

NEUE DITERPENE UND GERMACRANOLIDE AUS *MIKANIA*-ARTEN*

FERDINAND BOHLMANN, ARVID A. NATU und PRADIP K. MAHANTA

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

(Eingegangen am 1 August 1977)

Key Word Index—*Mikania pyramidata*; *M. cordata*; *M. cordifolia* Eupatorieae; Compositae; new labdane and kaurene derivatives; new germacranolides; diterpenes; sesquiterpene lactones.

Abstract—From three *Mikania* species, three new labdanic acid and two kaurenic acid derivatives have been isolated together with known compounds and four new germacranolides, differing only in the ester moiety.

EINLEITUNG

Die bisherigen Untersuchungen von *Mikania*-Arten haben gezeigt, daß hier verschiedene Typen von Sesquiterpenlactonen zu beobachten sind. So findet man vor allem stark oxydierte Germacranolide vom Typ des Mikanolids [1,2], aber auch oxydativ abgewandelt Eudesmanolide [2,3] und ein Guajanolid [4]. Neben Flavonen [5,6] und Triterpenen [1,6] sind Kaurensäure [1] und Acetylenverbindungen [7] aus Vertretern dieser Gattung isoliert worden. Die Untersuchungen drei weiterer Arten ergibt ebenfalls Diterpene, die teilweise vorher bekannt waren, sowie vier neue Germacranolide.

DISKUSSION UND ERGEBNISSE

Die Wurzeln von *Mikania pyramidata* Dorm. Smith enthalten ein Gemisch mehrerer Diterpensäuren, die als Methylester durch mehrfache Dünnschichtchromatographie getrennt werden konnten. Bei den weniger polaren Substanzen handelt es sich um die Ester **2** und **4**, so daß den Naturstoffen die Konstitutionen **1** [8] und **3** [9] zukommen.

Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **4**, **6**, **8** und **10**, CDCl_3 , 270 MHz, δ -Werte bezogen auf TMS als innerer Standard

	4	6	8	10
1 β -H		dd 4.58		
12-H	t(br) 5.41	t(br) 5.39	dd 2.82	dd 2.82
14-H	dd 6.33	dd 6.32	dd 5.63	dd 5.63
15t-H	d(br) 5.04	d(br) 5.05	d(br) 5.28	d(br) 5.28
15c-H	d(br) 4.87	d(br) 4.89	d(br) 5.14	d(br) 5.15
16-H	s(br) 1.74	s(br) 1.47	s 1.42	s 1.40
17-H	s(br) 4.84	s(br) 4.85	s(br) 4.88	s(br) 4.93
17'-H	s(br) 4.45	s(br) 4.49	s(br) 4.48	s(br) 4.76
18-H	s 0.55	s 0.65	s 0.54	s 0.53
20-H	s 1.19	s 1.24	s 1.20	s 1.22

J Hz 14, 15t = 17; 14, 15c = 11; 15, 15 = 1.5; **4** und **6**; 11, 12 = 6; **6**; 1 β , 2 α = 12; 1 β , 2 β = 4; **8** und **10**; 11, 12 = 6, 3.5.

