

NEUE GUAIANOLIDE AUS *CACOSMIA RUGOSA**

FERDINAND BOHLMANN†, KARL-HEINZ KNOLL†, HAROLD ROBINSON‡ und ROBERT M. KING‡

† Institut für Organische Chemie, Technische Universität Berlin, Strasse des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12, W. Germany;
‡ Smithsonian Institution, Washington D.C., USA.

(Eingegangen am 10 Juli 1979)

Key Word Index—*Cacosmia rugosa*; *C. hieronymi*; Compositae; new guaianolides; sesquiterpene lactones; hydroperoxides; new acetylenic.**Abstract**—The roots of *C. rugosa* afforded, in addition to known compounds, a C₁₇-acetylenic epoxide and five new guaianolides, four of them being hydroperoxides. The structures were elucidated by extensive NMR studies. The aerial parts only contain triterpene mixtures, as those of *C. hieronymi*. The compounds isolated confirm that *Cacosmia* is unrelated chemically to true members of the tribe Senecioneae.

ERKLÄRUNG

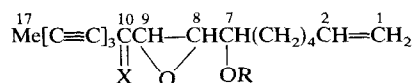
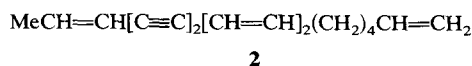
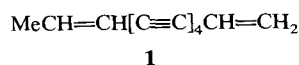
Die Gattung *Cacosmia* wurde bisher in die Tribus Senecioneae eingeordnet. Neuerdings wird jedoch vorgeschlagen, diese Gattung zusammen mit mehreren anderen in die neu geschaffene Tribus Liabeae einzuordnen [1]. Einige Vertreter dieser neuen Tribus haben wir bereits untersucht, wobei sich gezeigt hat, daß in der Tat auch aus chemischer Sicht keine Beziehungen zu der Tribus Senecioneae erkennbar sind [2]. Wir haben jetzt erneut *Cacosmia rugosa* sowie *C. hieronymi* untersucht. Die isolierten Inhaltsstoffe zeigen wiederum, daß die Abgrenzung von der Tribus Senecioneae gerechtfertigt ist. Vor allem die isolierten Guaianolide zeigen klar, daß die Gattung *Cacosmia* nicht in diese Tribus gehören kann.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

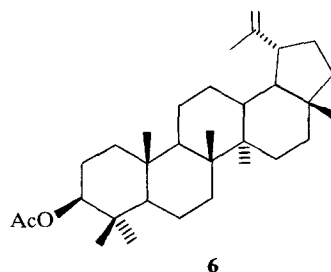
Aus der kleinen südamerikanischen Gattung *Cacosmia* sind bisher nur die Wurzeln von *C. rugosa* HBK untersucht worden [2]. Sie ergaben **1** und **2**. Da bei der ersten Untersuchung nicht genügend Material vorhanden war, haben wir jetzt erneut eine etwas grössere Menge untersucht. Die Wurzeln liefern neben Lupeolacetat (**6**) und Betulonsäure (**7**) die Guaianolide Rupicolin A und B (**12** und **8**) [3]. Daneben isoliert man ein weiteres Diol, dem nach den spektroskopischen Daten die Struktur **3** zukommt. Die Acetylierung liefert das Diacetat **4** und mit Mangandioxid erhält man ein Triinketon, wie aus dem Massenspektrum (m/e 115: Me(C≡C)₃CO⁺) und dem UV-Spektrum (Triinon-Chromophor) zu entnehmen ist. Die Stellung der übrigen O-Funktionen ergibt sich

klar aus dem Vergleich der ¹H NMR-Daten von **3** und **4** (s. Tabelle 1). Doppelresonanz-Experimente sichern die Zuordnungen. Es handelt sich bei **3** also um ein Oxydationsprodukt des bekannten Heptadeca-1.8-dien-11.13.15-triins [4]. Über die Konfiguration an C-7 bis C-10 kann jedoch keine Aussage gemacht werden.

