

## Über drei neue Diterpen-Derivate aus *Leonurus marrubiastrum* L., 2<sup>1)</sup>

Rudolf Tschesche\* und Bernhard Streuff<sup>2)</sup>

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,  
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 16. August 1977

Aus den Blüten und Blättern von *Leonurus marrubiastrum* L. wurden zwei neue Diterpene, Marrubiastrol (1) und Aldehydomarrubialacton (7), sowie das Nor-diterpen Desmethylmarrubiaketone (8) isoliert, und ihre Konstitutionen vorwiegend mit spektroskopischen Methoden als 12(*R*),16,18-Trihydroxy-5 $\beta$ -kolava-3,13-dien-15,17-disäure-15,16:17,18-dilacton (1), 20-Formyl-16,18-dihydroxy-5 $\beta$ -kolava-3,13-dien-15,17-disäure-15,16:17,18-dilacton (7) und 16,18-Dihydroxy-8-oxo-8-desmethyl-5 $\alpha$ -kolava-3,13-dien-15,17-disäure-15,16:17,18-dilacton (8)<sup>3)</sup> bewiesen. Die Konstitution von 8 wurde endgültig durch eine Röntgen-Strukturanalyse gesichert<sup>4)</sup>. Die massenspektroskopische Fragmentierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten 17,18- $\gamma$ -Lactons gestattet eine eindeutige Unterscheidung der einzelnen Verbindungen hinsichtlich der Konfiguration an C-5.

### Three New Diterpene Derivatives from *Leonurus marrubiastrum* L., 2<sup>1)</sup>

From the flowers and leaves of *Leonurus marrubiastrum* L. two new diterpenes, marrubiastrol (1) and aldehydomarrubialactone (7), and the norditerpene demethylmarrubiaketone (8) were isolated. Their structures were shown mainly by spectroscopic methods to be 12(*R*),16,18-trihydroxy-5 $\beta$ -kolava-3,13-diene-15,17-dioic acid-15,16:17,18-dilactone (1), 20-formyl-16,18-dihydroxy-5 $\beta$ -kolava-3,13-diene-15,17-dioic acid-15,16:17,18-dilactone (7), and 16,18-dihydroxy-8-oxo-8-demethyl-5 $\alpha$ -kolava-3,13-diene-15,17-dioic acid-15,16:17,18-dilactone (8)<sup>3)</sup>. The structure of 8 was determined finally by X-ray analysis<sup>4)</sup>. The mass spectrometric fragmentation of the  $\alpha,\beta$ -unsaturated 17,18- $\gamma$ -lactone allows an unequivocal differentiation of the substances in respect of the configuration at C-5.

Die pharmakologischen Wirkungen der in der Volksmedizin häufig angewandten Labiaten-Gattung *Leonurus* L. sind weder eindeutig beschrieben, noch können sie einzelnen Inhaltsstoffen zugeordnet werden<sup>5)</sup>. Aus der neben *Leonurus cardiaca* L. im Donaugebiet verbreitet vorkommenden Art *Leonurus marrubiastrum* L. isolierten Tschesche und Plenio zwei Diterpene mit umgelagertem Labdan-Gerüst<sup>1)</sup>.

Aus den Blüten und Blättern dieser Pflanze konnten durch Extraktion mit verschiedenen Lösungsmitteln und chromatographische Reinigung nun drei neue diterpenoide

<sup>1)</sup> 1. Mitteil.: R. Tschesche und H. U. Plenio, Chem. Ber. **106**, 2929 (1973).

<sup>2)</sup> B. Streuff, Dissertation, Univ. Bonn 1977.

<sup>3)</sup> R. Misra, R. C. Pandey und Sukh Dev, Tetrahedron Lett. **1964**, 3751.

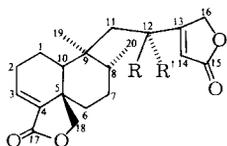
<sup>4)</sup> G. Will und A. Kirfel, Acta Crystallogr., im Druck.

<sup>5)</sup> G. Reuter und H. J. Diehl, Pharmazie **25**, 586 (1970).

Naturstoffe, *Marrubiastrol* (**1**), *Aldehydomarrubialacton* (**7**) und *Desmethylmarrubiaketon* (**8**), gewonnen und in ihrer Konstitution aufgeklärt werden.

### Marrubiastrol (**1**)

Nachdem durch Massenfnebestimmung und FD-Massenspektroskopie die Summenformel von Marrubiastrol (**1**),  $C_{20}H_{26}O_5$ , bekannt war, erhielt man die funktionellen Gruppen aus dem IR-Spektrum als eine Hydroxyl-Funktion ( $3470\text{ cm}^{-1}$ ) und zwei  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\gamma$ -Lactone ( $1795$  und  $1715$  bzw.  $1760\text{ cm}^{-1}$ )<sup>6)</sup>, denen die UV-Absorption bei  $\lambda_{\text{max}} = 212\text{ nm}$  ( $\epsilon = 19200$ ) entspricht. Die Verschiebung des UV-Maximums bei der Oxidation der OH-Gruppe zu **5** und der Eliminierung von  $H_2O$  zu **4** nach  $\lambda_{\text{max}} = 221\text{ nm}$  ( $\epsilon = 18200$ ; Schulter bei  $211\text{ nm}$ ) bzw.  $\lambda_{\text{max}} = 257\text{ nm}$  ( $\epsilon = 17900$ ;  $214\text{ nm}$ ,  $\epsilon = 11750$ ) belegt deren Nachbarschaft zu einem der ungesättigten Lactone. Diese Gruppierung ist Teil einer Seitenkette, mit der sie im Massenspektrometer zum Hauptfragment  $m/e = 218$  ( $C_{14}H_{18}O_2$ ) abgespalten wird (s. u.).



- 1:** R = H, R' = OH (Marrubiastrol)  
**2:** R = H, R' = OAc  
**3a:** R = H, R' = Cl ((R)-Chlorid)  
**3b:** R = Cl, R' = H ((S)-Chlorid)  
**4:** 11,12-Dehydrato-  
**5:** 12-Oxo-  
**6:** 1,2-Dehydro-12-oxo-

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt für diesen Molekülteil ein Quartett ( $J = 2\text{ Hz}$ ) eines olefinischen Protons (an C-14), dessen relative chemische Verschiebung von  $\delta = 5.91$  für eine  $\alpha$ -Stellung zu einem Carbonyl spricht<sup>7)</sup>. (Dieses Proton bewirkt auch die Aufspaltung der C=O-Valenzbande des Lactons im IR-Spektrum durch Fermi-Resonanz<sup>8)</sup>.) Durch die Oxidation zu **5** vereinfacht sich dieses Signal zu einem Triplett ( $\delta = 6.59$ ;  $J = 2\text{ Hz}$ ), während ein Multiplett bei  $\delta = 4.74$  verschwindet. Eine Einstrahlung bei der Frequenz des Quartetts beweist die Wechselwirkung mit dem Dublett zweier allylischer Protonen (an C-16), deren Lage bei  $\delta = 4.86$  ( $J = 2\text{ Hz}$ ) gut mit den Substitutions-Inkrementen nach *Strehlow*<sup>9)</sup> für einen  $\beta$ -substituierten Butenolid-Ring übereinstimmt (ber.:  $\delta = 4.83$ ). Die Resonanzfrequenz des dritten allylischen H-Atoms (an C-12) bei  $\delta = 4.74$  entspricht der  $\alpha$ -Stellung zu der OH-Gruppe und tritt nach deren Acetylierung (zu **2**) als X-Teil eines ABX-Systems bei  $\delta = 5.76$  auf<sup>10)</sup>. Die  $\delta$ -Werte der AB-Protonen lassen sich durch Doppelresonanz bei  $1.93$  (**1**),  $1.95$  (**2**) und  $1.96$  (**3a**) lokalisieren; beim (S)-Chlorid **3b** erscheinen sie als Dublett eines  $A_2X$ -Systems bei  $\delta = 2.02$  ( $J = 6\text{ Hz}$ ). Im Derivat **5** bilden sie ein AB-Quartett, dessen innere Linien um  $1\text{ Hz}$  gegeneinander verschoben bei  $\delta = 2.76$  erscheinen (die äußeren Linien gehen im Rauschen unter), und belegen so ihre prochirale Natur. Nach der Wasserabspaltung zu **4** treten zwei olefinische H bei  $\delta = 6.50$  (an C-12) und  $\delta = 6.03$  (an C-11) mit einer *trans*-Kopplung von  $17\text{ Hz}$  auf. Das Fehlen weiterer Kopplungen für die Wasserstoffe an C-11 beweist die Verknüpfung der Seitenkette mit einem quartären Kohlenstoff des Ringgerüsts. Das Signal des Hydroxyl-Protons liegt bei  $\delta = 2.86$  und verschwindet nach Austausch der Probe mit  $D_2O$ .