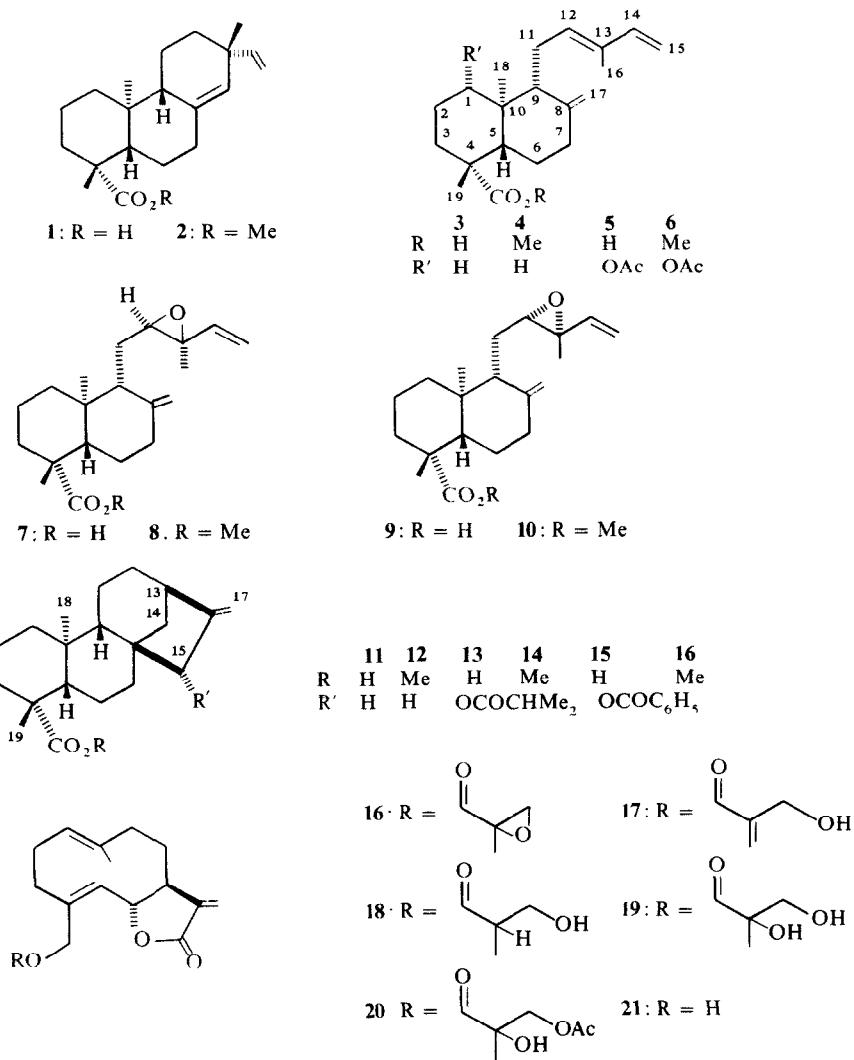
Die etwas stärker polaren Verbindungen sind offensichtlich Derivate von **4**, da $^1\text{H-NMR}$ -Daten weitgehend analog sind. Die Summenformeln zeigen, daß bei zwei Substanzen lediglich ein zusätzliches O-Atom vorhanden ist, das nach den spektroskopischen Daten als Epoxid vorliegen muß. Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten sprechen für die Konstitutionen **8** und **10**, so daß die Säuren **7** und **9** als Naturstoffe vorgelegen haben. Eine sichere Entscheidung über die Konfiguration an C-12 und 13 ist nicht möglich. Wahrscheinlich ist jedoch das Isomere, bei dem die Signale für 17-H tiefer liegen, das β -Epoxid, da Modelle zeigen, daß hier eher ein Deshielding-Effekt des Epoxid-Sauerstoffes zu erwarten ist. Bei der polaren Verbindung liegt ein Acetoxy-Derivat von **4** vor. Die ^1NMR -Daten machen wahrscheinlich, daß diese Gruppe 1 α -ständig angeordnet ist, da eine deutliche Verschiebung des 10-Methyl-singulets zu beobachten ist wenn man die Lage mit der bei **4** vergleicht. Somit dürfte dem Naturstoff die Konstitution **5** zukommen.

Die Wurzeln von *M. cordata* (Burm. f.) B. L. Robinson enthalten ebenfalls verschiedene Diterpensäuren, die als Methylester trennbar sind. Neben Kaurensäuremethylester isoliert man das 15 α -Isobutyryloxy- und das 15 α -Benzoyloxy-Derivat, so daß als Naturstoffe die Säuren **11**, **13** und **15** vorkommen. Die Konstitutionen von **14** und **16** ergeben sich aufs der weitgehenden Identität der NMR-Spektren mit denen analoger Diester [10]. Die oberirdischen Teile enthalten ebenfalls **11**, **13** und **15**. Die bei einer früheren Untersuchung [11]

Tabelle 2. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **14** und **16** (CDCl_3 , 270 MHz, δ -Werte)

	14	16
13-H	s(br) 2.78	s(br) 2.84
15-H	s(br) 5.23	s(br) 5.50
17-H	s(br) 5.05	s(br) 5.17
		s(br) 5.11
18-H	s 0.83	s 0.85
19-H	s 1.16	s 1.13
OMe	s 3.64	s 3.64
OCOR	qq 2.55	m 8.04
	d 1.19	m 7.54
	d 1.15	m 7.42

*122. Mitt. in der Serie 'Natürlich vorkommende Terpen-Derivate'; 121. Mitt. Bohlmann, F. und Grenz, M. (1977) *Chem. Ber.* im Druck.



erhaltenen Lactone haben wir nicht isoliert, jedoch stand nur sehr wenig Pflanzenmaterial zur Verfügung.