Neben **8** und **12** isoliert man fünf weitere Sesquiterpenlactone. Die am wenigsten polare Substanz ist das Hydroxylacton **15**. Die ¹H NMR-Daten (s. Tabelle 2) zeigen klar, daß die OH-Gruppe α-ständig an C-8 stehen muß. Einmal verlangen die zu beobachtenden Kopplungen eine α-Stellung und zum anderen erkennt



- 3** R = H, X = H, OH
4 R = Ac, X = H, OAc
5 R = H, X = O



* 247. Mitt. in der Serie "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 246. Mitt. Hänsel, R., Cybulski, E.-M., Çubukçu, B., Meriçli, A. H., Bohlmann, F. und Zdero, C. (1980) *Phytochemistry* **19**, 639.

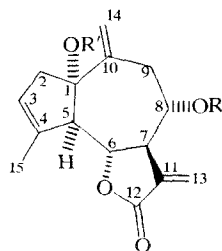
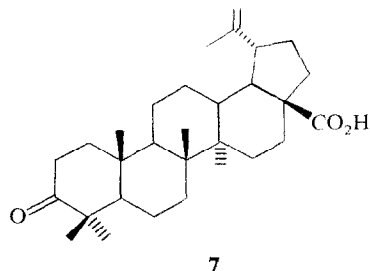
Tabelle 1. ^1H NMR-Daten von **3** und **4** (270 MHz, CDCl_3 , TMS als innerer Standard)

	3	4
1t-H	<i>d(br)</i> 5,03	<i>d(br)</i> 5,02
1c-H	<i>d(br)</i> 4,97	<i>d(br)</i> 4,97
2-H	<i>ddt</i> 5,82	<i>ddt</i> 5,81
3-H	<i>dt(br)</i> 2,09	<i>dt(br)</i> 2,07
4,5-H	<i>m</i> 1,44	<i>m</i> 1,43
6-H	<i>m</i> 1,61	<i>m</i> 1,70
7-H	<i>dt(br)</i> 3,61	<i>dt(br)</i> 4,89
8-H	<i>dd</i> 3,08	<i>dd</i> 3,20
9-H	<i>dd</i> 3,31	<i>dd</i> 3,39
10-H	<i>d</i> 4,47	<i>d</i> 5,23
17-H	<i>s</i> 1,99	<i>s</i> 1,98
OAc	—	<i>s</i> 2,10 <i>s</i> 2,14

J (Hz): 1t,2 = 17; 1c,2 = 10; 2,3 = 6,5; 3,4 = 7; 6,7 = 6,5; 7,8 = 7; 8,9 = 5; 9,10 = 7,5 (bei **4**: 7,8 = 9,10 = 8; 8,9 = 4,5).

man die typische Tieffeld-Verschiebung für 13'-H. Das einzige weitere Signal eines olefinischen Protons (*s(br)* 5,54) muß nach Form und Lage dem 3-H eines Guajanolidis zugeordnet werden. Die tiefe Lage des Signals für 5-H (*d(br)* 3,34) erfordert eine Stellung zwischen zwei Doppelbindungen. Daraus folgt, daß eine 1,10-Doppelbindung vorhanden ist. Doppelresonanz-Experimente bestätigen die Zuordnung aller Signale, insbesondere in einem Gemisch von $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CDCl}_3$. In diesem Lösungsmittelgemisch werden auch die in CDCl_3 zusammenfallenden Signale für 13-H getrennt und man beobachtet jeweils Doppeldoublets für diese Protonen. Jedoch ist auch hier das Signal für 2-H ein breites Singulett. Einstrahlung auf dieses Signal zeigt jedoch, daß eine Kopplung mit 3-H und 15-H vorhanden ist. Letzteres koppelt ebenfalls