Auf die Anknüpfung an das Kohlenstoff-Gerüst und die *cis*-Anordnung des zweiten ungesättigten Lactons weisen die IR-Absorptionen der C=O- ( $1760\text{ cm}^{-1}$ ) und C=C-Valenz-

<sup>6)</sup> Vgl. *L. J. Bellamy*, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt 1966.

<sup>7)</sup> Vgl. *H. Günther*, NMR-Spektroskopie, S. 69ff., Georg Thieme, Stuttgart 1973.

<sup>8)</sup> *R. N. Jones, C. L. Angell, T. Ito und R. J. D. Smith*, Can. J. Chem. **37**, 2007 (1959).

<sup>9)</sup> *H. Strehlow*, Magnetische Kernresonanz und chemische Struktur, 2. Aufl., S. 37, Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt 1968.

<sup>10)</sup> *S. Sternhell*, Q. Rev.. Chem. Soc. **23**, 236 (1969).

schwingungen ( $1680\text{ cm}^{-1}$ ) hin<sup>6)</sup>. Das olefinische Proton (an C-3) bildet im  $^1\text{H-NMR-Spektrum}$  den X-Teil eines ABX-Systems bei  $\delta = 6.81$ . Auf Grund eines kleinen  $\nu_0 \cdot \delta(\text{AB})$ -Parameters, der nur mit einer „Sessel“-Konformation des Ringes A vereinbar ist, erscheint es als triplett-artiges Signal mit einer Gesamtkopplung  $J_{\text{AX}+\text{BX}} = 7\text{ Hz}$ <sup>11)</sup>. Die AB-Wasserstoffe (an C-2) koppeln außerdem mit den H an C-1 und entsprechen dem Multipllett bei  $\delta = 2.27$ . Die Einführung einer zusätzlichen  $\gamma,\delta$ -Doppelbindung (zu **6**) vereinfacht das X-Signal zu einem Dublett ( $\delta = 6.95$ ;  $J = 5\text{ Hz}$ ). Die neuen olefinischen H treten als Quartetts bei  $\delta = 6.21$  (an C-2;  $J_{\gamma,\beta} = 5\text{ Hz}$ ,  $J_{\gamma,\delta} = 9\text{ Hz}$ ) und  $\delta = 5.89$  (an C-1;  $J_{\delta,\gamma} = 9\text{ Hz}$ ,  $J_{1,10} = 3\text{ Hz}$ ) auf. Die kleine  $^3J_{1,10}$ -Kopplungskonstante stimmt mit einem Torsionswinkel von  $\approx 70^\circ$  und dieser mit einer axialen Position des Protons an C-10 überein<sup>10)</sup>. Dieses erscheint als Dublett bei  $\delta = 1.95$  und als Multipllett zwischen  $\delta = 0.86$  und  $0.92$  (**1**, **3a**, **3b**, **4**, **5**). Nur beim Acetat (**2**) bewirkt die C=O-Gruppe eine anisotrope Verschiebung nach  $\delta = 1.27$  und belegt somit ebenfalls dessen axiale und – bezogen auf das Ringsystem –  $\beta$ -Position.

Auf Grund der sterischen Spannung des Lactonringes nehmen die Protonen an C-18 eine eindeutige pseudo-axiale bzw. -äquatoriale Lage ein und zeigen nur eine gegenseitige  $^2J$ -Kopplung von  $8\text{ Hz}$ . Sie werden außerdem durch die Substituenten der Seitenkette, die im Marrubiastrol (**1**) durch eine Wasserstoff-Brücke des Hydroxyl-H zum C-17  $\rightarrow$  C-18-Sauerstoff fixiert ist, unterschiedlich beeinflusst und erlauben so vice versa eine Konfigurationszuordnung am C-12.

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
H <sub>e</sub> (an C-18)	4.60	4.65	4.58	4.54	4.27	4.60
H <sub>a</sub> (an C-18)	3.74	3.78	3.74	3.96	3.57	4.01

So läßt sich wegen der anisotropen Entschirmung durch die C=O-Gruppe des Ketons (**5**) das Signal bei höherem Feld dem axialen H zuordnen. Die unterschiedlichen Effekte der beiden Chloride (**3a** und **3b**) auf die H-Atome an C-18 im Vergleich zu **1** zeigen bei **3b** eine sterische Beeinflussung nur des axialen H durch das Cl-Atom und so die umgekehrte Anordnung des Substituenten am C-12 an. Im Falle seines Diastereomeren (**3a**) tritt keine wesentliche Verschiebung auf, so daß die sterische Anordnung der des Alkohols (**1**) und des Acetats (**2**) entspricht. Dadurch kann für Marrubiastrol (**1**) und seine Derivate **2** und **3a** eine R-Konfiguration am C-12 im Gegensatz zum (S)-Chlorid **3b** abgeleitet werden.

Diese Zuordnung wird zusätzlich durch die optischen Drehwerte gestützt:

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3a</b>	<b>3b</b>
$[\alpha]_D^{20}$	$-70^\circ$	$-108.9^\circ$	$-76.5^\circ$	$-24.4^\circ$

Ferner zeigt das  $^1\text{H-NMR-Spektrum}$  von **1** ein Singulett einer tertiären ( $\delta = 1.04$ ) und ein Dublett einer sekundären Methylgruppe ( $\delta = 1.02$ ;  $J = 7.5\text{ Hz}$ ). Diese Methylgruppen und ein noch nicht zugeordneter Rest  $\text{C}_3\text{H}_5$  sowie ein verbliebenes Doppelbindungsäquivalent sind auf Grund der  $^1\text{H-NMR-Daten}$  nur mit einem zweiten Kohlenstoff-Sechsring und einer Verknüpfung der Seitenkette und des tert. Methyls mit dem C-Atom 9 in Einklang zu bringen<sup>7)</sup>. Die Stellung der sek. Methylgruppe am Ring B wird mit Hilfe von Substitutions-Inkrementen für die  $^{13}\text{C-Resonanzfrequenzen}$  für die Position 8 bewiesen<sup>12)</sup> (Abb. 1).

Die eindeutige Zuordnung der  $^{13}\text{C-Resonanzfrequenzen}$  gelingt für die C-Atome 2, 3, 4, 5, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17 und 18 durch selektive  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -Entkopplung im  $^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$  des Ketons **5** (in  $\text{CDCl}_3$ ) zusätzlich zu der „off resonance“-Entkopplung<sup>13)</sup>.

<sup>11)</sup> Lit.<sup>10)</sup>, S. 243.

<sup>12)</sup> E. Breitmaier und G. Bauer, Pharm. Unserer Zeit **5**, 97, und zwar 110 (1976).

<sup>13)</sup> Lit.<sup>12)</sup>, S. 101; J. B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy, S. 63, 192, Academic Press, New York 1972.

Die sterische Struktur von **1** ergibt sich aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten („Sessel“-Konformation von Ring A, axiale Position des 10-H und Konfiguration der Seitenkette), dem Massenspektrum (s. u.) ( $5\beta$ -Position des 17,18-Lactonringes) und einer  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ -Verschiebungsreihe der  $^1\text{H-NMR}$ -Signale (Konformation von Ring B und Stellung der Methylgruppen)<sup>14)</sup> (Abb. 2).