Die oberirdischen Teile von *M. cordifolia* (L. f.) Willd. ergeben neben β -Farnesin mehrere Sesquiterpenlactone, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sehr komplex sind, jedoch partiell einander sehr ähneln, so daß es naheliegend war, daß es sich um Derivate des gleichen Grundtypus handelt. Erst nach eingehenden $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen in verschiedenen Lösungsmitteln und durch Doppelresonanzmessungen erkennt man, daß offensichtlich das kürzlich aus *Platycarpha glomerata* [12] isolierte 8-Desoxysaloni-tenolid (21) als Grundkörper vorliegt, der mit verschiedenen, relativ ungewöhnlichen Säuren an der 15-OH-Gruppe verestert ist. Durch Verseifung erhält man in der Tat 21. Als Säurekomponenten liegen das Epoxid der Methacrylsäure, 2-Hydroxymethylacrylsäure, 3-Hydroxyisobuttersäure und 2,3-Dihydroxyisobuttersäure vor, so daß den Naturstoffen die Konstitutionen 16–19 zukommen dürften. Auch die NMR-Daten des aus 19 erhaltenen Monoacetats 20 sprechen für die angenommene Struktur (s. Tabelle 3). Das von Herz *et al.* [3] isolierte Micordilin haben wir nicht isoliert. Ob diese Unterschiede wie auch die bei *M. cordata* auf verschiedene

Tabelle 3. δ -Werte, 270 MHz

	16(C_6D_6)	Δ^*	17(CDCl_3)	18(C_6D_6)	19(CD_3OD)	20(CDCl_3)
1-H	<i>dd</i> (<i>br</i>) 4.47	0.0	<i>tdd</i> (<i>br</i>) 4.93	<i>m</i> 4.48	<i>dd</i> (<i>br</i>) 4.94	<i>dd</i> (<i>br</i>) 4.90
2 α -H	<i>m</i> 1.64			<i>m</i> 1.6		
2 β -H	<i>ddd</i> 1.88	0.02	<i>m</i> 1.7	<i>m</i> 1.9	<i>ddd</i> 2.03	<i>m</i> 2.2
3 α -H	<i>m</i> 1.64	0.03	<i>m</i> 2.20	<i>m</i> 1.6		<i>m</i> 2.2
3 β -H	<i>ddd</i> 2.24	0.06	<i>m</i> 2.6	<i>ddd</i> 2.33	<i>ddd</i> 2.59	<i>ddd</i> 2.53
5-H	<i>d</i> (<i>br</i>) 4.42	0.0	<i>d</i> (<i>br</i>) 4.97	<i>d</i> (<i>br</i>) 4.43	<i>d</i> (<i>br</i>) 5.04	<i>d</i> (<i>br</i>) 4.95
6-H	<i>dd</i> 3.97	0.10	<i>dd</i> 4.62	<i>dd</i> 3.96	<i>dd</i> 4.79	<i>dd</i> 4.57
7-H	<i>ddd</i> 1.82	0.05	<i>d</i> (<i>br</i>) 2.49	<i>ddddd</i> 1.83	<i>ddddd</i> 2.70	<i>m</i> 2.5
8 α -H	<i>ddd</i> 1.41	0.03		<i>d</i> (<i>br</i>) 1.40	<i>m</i> 2.2	<i>m</i> 2.5
8 β -H	<i>ddd</i> 1.01	0.03	<i>m</i> 2.0–2.27	<i>ddddd</i> 1.00	<i>ddddd</i> 1.75	<i>m</i> 1.67
9 α -H	<i>d</i> (<i>br</i>) 1.64	0.02	<i>m</i> 1.7	<i>dd</i> (<i>br</i>) 1.67	<i>d</i> (<i>br</i>) 2.17	<i>m</i> 2.2
9 β -H	<i>d</i> (<i>br</i>) 2.04	0.02		<i>dd</i> (<i>br</i>) 2.01	<i>dd</i> (<i>br</i>) 2.45	<i>m</i> 2.2
13-H	<i>d</i> 6.21	0.06	<i>d</i> 6.30	<i>d</i> 6.21	<i>d</i> 6.19	<i>d</i> 6.28
13'-H	<i>d</i> 4.93	0.04	<i>d</i> 5.57	<i>d</i> 4.94	<i>d</i> 5.65	<i>d</i> 5.55
14-H	<i>s</i> (<i>br</i>) 1.00	0.02	<i>s</i> (<i>br</i>) 1.38	<i>s</i> (<i>br</i>) 1.02	<i>s</i> (<i>br</i>) 1.42	<i>s</i> (<i>br</i>) 1.38
15-H	<i>dd</i> 4.48	0.21	<i>dd</i> 4.77	<i>d</i> (<i>br</i>) 4.50	<i>d</i> 4.81	<i>s</i> (<i>br</i>) 4.65
OCOR	<i>d</i> 3.00	0.49	<i>q</i> 6.33	<i>dd</i> 3.59	<i>d</i> 3.74	<i>d</i> 4.53
	<i>d</i> 2.18	0.27	<i>q</i> 5.92	<i>dd</i> 3.50	<i>d</i> 3.55	<i>d</i> 4.33
				<i>ddq</i> 2.48	<i>s</i> 1.33	<i>s</i> 1.60
				<i>m</i> 4.62	<i>d</i> 1.05	<i>s</i> 2.09