mit 3-H. Dadurch ist die Anordnung der Doppelbindungen eindeutig festgelegt und damit auch die Konstitution des Lactons. Es handelt sich also um Desacetyl-zuurbergenin, das wir aus einer *Matricaria*-Art isoliert haben [5]. Entsprechend liefert die Acetylierung Zuurbergenin (**16**). Bei den polaren Lactonen handelt es sich in allen Fällen um Hydroperoxide, wie aus dem Massenspektrum zu entnehmen ist. Die ^1H NMR-Daten (s. Tabelle 2) lassen erkennen, daß offenbar zwei Paare vorliegen, wobei ein 8α -Hydroxy- bzw. eine 8α -Acetoxy-Derivat einmal mit einer exocyclischen und einmal mit einer 9,10-Doppelbindung vorliegen muß. Alles spricht für die Strukturen **9**, **10**, **13** und **14**. Nach Acetylierung läßt sich das Diacetat von **9** rein isolieren, während **9** und **13** wie auch die Acetate **10** und **14** nicht getrennt werden konnten. Die ^1H NMR-Daten von **10** und **14**

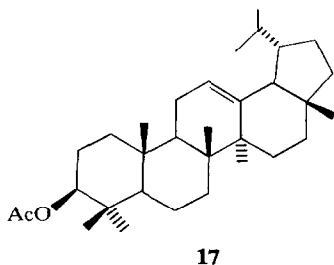
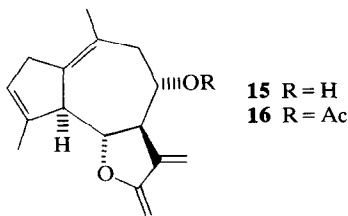
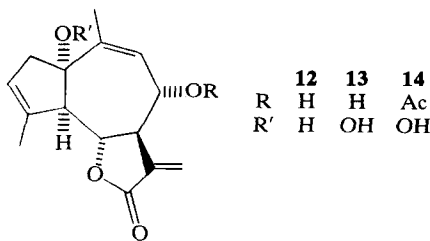


	8	9	10	11
R	H	H	Ac	Ac
R'	H	OH	OH	OAc

Tabelle 2. ^1H NMR-Daten von **9-11**, **13-15** (270 MHz, TMS als innerer Standard, CDCl_3)

	9	10	11	13	14	15 ($\text{C}_6\text{D}_6/\text{CDCl}_3$)
2-H	<i>s(br)</i> 2,75	<i>s(br)</i> 2,78	<i>s(br)</i> 2,84	<i>m</i> 2,7-2,5	<i>m</i> 2,7-2,5	<i>s(br)</i> 2,84
3-H	<i>s(br)</i> 5,50	<i>s(br)</i> 5,53	<i>s(br)</i> 5,53	<i>s(br)</i> 5,43	<i>s(br)</i> 5,45	<i>s(br)</i> 5,43
5-H	<i>d(br)</i> 2,91	<i>d(br)</i> 2,89	<i>d(br)</i> 2,96	<i>d(br)</i> 3,26	<i>d(br)</i> 3,28	<i>d(br)</i> 3,10
6-H	<i>dd</i> 3,93	<i>dd</i> 3,99	<i>dd</i> 3,97	<i>dd</i> 3,91	<i>dd</i> 3,99	<i>dd</i> 3,35
7-H	<i>m</i> 3,03	<i>m</i> 3,30	<i>dddd</i> 3,30	<i>m</i> 3,23	<i>m</i> 3,30	<i>dddd</i> 2,52
8-H	<i>m</i> 3,84	<i>ddd</i> 4,89	<i>ddd</i> 4,86	<i>d(br)</i> 4,16	<i>d(br)</i> 5,36	<i>ddd</i> 3,42
9-H	<i>m</i> 2,60	<i>d(br)</i> 2,60	{ <i>dd</i> 2,73 <i>dd</i> 2,64	<i>d(br)</i> 5,73	<i>d(br)</i> 5,65	{ <i>dd(br)</i> 2,25 <i>dd(br)</i> 1,85
13'-H	<i>d</i> 6,32	<i>d</i> 6,31	<i>d</i> 6,27	<i>d</i> 6,29	<i>d</i> 6,27	<i>dd</i> 6,14
13''-H	<i>d</i> 6,20	<i>d</i> 5,72	<i>d</i> 5,74	<i>d</i> 6,26	<i>d</i> 5,74	<i>dd</i> 6,02
14-H	<i>s(br)</i> 5,24	<i>s(br)</i> 5,33	<i>s(br)</i> 5,38	<i>s(br)</i> 1,84	<i>s(br)</i> 1,86	<i>dd</i> 1,57
14'-H	<i>s(br)</i> 5,24	<i>s(br)</i> 5,25	<i>s(br)</i> 5,27	—	—	—
15-H	<i>s(br)</i> 1,90	<i>s(br)</i> 1,93	<i>s(br)</i> 1,87	<i>s(br)</i> 1,90	<i>s(br)</i> 1,91	<i>ddd</i> 1,94
OAc	—	<i>s</i> 2,17	<i>s</i> 2,15	—	<i>s</i> 2,16	—
	—	—	<i>s</i> 2,04	—	—	—