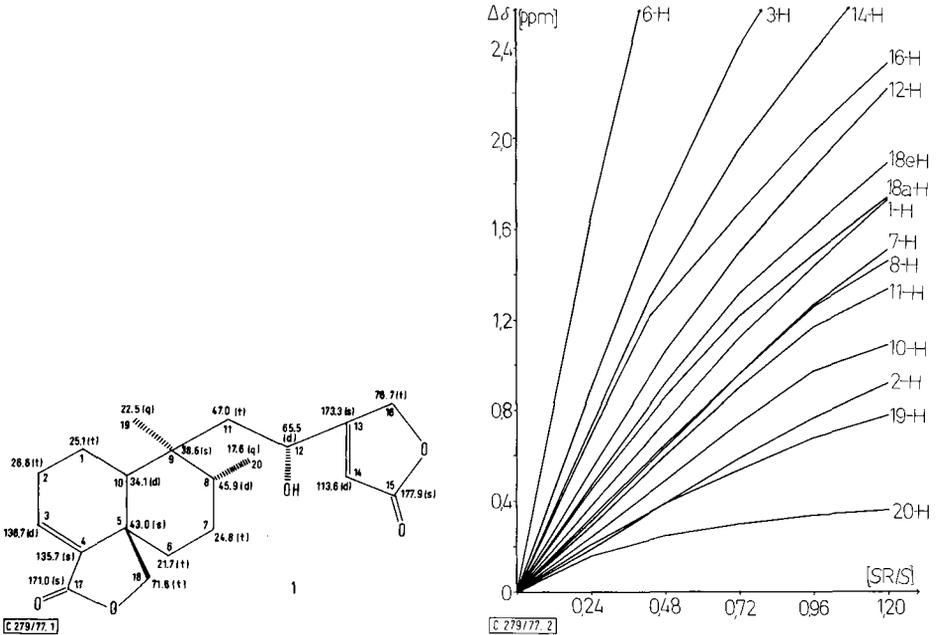
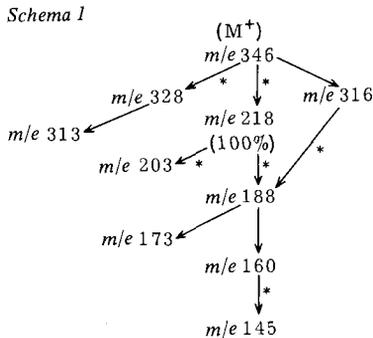


Abb. 1.  $^{13}\text{C}$ - $\delta$ -Werte von Marrubiastrol (**1**), TMS als innerer Standard bei 20 MHz in  $[\text{D}_6]$ DMSO + 10%  $[\text{D}_6]$ Aceton

Abb. 2. Durch  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  induzierte Verschiebungen der  $^1\text{H-NMR}$ -Signale von Marrubiastrol (**1**)



<sup>14)</sup> Vgl. A. F. Cockerill, G. L. O. Davies, R. C. Harden und D. M. Rackham, Chem. Rev. **73**, 553 (1973); R. v. Ammon und R. D. Fischer, Angew. Chem. **84**, 737 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 675 (1972).

So kommt dem Ring B eine „Boot“-Form und eine *cis*-Stellung zum Ring A zu. Die beiden Methylgruppen sind  $\alpha$ -ständig, so daß die Seitenkette ohne sterische Hinderung den B-Ring überspannen kann.

Im Massenspektrometer zeigt Marrubiastrol (**1**) Fragmentierung gemäß Schema 1<sup>15)</sup>.

Die Abspaltung der gesamten Seitenkette und eines Wasserstoffs führt zum Hauptfragment *m/e* 218. Daneben findet aber auch der einfache Bindungsbruch zwischen C-11 und C-12 zu *m/e* 219 statt. Charakteristisch ist der Verlust von Formaldehyd aus dem 17,18-Lacton zu *m/e* 316 bzw. 188, der auch in allen Derivaten sowie bei Aldehydomarrubialacton (**7**) und Marrubialacton<sup>1)</sup>, die ebenfalls die 5 $\beta$ -Konfiguration haben, auftritt. Dagegen zeigen Olearin<sup>16)</sup>, das 5 $\alpha$ -Isomere von **1**, und Desmethylmarrubiaketon (**8**) (s. u.) hier eine Abspaltung von 29 Masseneinheiten (CHO), so daß hiermit die 5 $\beta$ -Anordnung des Lactonringes beim Marrubiastrol (**1**) als gesichert angesehen werden kann. Alle übrigen auffälligen Fragmente lassen sich durch bei Terpenen übliche CH<sub>3</sub>- und H<sub>2</sub>O-Abspaltungen aus den beschriebenen Ionen erklären.

Die Derivate **2**, **5** und **6** fragmentieren entsprechend, doch z. T. mit unterschiedlichen Intensitäten. Bei den Chloriden **3a** und **3b** führt die primäre Abspaltung des Chlor-Radikals und der nachfolgende Verlust von CH<sub>2</sub>O zu dem sehr intensiven Peak *m/e* 299, während die Abspaltung der Seitenkette an Bedeutung verliert. Im 11,12-Dehydrato-Derivat **4** gibt die C-11,C-12-Doppelbindung zu einer Umlagerung Anlaß, wodurch die Seitenkette und eine zusätzliche CH<sub>2</sub>-Einheit – wahrscheinlich aus der 20-Methylgruppe – zum Hauptfragment *m/e* 204 (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>) abgespalten wird. Das komplementäre Ion dieser Fragmentierung bei *m/e* 125 (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>) wie auch die zugehörigen metastabilen Übergänge stützen diese Interpretation. Die übrigen relativ intensiven Peaks entsprechen wieder dem jeweiligen Verlust von Formaldehyd.

Dem Marrubiastrol kommt daher Konstitution **1** zu, und es kann in Analogie zum Kolavenol<sup>3)</sup> als 12(R),16,18-Trihydroxy-5 $\beta$ -kolava-3,13-dien-15,17-disäure-15,16:17,18-dilacton benannt werden.

### Aldehydomarrubialacton (**7**)

Aldehydomarrubialacton (**7**) hat in seinen spektroskopischen Daten große Ähnlichkeit mit Marrubiastrol (**1**). Im IR-Spektrum zeigt sich aber gegenüber **1** das Fehlen der Hydroxyl- und eine zusätzliche Carbonyl-Funktion<sup>6)</sup>, die sich anhand von <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten (Abb. 3) als Aldehyd erweist<sup>7,13)</sup>. Die Konjugation mit einer der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton-Gruppierungen kann aber wegen des UV-Maximums bei 210 nm ( $\epsilon = 22450$ ) ausgeschlossen werden. Die Unterschiede im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind das Dublett des Aldehyd-H bei  $\delta = 9.95$  ( $J = 1$  Hz) sowie das Fehlen der Signale für das sekundäre Methyl und das 12-H bei  $\delta = 4.74$ . Außerdem zeigt das axiale Proton an C-18 neben der geminalen noch eine <sup>4</sup>J-,W“-Kopplung, die nur mit einem axialen H an C-6 möglich ist, für das aber eine „Sessel“-Konformation des Ringes B Bedingung ist<sup>7)</sup>. Diese sterische Anordnung sowie die Stellung der Substituenten am Ring B werden durch eine Eu(fod)<sub>3</sub>-Verschiebung der <sup>13</sup>C-Signale belegt<sup>14)</sup> (Abb. 4).

<sup>15)</sup> Vgl. H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, Holden Day, San Francisco 1967; G. Spiteller, *Massenspektroskopische Strukturanalyse organischer Verbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1966.

<sup>16)</sup> J. T. Pinhey, R. F. Simpson und I. L. Batey, *Aust. J. Chem.* **25**, 2621 (1972).

Die  $^{13}\text{C}$ -Resonanzfrequenzen von **7** lassen sich gemäß Abb. 3 zuordnen<sup>3)</sup>.

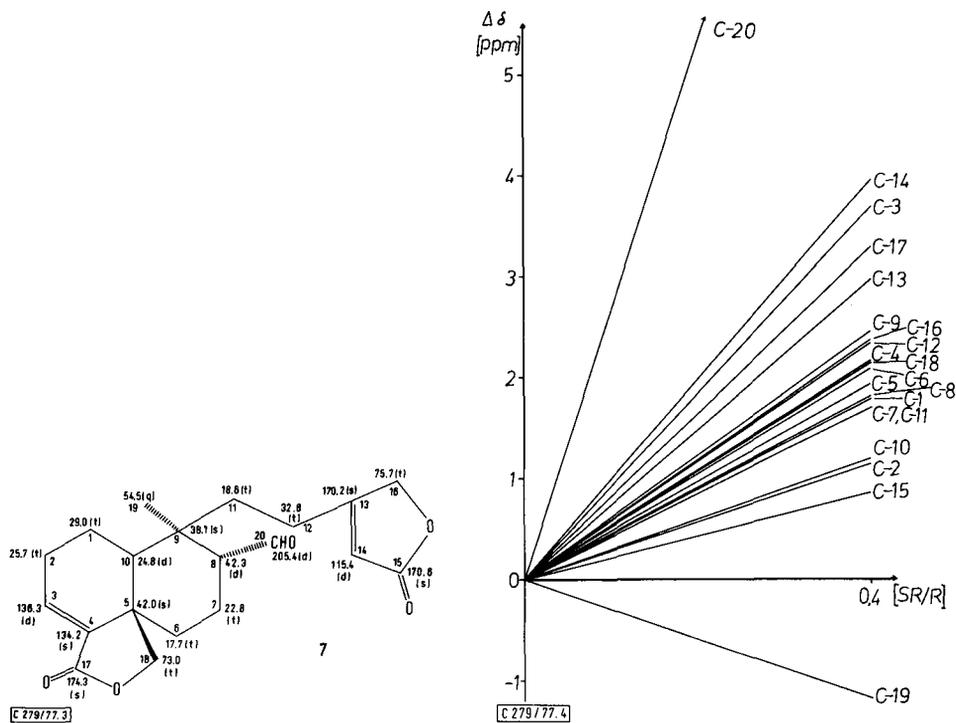


Abb. 3.  $^{13}\text{C}$ - $\delta$ -Werte von Aldehydomarrubialacton (**7**), TMS als innerer Standard bei 20 MHz in  $\text{CDCl}_3$