* Δ -Werte und Zusatz von ca 0.2 Äquivalente $\text{En}(\text{fod})_3$.

$J(\text{Hz})$: 1, 2 = 10; 1, 2' = 5; 2, 3 α = 12; 2, 3 β = 5.2; 5, 6 = 10; 6, 7 = 9; 7, 8 α = 3; 7, 8 β = 10; 7, 13 = 3; 8 α , 8 β = 13; 9 α , 9 β = 13; 15, 15' = 13; Esterreste: 16: 4', 4' = 6; 17: 3', 4' = 1; 18: 2', 3' = 7; 2', 4' = 5; 7, 4', 4' = 10; 19: 4', 4' = 11; 20: 4', 4' = 12.

Standorte zurückzuführen sind, kann noch nicht entschieden werden, zumal die Menge des von uns untersuchten Materials relativ gering war.

Überblickt man die bisherigen Ergebnisse über Inhaltsstoffe aus *Mikania*-Arten, so erkennt man, daß offensichtlich Germacranolide sehr verbreitet sind. Aber auch Diterpensäuren kommen häufiger vor, während die in der *Eupatorium*-Gruppe weit verbreiteten Thymol- und *p*-Hydroxyacetophenon-Derivate nicht beobachtet werden. Zweifellos reicht jedoch das vorliegende Material noch nicht aus, um entscheiden zu können, welche Verbindungen evtl. für die Gattung charakteristisch sind.

EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9, CCl_4 ; $^1\text{H-NMR}$. Brucker WH 270, TMS als innerer Standard, δ -Werte; MS. Varian MAT 711, Direkteinlaß, 70 eV; optische Rotation: Perkin-Elmer-Polarimeter, CHCl_3 . Die lufttrockenen Pflanzenteile (von Dr. R. King, Smithsonian Institution, Washington, in Ecuador gesammelt und bestimmt) wurden zerkleinert und mit Et_2O -Petrol, 1:2 extrahiert. Die erhaltenen Extrakte trennte man zunächst grob durch SC (Si gel, Akt. -St. II) und dann weiter durch DC (Si gel, GF 254). Als Laufmittel dienten Et_2O -Petrol -Gemische.

Mikania pyramidata *Dorm. Smith* (Herbar Nr. RMK 7357). 60 g Wurzeln ergaben nach Veresterung der Säureanteile Et_2O -Petrol, 1:1) mit Diazomethan 20 mg **2**, 20 mg **4**, 8 mg **6**, (Et_2O -Petrol, 1:3) 14 mg **8** (Et_2O -Petrol, 1:10) und 5 mg (Et_2O -Petrol, 1:10).

