

NEUE DITERPENE AUS SCHKUHRIA-ARTEN*

FERDINAND BOHLMANN†, JASMIN JAKUPOVIC†, 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, DC 20560, U.S.A.

(Eingegangen am 10 August 1979)

Key Word Index—*Schkuhria multiflora*; *S. pusilla*; Compositae; new labdane derivatives; manoyl oxide derivatives; schkuhrianolacetate; cycloschkuhriadiol; thymol derivative.

Abstract—The investigation of two further *Schkuhria* species afforded, in addition to several known compounds, three new diterpenes from the labdane series of the manoyl oxide type. The structures were elucidated by spectroscopic methods and by some chemical transformations, although the absolute configuration and that at C-13 could not be established with certainty. Furthermore a new thymol derivative was obtained. The chemotaxonomic situation is discussed briefly.

EINLEITUNG

Die bisherigen Untersuchungen von Vertretern der Gattung *Schkuhria* haben gezeigt, dass ihre Eingruppierung in die Tribus Heliantheae von chemischer Seite sicher zu rechtfertigen ist. Offen ist jedoch, ob der für sie vorgeschlagene Subtribus Bahiinae [1] passend ist. Insbesondere die Acetylenverbindungen [2-4] deuten an, dass evtl. doch nahe Beziehungen zu den Gattungen *Flaveria* und *Baeria* vorliegen, mit denen zusammen *Schkuhria* früher in die Tribus Heleniae eingeordnet wurde. Die übrigen bisher isolierten Inhaltsstoffe geben noch keine deutlichen Anhaltspunkte über mögliche verwandtschaftliche Beziehungen zu anderen Gruppen in der Tribus Heliantheae [3, 4]. Lediglich die Inhaltsstoffe von *Hymenopappus* und *Picradeniopsis* [5] zeigen Analogien zu denen von *Schkuhria*. Beide Gattungen werden ebenfalls in die Subtribus Bahiinae eingeordnet [1], während sie früher anderen Tribus zugerechnet wurden. Wir haben jetzt zwei weitere, in Bolivien heimische Arten, näher untersucht. Neben bekannten Verbindungen isoliert man drei neuartige Labdan-Derivate sowie ein weiteres Thymol-Derivat.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Wurzeln von *Schkuhria multiflora* H. et A. enthalten die Nerol-Derivate **6**, **7**, die Dehydro-nerolderivate **8** und **9**, die Acetylenverbindungen **4** und **5** sowie das Thymol-Derivat **16**, während die oberirdischen Teile neben **1** und **3** die Thymol-Derivate **11**, **12**, **14-16** sowie ein weiteres, bisher

nicht isoliertes, dem nach dem ^1H NMR-Spektrum zweifellos die Konstitution **13** zukommt (s. Experimentelles). Weiterhin isoliert man drei Diterpene, die offenbar noch nicht bekannt waren. Bei der weniger polaren Substanz mit der Summenformel $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4$ handelt es sich nach den spektroskopischen Daten um das Acetat (IR cm^{-1} : 1750, 1250) eines primären Alkohols. Die CH_2OAc -Gruppe steht an einem quartären C-Atom, wie aus den Dubletts bei 4,05 und 3,90 ($J = 11 \text{ Hz}$) zu entnehmen ist. Signale bei 3,0 (1H) und 2,83 (2H) ($J = 3,5$) dürften einer Epoxid-Gruppe zuzuordnen sein. Auch dieser Rest muss an einem quartären C-Atom stehen, da keine weiteren Kopplungen für die Epoxid-Protonen vorhanden sind (s. Tabelle 1). Vier Methysingulets entsprechen in ihren Lagen denen des Manoyloids, so dass dem Naturstoff die Struktur **17** zukommen dürfte. Offen ist jedoch die Stereochemie an C-13 und C-14 sowie die absolute Konfiguration.