Abb. 4. Durch  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  induzierte Verschiebungen der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale von Aldehydomarrubialacton (**7**)

Das Massenspektrum<sup>15)</sup> von **7** zeigt als intensivste Fragmente den Molpeak  $m/e$  344 und – nach dem Verlust von  $\text{CH}_2\text{O}$  –  $m/e$  314. Außerdem treten Abspaltungen von  $\text{H}_2\text{O}$  (zu  $m/e$  326) und aus der Aldehyd-Gruppierung von CO und Keten (zu  $m/e$  316, 298 und 286 bzw. 302) auf. Die Seitenkette fragmentiert nur durch einfachen Bindungsbruch zwischen C-11 und C-12 (zu  $m/e$  247) und nur in untergeordnetem Maße.

Der endgültige Konstitutionsbeweis wird durch eine Oxidation des Marrubialactons<sup>1)</sup> zum Aldehyd geführt, der sich in allen Daten als identisch mit **7** erweist.

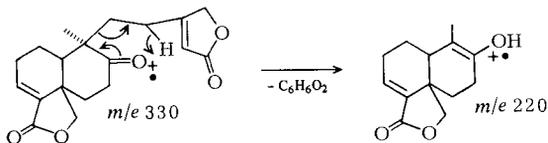
Der systematische Name<sup>3)</sup> von **7** ist: 20-Formyl-16,18-dihydroxy-5 $\beta$ -kolava-3,13-dien-15,17-disäure-15,16:17,18-dilacton.

### Desmethylmarrubiaketon (**8**)

Das Massenspektrum<sup>15)</sup> des Desmethylmarrubiaketons (**8**) zeigt am deutlichsten die Unterschiede zu **7**. Diese sind die kleinere Molmasse ( $M^+$ :  $m/e$  330,  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ ) und die andersartige Fragmentierung des 17,18-Lactons (Verlust von CHO:  $m/e$  220  $\rightarrow$  191),

die die inverse Konfiguration an C-5 beweist. Das häufigste Ion  $m/e$  220 (18.5% des Totalionenstroms) entsteht durch eine McLafferty-Umlagerung und die daraus resultierende Abspaltung der Seitenkette (Schema 2). Diese Umlagerung ist so begünstigt, daß sie sogar bei der FD-Massenspektroskopie eintritt.

Schema 2



Weiter unterscheidet sich **8** von **7** in den NMR-Spektren.

Bei den  $^1\text{H}$ -Resonanzen fallen das Fehlen des Aldehyd-Signals und die stärkere Entschirmung der C-18-Protonen auf ( $\delta = 4.22$  und  $5.17$  gegenüber  $3.80$  bzw.  $4.57$  bei **7**), die in der Konfigurationsumkehr am C-5 begründet ist<sup>7)</sup>.

Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum belegt ebenfalls das Fehlen eines C-Atoms und weist die Carbonyl-Gruppe als Keton aus. Neben der starken Verschiebung der  $\alpha$ -C-Atome zum Keton sind die Resonanzfrequenzen der Kohlenstoffe 1, 10 und 19, die bei **7** durch die Anisotropie des Aldehyd-Carbonyls entschirmt sind, deutlich unterschieden (Abb. 5)<sup>13)</sup>.

Um trotz der geringen Substanzmenge (120 mg aus 1.9 kg Droge) die Struktur von **8** eindeutig zu beweisen, wurde mit einem aus Methanol erhaltenen Einkristall eine Röntgen-Strukturanalyse durchgeführt<sup>4)</sup>; daraus ergab sich die Computer-Zeichnung von Abb. 6.

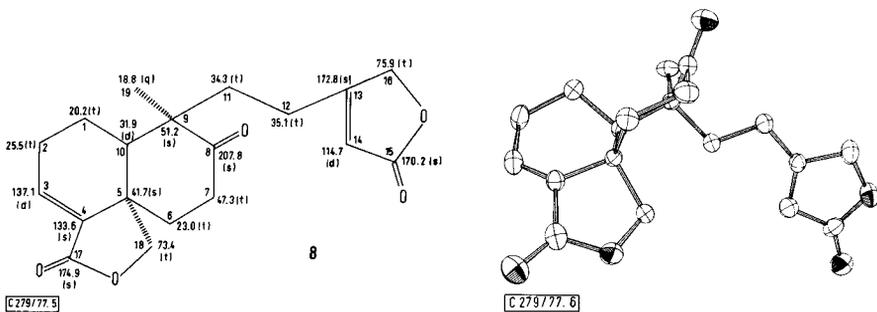


Abb. 5.  $^{13}\text{C}$ - $\delta$ -Werte von Desmethylnarrubiaketon (**8**), TMS als innerer Standard bei 20 MHz in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Abb. 6. Struktur von **8** (Der Ring B ist aus dieser Perspektive etwas schwer zu erkennen)

Desmethylnarrubiaketon hat daher die Konstitution **8** und kann systematisch<sup>3)</sup> als 16,18-Dihydroxy-8-oxo-8-desmethyln-5 $\alpha$ -kolava-3,13-dien-15,17-disäure-15,16:17,18-dilacton bezeichnet werden.

Wir danken Herrn Dr. M. Linscheid und Herrn Dr. H. Brzezinka, Organisch-Chemisches Institut der Universität Köln, für die Aufnahme der Massenspektren sowie Herrn Dr. A. Kirfel, Mineralogisch-Petrologisches Institut der Universität Bonn, für die Durchführung der Röntgen-Strukturanalyse. Das Landesamt für Forschung beim Ministerpräsidenten des Landes Nordrhein-Westfalen hat dankenswerterweise diese Arbeit finanziell unterstützt.

## Experimenteller Teil

UV-Spektren: Cary 17-Spektrophotometer, Fa. Varian. — CD-Spektren: Dichrograph III, Fa. Roussel-Jouan, Paris. — IR-Spektren: Infrared Spectrophotometer 720, Fa. Perkin-Elmer. — Massenspektren: CH 7 A (niederaufgelöste EI-MS; Substanzen 5 und 6), Fa. Varian-MAT; MAT 731 (hochaufgelöste EI- und FD-MS), Fa. Varian-MAT. —  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: CW: EM 390 (Substanzen 5 und 8), Fa. Varian; PFT: WH 90, Fa. Bruker-Physik. —  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: PFT: WP 80, Fa. Bruker-Physik. — Die Masseneinbestimmungen wurden nach dem „peak matching“-Verfahren mit PFK als Referenzsubstanz bei einer Auflösung von 10000 durchgeführt. — Die metastabilen Übergänge wurden aus den Signalen der metastabilen Ionen berechnet oder (für 1) nach der „Defokussierungs“-Methode gemessen. — Die Schmelzpunkte wurden an einem Kofler-Mikroheiztisch der Fa. Reichert bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Substanzen waren alle aus Aceton + Petrolether kristallisiert. — Zur Messung der optischen Drehwerte diente ein Perkin-Elmer Polarimeter 241. — Als stationäre Phasen für die präparative Chromatographie wurden folgende Kieselgel-Sorten verwandt: Säulenchromatographie: 0.063–0.1 mm, Fa. Woelm; Dickschicht-Chromatographie: PF<sub>254</sub>, Fa. Merck. — Die analytische Dünnschicht-Chromatographie und die Bestimmung der  $R_f$ -Werte wurden mit Hilfe von DC-Fertigfolien F 1500 LS 254 Kieselgel der Fa. Schleicher & Schüll durchgeführt. — Als Laufmittel dienten: I: Cyclohexan/Aceton (2:1), II: Methylenchlorid/Methanol (100:1). — Die Substanzen wurden durch Besprühen mit 30proz. Schwefelsäure und Erhitzen auf ca. 200°C für 3 bis 5 min sichtbar gemacht. — Die Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (Reinigung von 6) wurde an einem Knauer FR 30 HPLC-Gerät mit „reverse phase“ durchgeführt.