J(Hz): bei **9/10**: 5,6 ~ 11; 6,7 ~ 9; 7,13 = 3,5; 7,13' = 3; bei **10**: 7,8 = 10; 8,9 = 8; 8,9' = 6; bei **11**: 5,6 = 10; 6,7 = 9; 7,8 = 10; 7,13 = 3,5; 7,13' = 3; 8,9 = 11; 8,9' = 5; 9,9' = 13; bei **13/14**: 5,6 = 11; 6,7 = 9; 7,8 = 10; 7,13 = 3,5; 7,13' = 3; 8,9 = 3; bei **15**: 2,3 ~ 2; 2,14 ~ 1,5; 2,15 ~ 1,5; 3,15 ~ 1,5; 5,6 = 10; 5,14 ~ 1; 6,7 = 10; 7,8 = 10; 7,13 = 3,5; 7,13' = 3; 13,13' = 1,3; 8,9 = 10; 8,9' = 2,5.



(s. Tabelle 2) entsprechen weitgehend denen der Acetate von Rupicolin A und B, man beobachtet jedoch geringfügige Unterschiede bei den chemischen Verschiebungen einiger Signale. Im Massenspektrum des Gemisches von **10** und **14** beobachtet man die Abspaltung von $\cdot O_2H$, während man in dem des Diacetats **11** neben der Abspaltung von Keten die von Peressigsäure feststellen kann, und das Molekül-Ion nicht zu beobachten ist. Auch das ^{13}C NMR-Spektrum von **14** spricht für die angenommene Struktur. Bei der Acetylierung von **13** erfolgt dagegen eine nicht klar zu interpretierende Umlagerung. Die Tatsache, daß **9** bereits unter milden Bedingungen ein Diacetat ergibt, schliesst aus, daß die Hydroperoxid-Gruppe an C-8 steht. Da weiterhin die Signale für $\delta\beta$ -H bei **9**, **10**, **13** und **14** praktisch denen der Rupicoline bzw. deren Acetate entsprechen, ist anzunehmen, daß bei allen vier Lactonen die Hydroperoxid-Gruppe an C-1 steht. Die NMR-Daten zeigen weiterhin, daß offensichtlich bei allen Verbindungen an den übrigen Zentren die gleiche Stereochemie vorliegt. Es handelt sich also bei **9** um ein 1-Desoxy-1-peroxy rupicolin B. Wahrscheinlich werden Rupicolin A und B in der Pflanze aus **13**

und **9** durch enzymatische Reduktion der Hydroperoxide gebildet, die ihrerseits zweifellos aus den noch nicht bekannten Lactonen ohne O-Funktion an C-1 entstanden sind (**19** bzw. **20**). Bisher ist nur die wahrscheinlich gemeinsame Vorstufe, das Cumambrin B (**18**) bekannt [6].