Die polareren Fraktionen liefern zwei weitere Diterpene, die sich nur dadurch unterscheiden, dass das eine das Acetat der polarsten Verbindung ist, der die Summenformel $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4$ zukommt. Im Massenspektrum beobachtet man die Abspaltung von Me^+ , H_2O und ^1CHO (m/e 323, 320 und 309). Das Fragment m/e 309 verliert ebenfalls H_2O (m/e 291). Letzteres zeigt eine Abspaltung von ^1OH sowie die Bildung des Fragments $\text{C}_{14}\text{H}_{23}^+$, das für Labdan-Derivate charakteristisch ist, wenn an dem Dekalin-Teil keine weiteren O-Funktionen stehen. Das ^1H NMR-Spektrum (s. Tabelle 1) zeigt, dass die offensichtlich vorhandenen beiden OH-Gruppen an C-14 und C-15 stehen müssen, wobei beim zweiten Naturstoff die OH-Gruppe an C-16 acetyliert ist. Die Acetylierung beider Substanzen liefert das gleiche Diacetat. Während das Acetat nur sehr langsam mit Pyridinchlorochromat reagiert und ein Keton liefert, gibt das Diol rasch ein Lacton. Daraus folgt, dass die O-Acetatgruppe die eines acetylierten Halbacetats ist. Die weitgehenden

*259. Mitt. in der Serie: "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 258. Mitt.: Bohlmann, F., Ziesche, J., King, R. M. und Robinson, H. (1980) *Phytochemistry* **19**, 969.

Tabelle 1. ^1H NMR-Daten von **17–22** (270 MHz, CDCl_3 , TMS als innerer Standard) und ^{13}C NMR-Daten von **19** (CDCl_3)

	17	18	19	20	21	22	Δ^*	^{13}C -Signale von 19				
14-H	<i>dd</i> 3,04	<i>ddd</i> 3,79	<i>ddd</i> 3,91	<i>dd</i> 4,98	<i>d(br)</i> 4,13	—	—	C-1	<i>t</i> 39,1	C-11	<i>t</i> 15,2	
15-H	<i>d</i> 2,83	<i>dd</i> 4,03	<i>d</i> 4,15	<i>dd</i> 4,29	<i>dd</i> 4,29	<i>s</i> 4,12	1,0	C-2	<i>t</i> 18,5	C-12	<i>t</i> 31,0	
15'-H		<i>dd</i> 3,90		<i>dd</i> 3,99	<i>dd</i> 4,24			C-3	<i>t</i> 42,0	C-13	<i>s</i> 78,2	
16-H	<i>d</i> 4,05		<i>d</i> 4,88	<i>s</i> 5,91	<i>s</i> 5,93	—	<i>s</i> 6,32	0,45	C-5	<i>d</i> 55,7	C-15	<i>t</i> 76,8
16'-H	<i>d</i> 3,90											
17-H	<i>s</i> 1,26	<i>s</i> 1,37	<i>s</i> 1,34	<i>s</i> 1,15	<i>s</i> 1,34	<i>s</i> 1,37	0,31	C-6	<i>t</i> 19,9	C-16	<i>d</i> 101,5	
18-H	<i>s</i> 0,87	<i>s</i> 0,88	<i>s</i> 0,86	<i>s</i> 0,85	<i>s</i> 0,88	<i>s</i> 0,87	0,08	C-7	<i>t</i> 42,5	C-17	<i>q</i> 23,0	
19-H	<i>s</i> 0,80	<i>s</i> 0,81	<i>s</i> 0,79	<i>s</i> 0,79	<i>s</i> 0,80	<i>s</i> 0,82	0,12	C-8	<i>s</i> 76,4	C-18	<i>q</i> 33,3	
20-H	<i>s</i> 0,76	<i>s</i> 0,81	<i>s</i> 0,78	<i>s</i> 0,76	<i>s</i> 0,79	<i>s</i> 0,81	0,07	C-9	<i>d</i> 56,3	C-19	<i>q</i> 21,4	
OAc	<i>s</i> 2,11	—	<i>s</i> 2,07	<i>{</i> <i>s</i> 2,11 <i>s</i> 2,09}	—	<i>s</i> 2,12	0,53	OAc	<i>s</i> 169,9		<i>q</i> 21,3	
OH	—	<i>d</i> 2,92	<i>d</i> 3,06	—	<i>s(br)</i> 3,00	—	—					
OH	—	<i>d</i> 3,74	—	—	—	—	—					

* Δ -Werte nach Zusatz von Eu (fod)₃. J (Hz): bei **17**: 14,15 = 3,5; 16,16' = 11; bei **18**: 14,15 = 5; 14,15' = 3,5; 14, OH = 5; 15,15' = 10; 16, OH = 6,5; bei **19**: 14,15 = 3; 14, OH = 5; bei **20**: 14,15 = 5; 14,15' = 1,5; bei **21**: 14,15 = 1; 14,15' = 3.