*Isolierung.* 1.9 kg luftgetrocknete Blüten und Blätter von *Leonurus marrubiastrum* L., die im August 1969 in Ungarn gesammelt worden waren, wurden in Petrolether (40–60°C) mit einem Ultra-Turax zerkleinert und nacheinander mit je 3 l Petrolether (40–60°C), Methylenchlorid, Aceton und Methanol in einer Soxhlet-Apparatur erschöpfend extrahiert. Es ergaben sich 120, 53, 66 und 150 g Sirup, von denen die Petrolether-Fraktion (120 g) anhand eines Dünnschicht-Chromatogramms ausschließlich aus unpolaren Bestandteilen wie Chlorophyll, Fetten, Wachsen etc. zu bestehen schien, und die deshalb nicht weiter aufgearbeitet wurde. Dünnschichtchromatographisch zeigten die drei anderen Extrakte zwar parallel zu der Polarität des Extraktionsmittels eine Zunahme von polareren Inhaltsstoffen wie Glycosiden und Zuckern, entsprachen sich aber in dem interessierenden Bereich mittlerer Polarität, weswegen sie vereinigt und zusammen weiter aufgearbeitet wurden. Dazu wurde das Gemisch (269 g) an 2 kg Kieselgel mit Methylenchlorid und einem portionsweise ansteigenden Methanol-Anteil fraktioniert:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	(6 l): 30.4 g
$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 0.3\% \text{CH}_3\text{OH}$	(6 l): 17.2 g
$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 1\% \text{CH}_3\text{OH}$	(4 l): 29.2 g
$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 2\% \text{CH}_3\text{OH}$	(5 l): 32.1 g
$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 5\% \text{CH}_3\text{OH}$	(4 l): 27.5 g
$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 10\% \text{CH}_3\text{OH}$	(2 l): 25.8 g
$\text{CH}_3\text{OH}$	(1 l): 97 g

Im dritten Eluat (29.2 g) konnten dünn-schichtchromatographisch mehrere Substanzen nachgewiesen werden, die nach dem Entwickeln mit 30proz. Schwefelsäure im langwelligen UV-Licht (360 nm) wie Marrubiogenin und Marrubialacton<sup>1)</sup> intensiv gelb leuchteten. Durch eine Säulenchromatographie an 3 kg Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan, Aceton und Methanol (800 + 100 + 1) ließ sich ein großer Teil der Begleitstoffe abtrennen. Die gesuchten Substanzen fanden sich in der fünften Fraktion (3.68 g) und wurden durch eine erneute Säulentrennung an 500 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid/Methanol-System (500:1) aufgetrennt.

Aus den Eluaten 3 (195 mg), 4 (310 mg) und 5 (390 mg), die in wenig Aceton gelöst und mit Petroläther (60–90°C) gesättigt wurden, ließen sich durch langsames Verdunsten des Acetons 120 mg Desmethylmarrubiaketon (**8**) (Prismen), 200 mg Aldehydomarrubialacton (**7**) (Nadeln) und 270 mg Marrubiastrol (**1**) (Nadeln) auskristallisieren.

Die Mutterlaugen wurden durch präparative Schicht-Chromatographie an Kieselgel mit Methylchlorid/Methanol (100:1) als Laufmittel gereinigt und ergaben weitere 20 mg **8**, 60 mg **7** und 50 mg **1**. Die  $R_F$ -Werte und somit die Reihenfolge der Substanzen bei der Chromatographie waren vom Laufmittel abhängig: **1**: 0.29 (I), 0.22 (II); **7**: 0.26 (I), 0.44 (II); **8**: 0.25 (I), 0.32 (II).

**Marrubiastrol (1)**: Insgesamt wurden 320 mg **1** isoliert.  $R_F$ -Werte: 0.29 (I), 0.22 (II). Schmp. 179–180°C,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-70^\circ$  ( $c = 0.35$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  = 212 nm ( $\epsilon = 19200$ ). – CD ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda = 250$  ( $\Delta\epsilon = +3.69$ ), 212 nm ( $\Delta\epsilon = -8.61$ ). – IR (KBr): 3470 (OH); 3105 (=C–H); 2995–2875 (C–H); 1795, 1760, 1715 (C=O); 1680, 1635  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). –  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz, PFT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86$  (1 H, mt,  $J = 7$  Hz, 10-H); 1.02 (3 H, d,  $J = 7.5$  Hz, 20-H); 1.04 (3 H, s, 19-H); 1.20–2.10 (9 H); 2.27 (2 H, m, 2-H); 2.86 (1 H, breit, OH, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar); 3.74 (1 H, d,  $J = 8$  Hz, 18a-H); 4.60 (1 H, d,  $J = 8$  Hz, 18e-H); 4.74 (1 H, m, 12-H); 4.86 (2 H, d,  $J = 2$  Hz, 16-H); 5.91 (1 H, q,  $J = 2$  Hz, 14-H); 6.81 (1 H, X-Teil von ABX,  $J_{\text{AX}+\text{BX}} = 7$  Hz, 3-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (20 MHz, PFT,  $[\text{D}_6]\text{DMSO} + 10\%$   $[\text{D}_6]$ -Aceton): s. Abb. 1. – EI-MS (MAT 731, 100 eV, QT: 250°C, PT: 180°C):  $m/e = 346$  (17.5%,  $\text{M}^+$ ;  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$ ,  $\Delta = 1.34$  ppm); 328 (9.9); 316 (11.3);  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$ ,  $\Delta = 0.06$  ppm); 313 (5.1); 219 (33.1); 218 (100);  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ ,  $\Delta = 2.04$  ppm); 203 (18.1); 201 (13.8); 200 (11.3); 189 (25.4); 188 (72.9); 173 (29.1); 160 (50.8); 148 (30.8); 145 (49.2); 137 (25.4); 119 (22); 114 (32.2); 105 (34.2); 91 (54.2); 79 (31.1); 77 (27.7). Metastabile Übergänge:  $m^* = 311 \triangleq m/e = 346 \rightarrow 328$ ;  $m^* = 189 \triangleq m/e = 218 \rightarrow 203$ ;  $m^* = 137 \triangleq m/e = 346 \rightarrow 218$ ;  $m^* = 162 \triangleq m/e = 218 \rightarrow 188$ ;  $m^* = 131.5 \triangleq m/e = 160 \rightarrow 145$ ;  $m^* = 112 \triangleq m/e = 316 \rightarrow 188$ . – FD-MS (MAT 731, 11 KV, QT: 80°C, Emitt.: 20 mA):  $m/e = 385$  (50.0%;  $\text{M} + \text{K}^+$ ); 369 (45.8;  $\text{M} + \text{Na}^+$ ); 347 (62.5;  $\text{M} + \text{H}^+$ ); 346 (100;  $\text{M}^+$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$  (346.5) Ber. C 69.32 H 7.58 Gef. C 69.65 H 7.60