1\beta-Acetoxy-trans-ozidsäuremethylester (**6**). Farbloses Öl, IR: OAc , CO_2R 1740, 1250; $\text{C} = \text{C}$ 3095, 1650, 1610, 900 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 374.245 (62%) (ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$ 374.246); $-\text{AcOH}$ 314 (100); 314 $-\text{CH}_3$ 299 (44).

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589 \ 578 \ 546 \ 436 \text{ nm}}{-16 \ -19 \ -33 \ -53^\circ} \ (c = 1.5)$$

12,13-Dehydro-12,13\alpha-epoxy-ozidsäuremethylester (**8**). Farbloses Öl, IR: CO_2R 1730; $\text{C} = \text{C}$ 3095, 1695, 900 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 332.235 (6%) (ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ 332.235); $-\text{CH}_3$ 317 (5); $-\text{OMe}$ 301 (2); $\text{C}_9\text{H}_{13}^+$ 121 (100).

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589 \ 578 \ 546 \ 436 \text{ nm}}{-31 \ -34 \ -36 \ -56^\circ} \ (c = 1.2)$$

12,13-Dehydro-12,13\beta-epoxy-ozidsäuremethylester (**10**). Farbloses Öl, IR: CO_2R 1725; $\text{C} = \text{C}$ 3095, 1650, 905 cm^{-1} . MS M^+ m/e 332.235 (6%) (ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ 332.235); $-\text{CH}_3$ 317 (5); $-\text{OMe}$ 301 (2); $\text{C}_9\text{H}_{13}^+$ 121 (100).

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589 \ 578 \ 546 \ 436 \text{ nm}}{-20 \ -22 \ -26 \ -46^\circ} \ (c = 0.5)$$

Mikania cordata (*Burm. f.*) *B.L. Robinson* (in Natal gesammelt, Herbar Nr. 77/89): 20 g Wurzeln ergaben nach Veresterung mit Diazomethan der polaren Anteile 300 mg **12**, 29 mg **14** (Et_2O -Petrol, 1:3) und 7 mg **16** (Et_2O -Petrol, 1:3). 35 g oberirdische Teile lieferten nach Veresterung 200 mg **12**, 20 mg **14** und 10 mg **16**.

15\alpha-Isobutyryloxy-kaurensäuremethylester (**14**). Farbloses Öl, IR: CO_2R 1725, 1150; $\text{C} = \text{CH}_2$ 3090, 1660 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 402.279 (15%) (ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$ 402.277); $-\text{CH}_3$ 387 (5); $-\text{Me}_2\text{C} = \text{C} = \text{O}$ 332 (22); $-\text{Me}_2\text{CHCO}_2\text{H}$ 314 (81); 314 $-\text{CH}_3$ 299 (72); 314 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 255 (70); Me_2CHCO^+ 71 (100).

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589 \ 578 \ 546 \ 436 \text{ nm}}{-57.4 \ -58.6 \ -59 \ -59.3^\circ} \ (c = 0.7)$$

15\alpha-Benzoyloxy-kaurensäuremethylester (**16**). Farbloses Öl, IR: CO_2R 1725; $\text{C} = \text{CH}_2$ 3090, 1660; Aromat 1605 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 436.263 (4%) (ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_4$ 436.261);

$-\text{PhCO}_2\text{H}$ 314 (54); 314 $-\text{CH}_3$ 299 (35); $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$ 105 (100)

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589 \ 578 \ 546 \ 436 \text{ nm}}{-40 \ -61.4 \ -61.8 \ -62.6^\circ} \ (c = 0.5)$$

Mikania cordifolia (*L. f.*) *Willd.* (Herbar Nr. RMK 5244). 60 g oberirdische Teile lieferten 40 mg β -Farnesen, 30 mg **16** (Et_2O -Petrol, 1:1), 19 mg **17** (Et_2O -Petrol, 4:1), 50 mg **18** (Et_2O -Petrol, 4:1) und 50 mg **19** (Et_2O -MeOH, 9:1).