Analogie der ^1H NMR-Spektren mit denen des Manoyloxids lässt vermuten, dass den Naturstoffen und den Derivaten die Konstitutionen **18** und **19** bzw. **20–22** zukommen. Das ^{13}C NMR-Spektrum von **19** (s. Tabelle 1) stützt diese Annahme. Wenn man die Signale mit denen von Dihydromanoyloid vergleicht [11], erkennt man, dass die Methylgruppe an C-8 axial stehen muss. Die zu beobachtenden Unterschiede in den Signallagen zu denen des Dihydromanoyloids für C-8 bis C-17 sind mit der zusätzlichen Substitution gut deutbar. Auch die ^1H NMR-Daten (s. Tabelle 1) sprechen für die angegebene Konfiguration an C-8, wenn man die Lage des betreffenden Methylsingulets mit der in den isomeren Manoyloxiden vergleicht. Im Spektrum von **22** beobachtet man nach Zusatz von Eu (fod)₃ einen relativ starken Shift für dieses Methylsignal, so dass sie der Ketogruppe räumlich sehr nahe stehen muss. Das bedeutet jedoch, dass an C-13 die angegebene Konfiguration vorliegt. Da bei **18** die OH-Gruppe an C-16 wahrscheinlich brückengebunden vorliegt (es wird keine Epimerisierung beobachtet), müssten die OH-Gruppen β -ständig stehen. Die Konfiguration an C-14 ist jedoch weder aus den ^1H -noch aus den ^{13}C NMR-Daten eindeutig abzuleiten. Die Tatsache, dass **19** sehr langsam und **18** schnell oxidiert wird, stützt ebenfalls die Konfiguration an C-13. Wie Modelle zeigen, ist bei der angegebenen Konfiguration die freie OH-Gruppe bei **19** sterisch sehr stark behindert, während die 16-OH-Gruppe bei **18** unbehindert ist. Die absolute Konfiguration von **18** und **19** kann nicht angegeben werden, da keine direkten Vergleichsmöglichkeiten gegeben sind. In der Pflanze entstehen **17–19** wahrscheinlich aus Manoyloid (23) (s. Schema), so dass angenommen werden kann, dass die Stereochemie bei

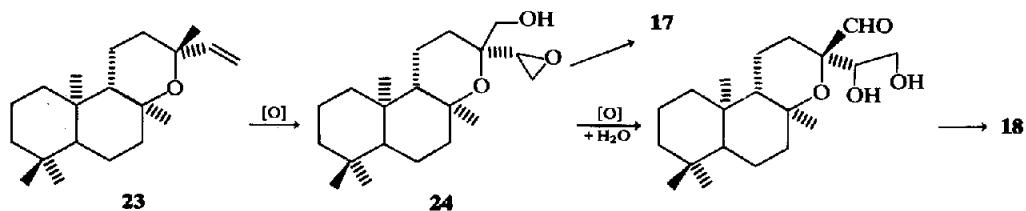
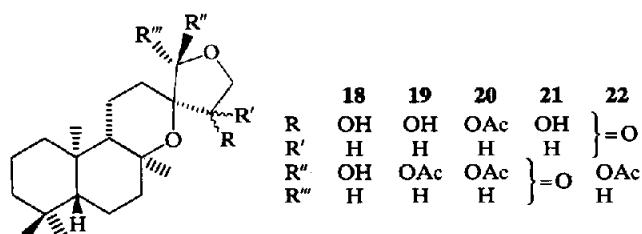
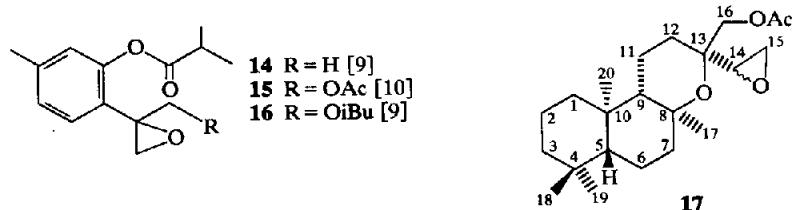
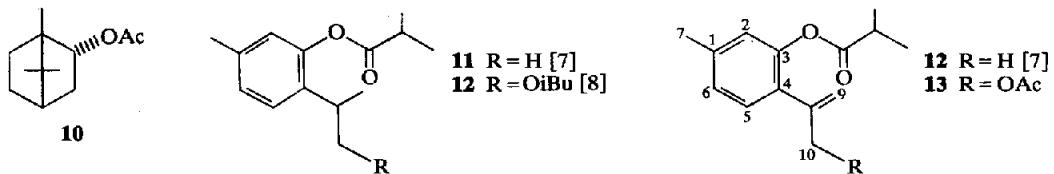
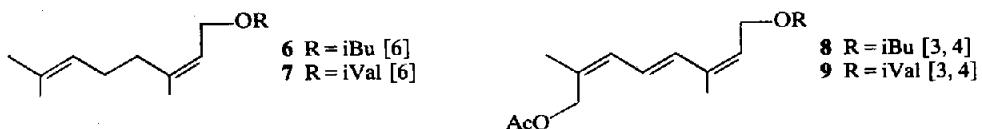
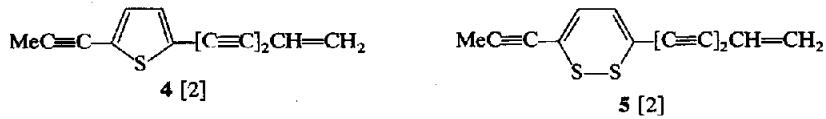
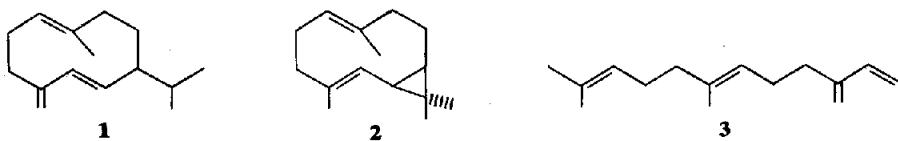
17 der von **18** entspricht. Wir möchten **17 Schkuhrianolacetat** und **18 Cycloschkuhiadiol** nennen.