**Marrubiastrol-acetat (2)**: 25 mg **1** wurden in 5 ml Pyridin mit 4 ml Acetanhydrid 15 h bei Raumtemp. stehengelassen<sup>17)</sup>. Nach der Zersetzung des restlichen Acetanhydrids mit Eiswasser wurde die Reaktionslösung mit verd. Salzsäure angesäuert (pH 3) und dreimal mit je 20 ml Methylchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verblieben 40 mg Reaktionsprodukte, die an 12 g Kieselgel mit Cyclohexan/Aceton (5:1) als Laufmittel chromatographiert wurden. Es ließen sich 24 mg (85.7%) **2** isolieren, die aus Aceton/Petroläther (60–90°C) als Nadeln kristallisierten.  $R_F$ -Werte: 0.34 (I), 0.45 (II). Schmp. 161–162°C,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-108.9^\circ$  ( $c = 0.45$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  = 210 nm ( $\epsilon = 18900$ ). – CD ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda = 251$  ( $\Delta\epsilon = +2.94$ ), 207.5 nm ( $\Delta\epsilon = -8.02$ ). – IR (KBr): 3110 (=C–H); 3000–2800 (C–H); 1830–1700 (C=O); 1680, 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). –  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz, PFT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.04$  (3 H, s, 19-H); 1.09 (3 H, d,  $J = 7.5$  Hz, 20-H); 1.27 (1 H, m, 10-H); 1.3–2.2 (9 H); 2.14 (3 H, s,  $\text{COCH}_3$ ); 2.34 (2 H, m, 2-H); 3.78 (1 H, d,  $J = 8$  Hz, 18a-H); 4.65 (1 H, d,  $J = 8$  Hz, 18e-H); 4.84 (2 H, d,  $J = 2$  Hz, 16-H); 5.76 (1 H, X-Teil von ABX,  $J_{\text{AX}+\text{BX}} = 11$  Hz, 12-H); 6.00 (1 H, q,  $J = 2$  Hz, 14-H); 6.90 (1 H, X-Teil von ABX,  $J_{\text{AX}+\text{BX}} = 7$  Hz, 3-H). – EI-MS (MAT 731, 100 eV, QT: 250°C, PT: 140°C):  $m/e = 388$  (74.7%,  $\text{M}^+$ ); 370 (6.4); 358 (5.5); 346 (9.9); 328 (12.0); 310 (9.3); 219 (62.7); 218 (100); 204 (10.7); 203 (12.0); 201 (11.3); 189 (14.0); 188 (28.0); 173 (18.7); 160 (18.7); 148 (17.3); 145 (22.7); 137 (18.7); 119 (18.7); 111 (18.7); 105 (29.3); 91 (42.7); 79 (25.3); 77 (21.3). Metastabile Übergänge:  $m^* = 353 \triangleq 388 \rightarrow 370$ ;  $m^* = 277.5 \triangleq m/e = 388 \rightarrow 328$ ;  $m^* = 248 \triangleq m/e = 358 \rightarrow 289$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$  (388.6) Ber. C 67.59 H 7.31 Gef. C 67.32 H 7.43

<sup>17)</sup> Organikum, 13. Aufl., S. 445, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1974.

*11,12-Dehydratomarrubiastrol* (**4**): 70 mg **1** wurden in 5 ml Pyridin mit 0.5 ml POCl<sub>3</sub> bei 0°C 10 min gerührt, das Reaktionsgemisch vorsichtig mit Eis zersetzt und fünfmal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert<sup>18</sup>). Es wurde eingengt und das Gemisch an einer 40-g-Kieselgel-Säule aufgetrennt (Laufmittel: Cyclohexan/Aceton/Methanol 500:100:1). Die zweite Fraktion enthielt 15 mg (22.6%) **4**, das aus Aceton/Petrolether (60–90°C) in feinen Nadelchen kristallisierte. *R<sub>F</sub>*-Werte: 0.37 (I), 0.44 (II). Schmp. 219–221°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : –30° (*c* = 0.38, in CHCl<sub>3</sub>).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  = 257 ( $\epsilon$  = 17900), 214 nm ( $\epsilon$  = 11750). – CD (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda$  = 345 ( $\Delta\epsilon$  = +0.047), 253 ( $\Delta\epsilon$  = +3.32), 213 nm ( $\Delta\epsilon$  = –8.45). – IR (KBr): 3120 (=C–H); 3000–2850 (C–H); 1770, 1740, 1715 (C=O); 1690, 1640, 1595 cm<sup>–1</sup> (C=C). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, PFT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.91 (1H, m, 10-H); 1.11 (3H, s, 19-H); 1.16 (3H, d, *J* = 7.5 Hz, 20-H); 1.3–2.6 (10H); 3.57 (1H, d, *J* = 8 Hz, 18a-H); 4.27 (1H, d, *J* = 2 Hz, 18e-H); 4.95 (2H, d, *J* = 2 Hz, 16-H); 5.94 (1H, q, *J* = 2 Hz, 14-H); 6.03 (1H, d, *J* = 17 Hz, 11-H); 6.50 (1H, d, *J* = 17 Hz, 12-H); 6.85 (1H, X-Teil von ABX, *J*<sub>AX+BX</sub> = 7 Hz, 3-H). – EI-MS (MAT 731, 100 eV, QT: 250°C, PT: 165°C): *m/e* = 328 (21.6%; M<sup>+</sup>; C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>,  $\Delta$  = 0.03 ppm); 310 (4.0); 298 (25.9; C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>,  $\Delta$  = 0.07 ppm); 231 (1.8; C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>,  $\Delta$  = 0.15 ppm); 204 (64.7; C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>,  $\Delta$  = 1.1 ppm); 174 (21.6); 163 (18.1); 159 (14.7); 148 (24.1); 145 (12.9); 125 (41.4; C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>); 119 (14.7); 105 (21.6); 91 (30.2); 43 (100). Metastabile Übergänge: *m*\* = 293  $\cong$  *m/e* = 328  $\rightarrow$  310; *m*\* = 127  $\cong$  *m/e* = 328  $\rightarrow$  204; *m*\* = 107.5  $\cong$  *m/e* = 204  $\rightarrow$  148; *m*\* = 47.5  $\cong$  *m/e* = 328  $\rightarrow$  125.

(*R*)- und (*S*)-Marrubiastrolchlorid (**3a** und **3b**)

Die Umsetzung von **1** mit POCl<sub>3</sub> zur Wasserabspaltung lieferte gleichzeitig die beiden diastereomeren Chloride **3a** und **3b** in einer Ausbeute von 25 mg (37.7%)<sup>19</sup>, die durch präparative Schicht-Chromatographie an Kieselgel mit CCl<sub>4</sub>/Essigester (2:1) als Laufmittel getrennt wurden.

(*R*)-Marrubiastrolchlorid (**3a**): 17 mg (25.6%), feine Nadeln aus Aceton/Petrolether (60–90°C). *R<sub>F</sub>*-Werte: 0.39 (I), 0.49 (II). Schmp. 157–160°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : –76.5° (*c* = 0.43 in CHCl<sub>3</sub>).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  = 212 nm ( $\epsilon$  = 17750). – CD (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda$  = 365 ( $\Delta\epsilon$  = –0.1); 251.5 ( $\Delta\epsilon$  = +2.67), 212 nm ( $\Delta\epsilon$  = –5.81). – IR (KBr): 3110 (=C–H); 3010–2870 (C–H); 1785 bis 1735 (C=O); 1685, 1640 cm<sup>–1</sup> (C=C). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, PFT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.89 (1H, m, 10-H); 1.02 (3H, s, 19-H); 1.08 (3H, d, *J* = 7.5 Hz, 20-H); 1.2–2.2 (9H); 2.32 (2H, m, 2-H); 3.74 (1H, d, *J* = 8 Hz, 18a-H); 4.58 (1H, d, *J* = 8 Hz, 18e-H); 4.82 (1H, X-Teil von ABX, *J*<sub>AX+BX</sub> = 11 Hz, 12-H); 4.94 (2H, d, *J* = 2 Hz, 16-H); 6.02 (1H, q, *J* = 2 Hz, 14-H); 6.85 (1H, X-Teil von ABX, *J*<sub>AX+BX</sub> = 7 Hz, 3-H). – EI-MS (MAT 731, 100 eV, QT: 250°C, PT: 170°C): *m/e* = 366 (6.5%; M<sup>+</sup>); 364 (19.6; M<sup>+</sup>; C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>4</sub>,  $\Delta$  = 0.24 ppm); 346 (12.2); 329 (5.6); 311 (11.2); 299 (100; C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>,  $\Delta$  = 0.3 ppm); 233 (11.1); 219 (59.8; C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>,  $\Delta$  = 1.4 ppm); 204 (1.8; C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>,  $\Delta$  = 1.25 ppm); 201 (18.7); 191 (14.0); 189 (18.7); 173 (25.2); 161 (20.6); 145 (35.0); 133 (30.8); 119 (37.4); 111 (30.8); 105 (54.2); 91 (88.8). Metastabile Übergänge: *m*\* = 329  $\cong$  *m/e* = 364  $\rightarrow$  346; *m*\* = 294  $\cong$  *m/e* = 329  $\rightarrow$  311; *m*\* = 267  $\cong$  *m/e* = 334  $\rightarrow$  299; *m*\* = 185  $\cong$  *m/e* = 219  $\rightarrow$  201.

