C(1')); 4,30 und 4,46 (je «*d* × *d*», *AB*-Teil, *J*_{AB}=11, *J*_{AM} ≈ *J*_{BM} ≈ 6, je 1 H, 2 H-C(2')); 13,15 (*s*, 1 H, chel. OH). - MS.: 414 (*M*⁺, C₂₂H₂₂O₈, 10), 372 (*M*⁺-Keten, <1), 354 (*M*⁺-AcOH, 27), 339 (*M*⁺-AcOH-CH₃, 100), 321 (354-H₂O-CH₃, 5), 311 (339-CO, 8), 293 (4), 283 (7), 269 (5).

3. *Di-O-acetyledulon A* (**1b**). 280 mg **1a** wurden in 7 ml Acetanhydrid und 100 mg Natriumacetat 15 Std. bei RT. stehengelassen. Dann wurde die gelbe Lösung auf Wasser gegossen. Nach Extraktion mit Äther und Eindampfen (50°/0,001 Torr) wurde der Rückstand an Kieselgel mit Benzol/Äther 9:1 chromatographiert. Aus der leuchtend gelben Hauptzone wurden nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan 133 mg **1b** als gelbe Kristalldrusen vom Smp. 216-217° erhalten. - UV./VIS. (Äthanol): 232 (3,93), 279 (3,78), 290 Sch. (3,75), 347 Sch. (4,09), 374 (4,11). - IR. (CHCl₃): 3015, 2980, 1783, 1730, 1630, 1620 Sch., 1440, 1427, 1375, 1351, 1285, 1253, 1195, 1184, 1117, 1038, 1017, 981, 880, 816. - CD. (Dioxan, *c*=0,208 mg/ml, *d*=1 mm, RT.): 224 (-19,14), 247 Sch. (-10,05), 270 Sch. (-5,74), 292 (0), 334 (+13,40), 371 (0), 395 (-1,91), 423 (0). - ¹H-NMR. (CDCl₃, 100 MHz): 1,35 (*d*, *J*=7, 3 H, H₃C-C(1')); 1,48 (br. *s*, *w*_{1/2}=3,5, 3 H, H₃C-C(5a)); 1,98 (*s*, 3 H, CH₃COO-C(2')); 2,16 (br. *s*, *w*_{1/2}=4, 3 H, H₃C-C(3)); 2,31 und 2,33 (je *s*, je 3 H, CH₃COO-C(6) und CH₃COO-C(7)); 2,50 (*m*, 2 H, 2 H-C(5)); 2,95 (*m*, 2 H, 2 H-C(4)); 3,46 (*qui*-artig, Linienabstand=7, *M*-Teil, 1 H, H-C(1')); 4,41 (*d*-artig, Linienabstand=8, *AA'*-Teil, 2 H, 2 H-C(2')); 13,31 (*s*, 1 H, chel. HO-C(9)). - ¹H-NMR. (CDCl₃, 360 MHz): *s.* *Figur 1* und *Tabelle*. - ¹³C-NMR. (CDCl₃⁴): 14,3 (*qa*, H₃C-C(3)); 14,5 (*qa*, H₃C-C(1')); 20,3, 20,6 und 20,9 (je *qa*, 3 CH₃COO); 28,3 (*t*, C(5)); 29,2 (*qa*, H₃C-C(5a)); 31,2 (*d*, C(1')); 37,5 (*t*, C(4)); 44,9 (*s*, C(5a)); 66,1 (*t*, C(2')); 113,4 (*s*, C(8a)); 124,2 (*s*, C(10)); 126,6, 132,7, 138,5, 141,0, 141,8 und 147,3 (je *s*); 152,1 (*s*, C(10a)); 161,2 (*s*, C(2)); 162,3 (*s*, C(9)); 167,0, 168,3 und 170,9 (je *s*, 3 CH₃COO); 180,4 (*s*, C(8)). - MS.: 498 (*M*⁺, C₂₆H₂₆O₁₀, 11), 456 (*M*⁺-Keten, 26), 441 (456-CH₃, 20), 414 (*M*⁺-2 Keten, 44), 399 (414-CH₃, 34), 396 (414-H₂O, 9), 381 (396-CH₃, 3), 371 (2), 354 (*M*⁺-2 Keten-AcOH, 38), 339 (*M*⁺-2 Keten-HOAc-CH₃, 100), 325 (339-CH₃, 5), 321 (339-H₂O), 311 (339-CO, 5), 297 (2), 293 (2), 283 (311-CO, 4), 269 (311-Keten, 3), 243 (5), 217 (3), 201 (2,5).

C₂₆H₂₆O₁₀ (498,47) Ber. C 62,64 H 5,26% Gef. C 62,56 H 5,18%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Grob, P. Rüedi & C. H. Eugster, *Helv.* 61, 871 (1978).
- [2] T. Miyase, P. Rüedi & C. H. Eugster, *Helv.* 60, 2789 (1977).
- [3] T. Miyase, P. Rüedi & C. H. Eugster, *Chem. Commun.* 1977, 859.
- [4] Le Roy F. Johnson & W. C. Jankowski, 'Carbon-13 NMR. Spectra', Wiley-Interscience, N.Y. 1972, Spektrum Nr. 333.
- [5] M. Hensch, C. H. Eugster & H. P. Weber, *Helv.* 58, 1934 (1975).
- [6] D. Karanatsios & C. H. Eugster, *Helv.* 48, 471 (1965).
- [7] F. W. Wehrli, *Chem. Commun.* 1975, 663.