Die Wurzeln von *S. pusilla* Wedd. liefern nur **16** und die oberirdischen Teile **1** und **2**, jedoch stand uns nur wenig Pflanzenmaterial zur Verfügung. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen erneut, dass für die Gattung neben den Acetylenverbindungen vom Typ **4** und **5** Nerol- sowie Thymol-Derivate charakteristisch sind. Welche Bedeutung den jetzt isolierten Labdan-Derivaten zukommt, ist zweifellos erst nach weiteren Untersuchungen zu klären. Hinsichtlich der Eingruppierung der Gattung in eine bestimmte Subtribus gibt es nach wie vor Probleme. Wie bereits erwähnt, ist vor allem die Frage von Bedeutung, in welche Gruppe die Gattungen *Baeria* und auch *Flaveria* einzurichten sind. Leider liegen über die anderen Gattungen, die in die Subtribus *Bahiinae* eingeordnet werden [1], nur sehr wenige Untersuchungen vor, so dass aus chemischer Sicht keine klaren neuen Anhaltspunkte gegeben sind.

EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9, CCl_4 ; ^1H NMR: Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direktelinse; optische Rotation: Perkin-Elmer-Polarimeter, CHCl_3 . Die lufttrocken zerkleinerten Pflanzenteile extrahierte man mit Ether-Petrol, 1:2 und trennte die erhaltenen Extrakte zunächst durch SC (Si gel, Akt. St. II) und weiter durch mehrfache DC (Si gel GF 254). Bekannte Substanzen identifizierte man durch Vergleich der Spektren mit denen authentischer Verbindungen.

Schkuhria multiflora (*Herbar Nr. RMK 7667*). 10 g Wurzeln ergaben 3 mg **4**, 1 mg **5**, 5 mg **6**, 7 mg **7**, 8 mg **8**, 6 mg **9** und 4 mg **16**, während 800 g oberirdische Teile 5 mg **1**, 25 mg **3**, 5 mg **10**, 5 mg **11**, 5 mg **11a**, 3 mg **12**, 10 mg **13**



(Ether-Petrol, 1:3), 10 mg **14**, 100 mg **15**, 10 mg **16**, 10 mg **17** (Ether-Petrol, 1:3), 15 mg **18** (Ether-Petrol, 1:1) und 60 mg **19** (Ether-Petrol, 1:1) lieferten.

Schkuhuria pusilla (*Herbar Nr. RMK 7506*). 6 g Wurzeln ergaben 2 mg **16** und 24 g oberirdische Teile 7 mg **1** und 5 mg **2**.