(*S*)-Marrubiastrolchlorid (**3b**): Die Auftrennung des Diastereomeren-Gemisches durch präparative Schicht-Chromatographie (s. o.) lieferte außerdem 8 mg (12.1%) **3b** als prismatische Kristalle (aus Aceton/Petrolether (60–90°C)). *R<sub>F</sub>*-Werte: 0.41 (I), 0.60 (II). Schmp. 177–179°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : –24.4° (*c* = 0.7 in CHCl<sub>3</sub>).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  = 212 nm ( $\epsilon$  = 16900). – CD (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda$  = 366.5 ( $\Delta\epsilon$  = –0.078), 256 ( $\Delta\epsilon$  = +1.55), 211 nm ( $\Delta\epsilon$  = –4.84). – IR (KBr): 3010–2870 (C–H); 1785–1705 (C=O); 1680, 1625 cm<sup>–1</sup> (C=C). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, PFT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.89 (1H, m, 10-H); 1.06 (3H, s, 19-H); 1.09 (3H, d, *J* = 7.5 Hz, 20-H); 1.3–2.2 (7H); 2.02 (2H, d, *J* = 6 Hz, 11-H); 2.35 (2H, m, 2-H); 3.96 (1H, d, *J* = 8 Hz, 18a-H); 4.54 (1H, d, *J* = 8 Hz, 18e-H); 4.84 (1H, t, *J* = 6 Hz, 12-H); 4.95 (2H, d, *J* = 2 Hz, 16-H); 6.06 (1H, q, *J* = 2 Hz, 14-H); 6.86 (1H, X-Teil von ABX,

<sup>18</sup>) G. Rosenkranz, O. Mancera und F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc. **76**, 2229 (1954).

<sup>19</sup>) Vgl. Lit.<sup>17</sup>, S. 23f.

$J_{AX+BX} = 7$  Hz, 3-H). – EI-MS (MAT 731, 100 eV, QT: 250°C, PT: 185°C):  $m/e = 366$  (5.6%,  $M^+$ ); 364 (18.3;  $M^+$ ;  $C_{20}H_{25}ClO_4$ ,  $\Delta = 0.74$  ppm); 348 (5.6); 346 (16.9); 311 (16.9); 299 (50.7;  $C_{19}H_{23}O_3$ ,  $\Delta = 0.56$  ppm); 219 (40.8;  $C_{14}H_{19}O_2$ ,  $\Delta = 1.58$  ppm); 215 (19.7); 204 (1.8;  $C_{13}H_{16}O_2$ ,  $\Delta = 0.96$  ppm); 201 (18.3); 191 (14.1); 189 (15.5); 173 (23.9); 161 (21.1); 149 (25.4); 145 (39.4); 119 (42.3); 111 (32.4); 105 (60.6); 91 (100). Metastabile Übergänge:  $m^* = 329 \cong m/e = 364 \rightarrow 346$ ;  $m^* = 295.5 \cong m/e = 364 \rightarrow 328$ .

12-Oxomarrubiastrol (5): 130 mg **1** wurden in 5 ml absol. Methylenchlorid mit 170 mg Pyridiniumchlorochromat bei Raumtemp. 3 h gerührt und nach Zusatz von 5 ml Ether über Nacht stehen gelassen<sup>20</sup>). Nach dem Abziehen der Lösungsmittel wurde das Gemisch in Aceton suspendiert und über wenig Kieselgel mit Aceton filtriert, um die entstandenen  $Cr^{III}$ -Salze abzutrennen. Es ergaben sich 240 mg Rohprodukte und nach einer Säulen-Chromatographie an 25 g Kieselgel mit dem Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol (300:1) 105 mg (81.2%) **5**, das aus Aceton/Petrolether (60–90°C) als grobe Nadeln kristallisierte.  $R_F$ -Werte: 0.38 (I), 0.56 (II). Schmp. 174–177°C,  $[\alpha]_D^{20} = -27.5^\circ$  ( $c = 0.24$ , in  $CHCl_3$ ).

UV ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max} = 221$  ( $\epsilon = 18200$ ), 211 nm (Schulter) ( $\epsilon = 14050$ ). – IR (KBr): 3100 (=C–H); 3020–2850 (C–H); 1780–1720 (C=O); 1690 (C=O, Keton); 1690, 1630  $cm^{-1}$  (C=C). –  $^1H$ -NMR (90 MHz, CW,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0.92$  (1H, m, 10-H); 1.11 (3H, s, 19-H); 1.12 (3H, d,  $J = 7.5$  Hz, 20-H); 1.3–2.2 (7H); 2.38 (2H, m, 2-H); 2.76 (2H, innere Linien von q,  $\Delta = 1$  Hz, 11-H); 4.01 (1H, d,  $J = 8$  Hz, 18a-H); 4.60 (1H, d,  $J = 8$  Hz, 18e-H); 5.04 (2H, d,  $J = 2$  Hz, 16-H); 6.59 (1H, t,  $J = 2$  Hz, 14-H); 6.91 (1H, X-Teil von ABX,  $J_{AX+BX} = 7$  Hz, 3-H). –  $^{13}C$ -NMR (20 MHz, PFT,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 17.6$  (q, C-20); 21.7 (t, C-6); 22.5 (q, C-19); 24.8 (t, C-7); 25.1 (t, C-1); 26.9 (t, C-2); 34.1 (d, C-10); 40.3 (s, C-9); 43.3 (s, C-5); 45.9 (d, C-8); 50.9 (t, C-11); 71.6 (t, C-18); 76.7 (t, C-16); 125.4 (d, C-14); 135.3 (s, C-4); 137.0 (d, C-3); 162.1 (s, C-13); 171.3 (s, C-17); 173.2 (s, C-15); 197.6 (s, C-12). – EI-MS (CH 7 A, 100 eV, QT: 250°C, PT: 170°C):  $m/e = 344$  (1.7%;  $M^+$ ); 326 (1.8); 314 (2.5); 219 (84.8); 218 (100); 203 (18.8); 201 (11.6); 189 (23.2); 188 (83.9); 173 (25.0); 160 (60.7); 148 (27.7); 145 (57.1); 137 (15.2); 91 (31.0). Metastabile Übergänge:  $m^* = 309 \cong m/e = 344 \rightarrow 326$ ;  $m^* = 281 \cong m/e = 316 \rightarrow 298$ ;  $m^* = 184.5 \cong m/e = 219 \rightarrow 201$ ;  $m^* = 138 \cong m/e = 344 \rightarrow 218$ ;  $m^* = 131.5 \cong m/e = 160 \rightarrow 145$ ;  $m^* = 100.5 \cong m/e = 298 \rightarrow 173$ .

$C_{20}H_{24}O_5$  (344.4) Ber. C 69.74 H 7.04 Gef. C 69.99 H 7.04

1,2-Dehydro-12-oxomarrubiastrol (6): 10 mg **5** wurden in 2 ml absol.  $CCl_4$  und 0.5 ml absol.  $CH_2Cl_2$  gelöst, bei 0°C mit ca. 0.1 ml Brom 30 min gerührt und dann zur Entfernung von HBr viermal mit  $CCl_4$  im Rotationsverdampfer ohne Heizung abgezogen<sup>21</sup>). Danach zeigte ein dünn-schichtchromatographischer Test eine etwa 70proz. Umsetzung an. Nach einer Trennung mittels präparativer Schicht-Chromatographie erhielt man 3 mg (30.2%) wenig verunreinigtes **6**, das noch durch Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie gereinigt wurde (stationäre Phase: Lichrosorb RP 8; flüssige Phase: Methanol/Wasser (6:4); Flußrate 400 bei einer Säulenlänge von 30 cm und einem Durchmesser von 1 cm; UV-Detektor bei 220 nm Wellenlänge).  $R_F$ -Werte: 0.39 (I), 0.59 (II).  $[\alpha]_D^{20} = -22.3^\circ$  ( $c = 0.15$ , in  $CHCl_3$ ).

UV ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max} = 287$  ( $\epsilon = 11200$ ), 221 nm ( $\epsilon = 17200$ ). – IR (KBr): 3110 (=C–H); 3010–2820 (C–H); 1785–1710, 1680 (C=O); 1680, 1610, 1595  $cm^{-1}$  (C=C). –  $^1H$ -NMR (90 MHz, PFT,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0.95$  (3H, s, 19-H); 1.03 (3H, d,  $J = 7.5$  Hz, 20-H); 1.40–1.85 (5H); 1.95 (1H, dd,  $J_{10,1} = 3$  Hz,  $J_{10,2} = 1$  Hz, 10-H); 2.73 (2H, s, 11-H); 3.96 (1H, d,  $J = 8$  Hz, 18a-H); 4.61 (1H, d,  $J = 8$  Hz, 18e-H); 4.95 (2H, d,  $J = 2$  Hz, 16-H); 5.89 (1H, dd,  $J_{1,2} = 9$  Hz,  $J_{1,10} = 3$  Hz,

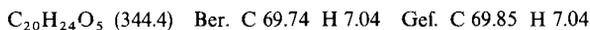
<sup>20</sup> E. J. Corey und J. W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2647.