15-(2,3-Epoxy-isobutyryloxy)-8-desoxysalonitenolid (**16**). Farblose Kristalle aus Et_2O -Petrol, Schmp. 144°. IR: Lacton 1775; CO_2R 1740 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 332.162 (13%) (ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$ 332.162); $-\text{C}_4\text{H}_2(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ 230, 131 ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$) (100); 230 $-\text{CH}_3$ 215 (22)

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589 \ 578 \ 546 \ 436 \text{ nm}}{+68.5 \ +70.9 \ +82.2 \ +132.7^\circ} \ (c = 2.0)$$

15-(3-Hydroxy-2-methylacryloyloxy)-8-desoxysalonitenolid (**17**). Zähes, farbloses Öl, IR: OH 3600; Lacton 1775; CO_2R 1735 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 332.162 (5%) (ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$ 332.162).

15-(3-Hydroxy-isobutyryloxy)-8-desoxysalonitenolid (**18**). Zähes, farbloses Öl, IR: OH 3530; Lacton 1765; CO_2R 1740 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 334.178 (24%) (ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$ 334.178); $\text{C}_3\text{H}_4(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ 230 (100);

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589 \ 578 \ 546 \ 436 \text{ nm}}{+55 \ +57 \ +65.9} \ (c = 1.0)$$

15-(2,3-Dihydroxy-isobutyryloxy)-8-desoxysalonitenolid (**19**). Zähes, farbloses Öl, IR: OH 3520; Lacton 1775; CO_2R 1735 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 350.172 (23%) (ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$ 350.173); $-\text{C}_3\text{H}_3(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ 230 (100). 20 mg **19** erwärmte man 1 hr mit 1 ml Acetanhydrid auf 70°. Nach DC (Et_2O -Petrol, 3:1) erhielt man 15 mg **20**, farbloses zähes Öl, IR: Lacton 1760; OAc , CO_2R 1750 cm^{-1} . 8 mg **19** in 1 ml MeOH ließ man mit 100 mg KOH in 0.5 ml H_2O 10 min. bei 20° stehen. Nach DC (Et_2O -Petrol, 2:1) erhielt man 4 mg **21**, nach IR- und NMR-Spektren identisch mit 8-Desoxysalonitenolid.

Anerkennung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit, Herrn Dr. R. King, Smithsonian Institution, für das Pflanzenmaterial, Frau Dr. O. Hilliard, Dept. of Botany, Univ. of Natal, für die Bestimmung des Pflanzenmaterials.

LITERATUR

- Mathur, S. B., Tello, P. G., Fermin, C. M. und Mora-Arellano, V. (1975) *Rev. Latinoamer. Quim.* **6**, 201.
- Herz, W., Subramaniam, P. S., Santhanam, P. S., Aota, K. und Hell, A. L. (1970) *J. Org. Chem.* **35**, 1453.
- Herz, W., Subramaniam, P. S., Murari, K., Dennis, N. und Blouret, J. F. (1977) *J. Org. Chem.* **42**, 1720.
- Herz, W., Srinivasan, A. und Kalyanaraman, P. S. (1975) *Phytochemistry* **14**, 233.
- Herz, W., Santhanam, P. S., Wagner, H., Hoer, R., Hörhammer, L. und Farkas, L. (1970) *Chem. Ber.* **103**, 1822.
- Kiang, A., Sim, K. und Goh, J. (1965) *J. Chem. Soc.* 6371.
- Bohlmann, F., Burkhardt, T. und Zdero, C. (1973) *Naturally Occurring Acetylenes* Academic Press, London.
- Shibata, S., Mihashi, S. und Tanaka, O. (1967) *Tetrahedron Letters* 5241.
- Bevan, C. W. L., Ekong, D. E. V. und Okogun, J. I. (1968) *J. Chem. Soc. C* 1063.
- Bohlmann, F., Zdero, C. und Mahanta, P. K. (1977) *Phytochemistry* **16**, 1073.
- Kiang, A. K., Sim, K. Y. und Yoong, S. W. (1968) *Phytochemistry* **7**, 1035.
- Bohlmann, F. und Zdero, C. (1977) *Phytochemistry* **16**, 1832.