Die oberirdischen Teile von *C. rugosa* liefern lediglich Triterpenacetate und-säuren, die nicht näher untersucht wurden. Die oberirdischen Teile von *C. hieronymi* H. Robins. ergeben **6** und **17** und ebenfalls ein komplexes Gemisch von Triterpensäuren, die nicht identifiziert wurden.

Die neuen Ergebnisse über die Gattung *Cacosmia* zeigen, daß diese Gattung aus chemischer Sicht keinerlei Beziehungen zu der Tribus Senecioneae aufweist. Zusammen mit den bisherigen Ergebnissen anderer Vertreter der *Liabum*-Gruppe ist eine gewisse Beziehung zu der Tribus Vernonieae erkennbar, die auch botanisch gestützt wird, jedoch muß zweifellos sehr viel Material vorliegen, bevor hier irgendwelche Schlüsse gezogen werden können.

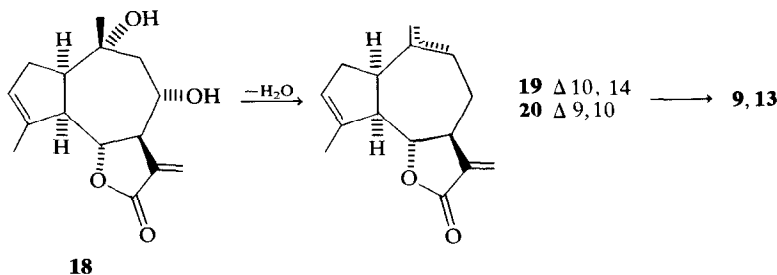
EXPERIMENTELLES

IR: CCl_4 ; ^{13}C NMR: Varian CFT 20; MS: 70 eV, Direktleinlaß; optische Rotation: $CHCl_3$. Die lufttrocken zerkleinerten Pflanzenteile extrahierte man mit Ether-Petrol, 1:2 und trennte die erhaltenen Extrakte zunächst grob durch SC (Si gel, Akt. St. 11) und weiter durch mehrfache DC (Si gel GF 254). Bereits bekannte Substanzen identifizierte man durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren.

Cacosmia rugosa (Herbar-Nr. RMK 7889, in Ecuador gesammelt). 820 g Wurzeln ergaben 50 mg **3** (Ether), 200 mg **6**, 50 mg **7**, 12 mg **15** (Ether-Petrol, 3:1), 8 mg **10** (Ether), 3 mg **14** (Ether), 5 mg **8**, 5 mg **12**, 10 mg **9** (Ether-MeOH, 100:1), 10 mg **13** (Ether-MeOH, 100:1). 170 g oberirdische Teile lieferten ca 0,3 g komplexer Triterpen-Gemische sowie 1,5 g Triterpensäuren, die nicht weiter untersucht wurden.

Cacosmia hieronymi (Herbar-Nr. RMK 7818, in Ecuador gesammelt). 700 g oberirdische Teile ergaben 200 mg **6** und 100 mg **17** sowie ca. 1,5 g Triterpensäuren, die nicht untersucht wurden.

7,10-Dihydroxy-8,9-epoxy-heptadec-1-en-11,13,15-triin (**3**). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : 3420 (OH), 2230 (C=C), 3080, 1640, 918 ($CH=CH_2$). MS: M^+ *m/e* -; - $Me(C\equiv C)_3CH-OH$ 159,044 ($C_{10}H_{17}O_2$). 20 mg **3** erwärmte man 1 hr mit 0.5 ml Ac_2O auf 70°. Nach Eindampfen im Vak. erhielt man nach DC (Ether-Petrol, 1:3) 12 mg **4**, farbloses Öl, MS: M^+ *m/e* -; -OAc 297 (2%); 159 (20); $MeCO^+$ 43 (100). Cl (Isobutan als Stossgas): $M^+ + H$: 357 (47%); -HOAc 297 (100); 5 mg **3** in 2 ml Ether rührte man 30 min mit 50 mg MnO_2 . Man erhielt nach DC (Ether-Petrol, 1:1) ca 1 mg **5**,



UV: 340, 318 nm. MS: M^+ m/e -; $Me[C\equiv C]_3CO^+$ 115 (38%); $C_3H_5^+$ 41 (100).