<sup>21</sup> H. U. Plenio, Dissertation, Univ. Bonn 1973.

1-H); 6.21 (1H, dd,  $J_{2,1} = 9$  Hz,  $J_{2,3} = 5$  Hz, 2-H); 6.58 (1H, t,  $J = 2$  Hz, 14-H); 6.95 (1H, d,  $J = 5$  Hz, 3-H). — EI-MS (CH 7 A, 100 eV, QT: 250°C, PT: 150°C):  $m/e = 342$  (9.3%,  $M^+$ ); 324 (11.6); 312 (4.0); 296 (30.4); 295 (18.6); 265 (10.4); 218 (30.4); 217 (32.1); 216 (87.5); 215 (48.2); 200 (11.3); 188 (18.9); 187 (57.1); 186 (100); 185 (91.1); 173 (31.3); 158 (57.1); 145 (39.3); 143 (37.5); 126 (79.5); 117 (40.2); 111 (32.1); 105 (35.7); 91 (64.3).

*Aldehydomarrubialacton* (7): Insgesamt wurden 260 mg 7 isoliert und aus Aceton/Petrolether als Prismen kristallisiert.  $R_F$ -Werte: 0.26 (I), 0.44 (II). Schmp. 176–178°C,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-31.4^\circ$  ( $c = 0.5$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}} = 210$  nm ( $\epsilon = 22450$ ). — CD ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda = 309.5$  ( $\Delta\epsilon = +0.91$ ), 251 ( $\Delta\epsilon = +2.63$ ), 212 ( $\Delta\epsilon = -5.28$ ), 201 nm ( $\Delta\epsilon = -8.52$ ). — IR (KBr): 3110 (=C—H); 2970–2880, 2770 (C—H); 1775–1705 (C=O); 1680, 1630  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). —  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz, PFT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.15$  (1H, X-Teil von ABX,  $J_{\text{AX}+\text{BX}} = 6$  Hz, 10-H); 1.33 (3H, s, 19-H); 1.4–2.0 (8H); 2.2–2.7 (5H); 3.80 (1H, dd,  $^2J = 8$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 18a-H); 4.57 (1H, d,  $J = 8$  Hz, 18e-H); 4.76 (2H, d,  $J = 2$  Hz, 16-H); 5.88 (1H, quint,  $J = 2$  Hz, 14-H); 6.87 (1H, X-Teil von ABX,  $J_{\text{AX}+\text{BX}} = 7.5$  Hz, 3-H); 9.95 (1H, d,  $J = 1$  Hz, 20-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  (20 MHz, PFT,  $\text{CDCl}_3$ ): s. Abb. 3. — EI-MS (MAT 731, 100 eV, QT: 250°C, PT: 175°C):  $m/e = 344$  (61.9%;  $M^+$ ;  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ ,  $\Delta = 1.9$  ppm); 326 (23.7); 316 (21.4); 314 (74.2); 302 (14.4);  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ ,  $\Delta = 1.3$  ppm); 298 (17.5); 286 (10.3); 247 (12.4);  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ,  $\Delta = 0.35$  ppm); 220 (12.4); 205 (13.4); 201 (10.3); 187 (10.3); 175 (12.4); 173 (11.3); 161 (14.4); 145 (17.5); 119 (21.6); 111 (34.0); 105 (28.0); 98 (39.2); 91 (47.4); 43 (100). Metastabile Übergänge:  $m^* = 309 \cong m/e = 344 \rightarrow 326$ .



*Marrubialacton-aldehyd*: 70 mg Marrubialacton<sup>11</sup> wurden mit 65 mg Pyridinium-chlorochromat in 4 ml absol. Methylenchlorid 1 h bei Raumtemp. gerührt, mit 5 ml Ether versetzt und über Nacht stehengelassen<sup>20</sup>. Die Lösungsmittel wurden abgezogen, der Rückstand in Aceton über eine kleine Kieselgel-Säule filtriert. Die verbliebenen 120 mg Reaktionsgemisch wurden über eine 12-g-Kieselgel-Säule mit Cyclohexan/Aceton/Methanol (500:100:1) als Laufmittel chromatographiert. Es wurden 54 mg (77.6%) Marrubialacton-aldehyd erhalten, die aus Aceton/Petrolether (60–90°C) als Prismen kristallisierten.  $R_F$ -Werte: 0.26 (I), 0.44 (II). Schmp. 177–178°C,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-31.6^\circ$  ( $c = 0.45$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}} = 210$  nm ( $\epsilon = 22450$ ). — CD ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda = 309.5$  ( $\Delta\epsilon = +0.89$ ), 251 ( $\Delta\epsilon = +2.55$ ), 212 ( $\Delta\epsilon = -5.25$ ), 201 nm ( $\Delta\epsilon = -8.50$ ). — IR (KBr) und  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz, PFT,  $\text{CDCl}_3$ ): Identisch mit denen von Aldehydomarrubialacton (7). — EI-MS (CH 7 A, 100 eV, QT: 250°C, PT: 170°C):  $m/e = 344$  (35.6%;  $M^+$ ); 326 (38.9); 314 (55.3); 302 (7.9); 298 (37.8); 286 (7.4); 247 (6.5); 220 (10.3); 205 (8.2); 201 (8.2); 187 (9.1); 175 (9.5); 145 (27.8); 119 (33.4); 111 (52.7); 105 (72.1); 98 (68.5); 91 (100). Metastabile Übergänge:  $m^* = 309 \cong m/e = 344 \rightarrow 326$ ;  $m^* = 283 \cong m/e = 314 \rightarrow 298$ .

*Desmethyilmarrubiaketon* (8): Insgesamt wurden 140 mg 8 als feine Nadelchen (aus Aceton/Petrolether (60–90°C)) gewonnen.  $R_F$ -Werte: 0.25 (I), 0.32 (II). Schmp. 262–263°C,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-129.5^\circ$  ( $c = 0.15$ , in  $\text{CHCl}_3$ ).

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}} = 211$  nm ( $\epsilon = 23100$ ). — CD ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda = 315$  ( $\Delta\epsilon = -1.09$ ), 302.5 ( $\Delta\epsilon = -1.97$ ), 295.5 ( $\Delta\epsilon = -1.99$ ), 249 ( $\Delta\epsilon = +2.65$ ), 204 nm ( $\Delta\epsilon = -11.61$ ). — IR (KBr): 3130 (=C—H); 3000–2830 (C—H); 1780–1735 (C=O); 1685, 1635  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). —  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz, CW,  $[\text{D}_5]\text{Pyridin} + 10\% \text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.12$  (3H, s, 19-H); 1.25 (1H, m, 10-H); 1.5–2.5 (12H); 4.22 (1H, dd,  $^2J = 8$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 18a-H); 4.78 (2H, d,  $J = 2$  Hz, 16-H); 5.17 (1H, d,  $J = 8$  Hz, 18e-H); 6.03 (1H, quint,  $J = 2$  Hz, 14-H); 6.85 (1H, X-Teil von ABX,  $J_{\text{AX}+\text{BX}} = 7.5$  Hz,

3-H). —  $^{13}\text{C}$ -NMR (20 MHz, PFT,  $[\text{D}_6]$ DMSO): s. Abb. 5. — EI-MS (MAT 731, 100 eV, QT: 250°C, PT: 150°C):  $m/e = 330$  (7.7%;  $\text{M}^+$ ;  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ ,  $\Delta = 0.26$  ppm); 312 (3.0); 220 (100;  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ,  $\Delta = 1.09$  ppm); 191 (19.4); 173 (5.1); 137 (8.7); 111 (15.6); 105 (7.7); 98 (13.7); 91 (14.0). Metastabile Übergänge:  $m^* = 295 \cong m/e = 330 \rightarrow 312$ ;  $m^* = 277 \cong m/e = 312 \rightarrow 294$ ;  $m^* = 185.5 \cong m/e = 220 \rightarrow 202$ ;  $m^* = 166 \cong m/e = 220 \rightarrow 191$ ;  $m^* = 146.7 \cong m/e = 330 \rightarrow 220$ . — FD-MS (MAT 731, 11 KV, QT: 80°C, Emitt.: 18 mA):  $m/e = 369$  (12.5%;  $\text{M} + \text{K}^+$ ); 353 (10.8;  $\text{M} + \text{Na}^+$ ); 331 (76.7;  $\text{M} + \text{H}^+$ ); 330 (100;  $\text{M}^+$ ); 221 (10.5); 220 (28.3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (330.4) Ber. C 69.06 H 6.73 Gef. C 69.31 H 6.70

[279/77]