10-Acetoxy-8, 9-dehydrothymolisobutyrate (13). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : 1770 (PhOCOR), 1750 (OAc); MS: M^+ *m/e* 276, 136 (17%) $C_{16}H_{20}O_4$; $-Me_2C=C=O$ 206 (74); Me_2CHCO^+ 71 (100); $^1\text{H NMR}$ ($CDCl_3$): OCOCHMe₂ *qq* 2,76, *d* 1,27 (*J* = 7 Hz); 2-H *s* (*br*) 7,04; 5-H *d*, 7,17; 6-H *d* (*br*) 7,03; 7-H *s* 2,35; 9-H *dt* 5,40 und 5,20; 10-H *s* (*br*) 4,79; OAc *s* 2,05.

Schkuhrianolacetat (17). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : 1750, 1250 (OAc); MS: M^+ *m/e* 364,261 (1%) ($C_{22}H_{36}O_4$); $-Me$ 349 (3); $-O-$ 321 (20); $-CH_2OAc$ 291 (100); 291- H_2O 273 (78); 273- H_2O 255 (18); 273- CH_2O 243 (56); $C_{14}H_{23}^+$ 191 (A)* (14); MeCO⁺ 43 (95).

Cycloschkuhriadiol (18). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : 3550 (OH); MS: M^+ *m/e* 338,246 (5%) ($C_{20}H_{34}O_4$); $-Me$ 323 (7); $-H_2O$ 320 (15); $-CHO$ 309 (8); 320- Me 305 (7); 309- H_2O 291 (12); 291- OH 274 (12); $C_{14}H_{23}^+$ 191 (100). 5 mg **18** erwärmt man in 0,5 ml Ac₂O 4 hr auf 100°. Nach DC (Ether-Petrol, 1:3) erhielt man 4 mg **20**, farbloses Öl; $^1\text{H NMR}$ s. Tabelle 1. 5 mg **18** in 1 ml CH_2Cl_2 rührte man 1 hr mit 10 mg Pyridinchlorochromat. Nach DC (Ether-Petrol, 1:1) erhielt man 4 mg **22**, farbloses Öl, $^1\text{H NMR}$ s. Tabelle 1.

Cycloschkuhriadiol-16-O-acetate (19). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : 3570 (OH), 1740 (OAc); MS: M^+ *m/e* 380,256 (2%) ($C_{22}H_{36}O_5$); $-HOAc$ 320 (7); 320- C_2H_2O 278 (80);

$C_{14}H_{23}^+(A)^*$ 191 (66); MeCO⁺ 43 (100).

$$[\alpha]_{D}^{24} = \frac{589 \quad 578 \quad 546 \quad 436 \text{ nm}}{-6,8 \quad -7,0 \quad -8,2 \quad -14,8} (c = 2,44).$$

10 mg **19** wurden wie oben acetyliert. Man erhielt 8 mg **20**, identisch mit dem aus **18** erhaltenen Diacetat. 10 mg **19** in 1 ml CH_2Cl_2 rührte man 3 d mit 20 mg Pyridinchlorochromat. Nach DC (Ether-Petrol, 1:1) erhielt man 7 mg **21**, farbloses Öl, $^1\text{H NMR}$ s. Tabelle 1.

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

LITERATUR

1. Stuessy, T. F. (1977) *The Biology and Chemistry of the Compositae* (Heywood, V. H., Harborne, J. B. und Turner, B. L., eds.). Academic Press, London.
2. Bohlmann, F., Burkhardt, T. und Zdero, C. (1973) *Naturally Occurring Acetylenes*. Academic Press, London.
3. Bohlmann, F. und Zdero, C. (1977) *Phytochemistry* **16**, 780.
4. Flematti, S. M. und Gros, E. G. (1971) *An. Asoc. Quim. Argent.* **59**, 405.
5. Bohlmann, F., Zdero, C. und Grenz, M. (1976) *Phytochemistry* **15**, 1309.
6. Bohlmann, F., Zdero, C. und Faass, U. (1973) *Chem. Ber.* **106**, 2904.
7. Bohlmann, F. und Zdero, C. (1972) *Tetrahedron Letters* 2827.
8. Bohlmann, F. und Jakupovic, J. (1979) *Phytochemistry* **18**, 131.
9. Bohlmann, F., Mahanta, P. K., Suwita, A., Suwita, Ant., Natu, A. A., Zdero, C., Dorner, W., Ehlers, D. und Grenz, M. (1977) *Phytochemistry* **16**, 1973.
10. Bohlmann, F. und Zdero, C. (1976) *Chem. Ber.* **109**, 791.
11. Almquist, S. O., Enzell, G. R. und Wehrli, F. W. (1975) *Acta Chem. Scand. Ser. B* **29**, 695.