Desacetyl-zuurbergenin (15). Zähes farbloses Öl, IR cm^{-1} : 3600 (OH), 1780 (γ -Lacton). 5 mg **15** wurden mit 1 ml Ac_2O 1 hr auf 70° erwärmt. Nach Eindampfen i. Vak. erhielt man nach DC (Ether-Petrol, 1:1) 3 mg **16**, identisch mit authentischem Material.

1-Desoxy-1 α -peroxy-rupicolin A und B (9 und 13). Nicht getrenntes, zähes farbloses Öl, MS: M^+ m/e 278 (5%) $C_{15}H_{18}O_5$; $-O_2H$ 245 (21); $245-H_2O$ 227 (17); $C_3H_5^+$ 41 (100). 20 mg **9** und **13** in 0.5 ml Ac_2O wurden 1 hr auf 70° erwärmt. Nach Eindampfen i. Vak. reinigte man durch DC (Ether-Petrol, 3:1) und erhielt 12 mg **11**, zähes farbloses Öl, IR cm^{-1} : 1790 (γ -Lacton) 1750, 1240 (OAc). MS: M^+ m/e -; -Keten 320, 126 (7%) ($C_{17}H_{20}O_6$); -HOAc 302 (9); -HOOAc 286 (11); 302-Keten 260 (13); 286-HOAc 266 (13); $MeCO^+$ 43 (100). ^{13}C NMR (C-1 bis C-15): s 97,5; t 41,0; d 124,8; s 136,2; d 49,0; d 74,8; d 59,1; d 78,7; t 37,3; s 141,4; s 138,7; s 167,3; t 123,3; t 120,5; q 17,6.

$$[\alpha]_{25}^{25} = \frac{589}{+130,2} + \frac{578}{+136,0} + \frac{546}{+155,3} + \frac{436 \text{ nm}}{+270,3} (c = 1,0).$$

Die Struktur des aus **13** erhaltenen Diacetats konnte nicht geklärt werden; die NMR-Daten zeigen, daß eine Umlagerung stattgefunden haben muß.

1-Desoxy-1 α -peroxy-rupicolin A und B-8 (0)-acetat (10 und 14). Nicht getrenntes, zähes farbloses Öl, MS: M^+ m/e 320 (6%) ($C_{17}H_{20}O_6$); $-O_2H$ 287 (20); $-H_2O_2$ 286 (9); 286-Keten 244 (29); 287-HOAc 227 (92); $MeCO^+$ 43 (100).

Danksagung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Forschung dieser Arbeit.

LITERATUR

1. Nordenstam, B. (1977) *The Biology and Chemistry of the Compositae* (Heywood, V. H., Harborne, J. B. and Turner, B. L., eds.). Academic Press, London.
2. Bohlmann, F., Grenz, M. und Zdero, C. (1977) *Phytochemistry* **16**, 285.
3. Irwin, M. A. und Geissman, T. A. (1973) *Phytochemistry* **12**, 863.
4. Bohlmann, F., Burkhardt, T. und Zdero, C. (1973) *Naturally Occurring Acetylenes*. Academic Press, London.
5. Bohlmann, F. und Zdero, C. (1977) *Phytochemistry* **16**, 136.
6. Romo, J., Romo de Vivar, A. und Diaz, E. (1968) *Tetrahedron* **24**, 5625.