

## EIN NEUES CLERODAN-DERIVAT SOWIE WEITERE INHALTSSTOFFE AUS DER GATTUNG *MACOWANIA*\*

FERDINAND BOHLMANN und CHRISTA ZDERO

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

(Received 20 April 1977)

**Key Word Index**—*Macowania corymbosa*; *M. glandulosa*; *M. hamata*; Compositae; Inuleae; new benzofurans; new cis-clerodane derivative; new thymol derivative.

**Abstract**—The roots of *M. corymbosa* afford three new benzofuran derivatives very closely related to leysseralangelicate isolated from the related genus *Leyssera*. The aerial parts of *M. glandulosa* contain, besides labdanolic acid, a new cis-clerodane derivative, its structure being elucidated by spectroscopic methods and by chemical reactions. The roots of a further *Macowania* species closely related to *M. hamata* afford a new ester related to *m*-thymol.

Vertreter der südafrikanischen Gattung *Macowania* (Tribus Inuleae) sind bisher noch nicht untersucht worden. Die Wurzeln von *M. corymbosa* M. D. Henderson enthalten keine Acetylenverbindungen. Dagegen isoliert man neben Dammadienylacetat (1) ein Gemisch verschiedener Ester, die sehr schwer trennbar sind. Man erhält schließlich drei Verbindungen, die sich offenbar alle vom gleichen Grundgerüst ableiten. Die unpolarste Substanz mit der Summenformel  $C_{23}H_{26}O_6$  zeigt im  $^1H$ -NMR-Spektrum, daß ein Aldehyd vorliegt, der zwei Angelicaesterreste besitzt. Entkopplungsexperimente führen zu der Konstitution 2. Bei den beiden übrigen Verbindungen handelt es sich ebenfalls um Aldehyde, die offenbar *cis*, *trans*-Isomere sind. In beiden Fällen zeigt das NMR-Spektrum, daß ein Angelicaesterrest gegenüber 2 durch eine Acetoxygruppe ersetzt ist, die aufgrund der Lage des entsprechenden Signals an C-3 stehen muß. Auch die Massenspektren bestätigen diese Annahme. Während Esterreste an C-3 als Säure eliminiert werden, erfolgt an C-8 die Abspaltung eines Acyloxy-Radikals unter Ausbildung eines Benzyl-Kations. Somit kommen den beiden Naturstoffen die Konstitutionen 3 und 4 zu. Wie in analogen Fällen ist die Kopplung bei *cis*-ständigen Resten an C-2 und C-3 deutlich größer, so daß auch die Konfiguration klar ist (s. Tabelle 1). Den Grundkörper dieser Ester haben wir aus *Leyssera gnaphaloides* L. isoliert [1]. Es handelt sich also bei 2 um  $3\alpha$ -Angelyoxyleysseralangelicat und bei 3 bzw. 4 entsprechend um  $3\alpha$ -Acetoxy- bzw.  $3\beta$ -Acetoxyleysseralangelicat.

Die oberirdischen Teile enthalten in relativ hoher Konzentration ein Gemisch von zwei isomeren Sesquiterpensäuren. Erst nach Veresterung mit Diazomethan lassen sich die erhaltenen Methylester an Silbernitrat-imprägnierten Kieselgelplatten trennen. Es hand-

Tabelle 1.  $^1H$ -NMR-Daten von 2-4 ( $CDCl_3$ , 270 MHz,  $\delta$ -Werte in ppm, TMS als innerer Standard)

	2	3	4
2-H	d 5.47	dt 5.43	d(br) 5.50
3-H	d 6.47	d 6.40	d 6.09
4-H	d 7.58	d 7.50	d 7.43
6-H	dd 7.35	dd 7.35	dd 7.34
7-H	d 6.93	d 6.93	d 6.92
8-H	q 5.93	q 5.91	q 5.91
9-H	d 1.54	d 1.54	d 1.53
11-H	d(br) 6.76	d(br) 6.75	d(br) 6.43
11'-H	d(br) 6.34	d(br) 6.35	d(br) 6.15
12-H	s 9.64	s 9.64	s 9.67
3 <sub>1</sub> -H	qq 6.03	—	—
4 <sub>1</sub> -H	dq 1.88	—	—
5 <sub>1</sub> -H	dq 1.70	—	—
3 <sub>2</sub> -H	qq 6.06	qq 6.05	qq 6.05
4 <sub>2</sub> -H	dq 2.07	dq 2.07	dq 2.07
5 <sub>2</sub> -H	dq 1.90	dq 1.90	dq 1.90
OAc	—	s 1.91	s 2.13

$J$  (Hz) 2, 3-cis = 6; 2, 3-trans = 2.5; 4, 6 = 1.8; 6, 7 = 8; 8, 9 = 6.5; 3<sub>1</sub>, 4<sub>1</sub> = 3<sub>2</sub>, 4<sub>2</sub> = 7; 3<sub>1</sub>, 5<sub>1</sub> = 3<sub>2</sub>, 5<sub>2</sub> = 4<sub>1</sub>, 5<sub>1</sub> = 4<sub>2</sub>, 5<sub>2</sub> = 1.

elt sich um Costussäure (5) [2] und die schon aus *Inula viscosa* isolierte Säure 7 [3].

Die oberirdischen Teile von *M. glandulosa* N. E. Br. ergeben in relativ hoher Konzentration zwei Diterpensäuren. Die weniger polare Verbindung mit der Summenformel  $C_{20}H_{34}O_2$  gibt entsprechend mit Diazomethan einen Methylester, dessen  $^1H$ -NMR-Spektrum zwei Methyldoublets, zwei Methylsingulets und ein Signal für eine olefinische Methylgruppe erkennen läßt. Außerdem beobachtet man ein Signal für einen olefinischen Wasserstoff sowie zwei Doppeldoublets mit geminaler Kopplung (s. Tabelle 2). Darans kam man den Schluß richten, daß ein bicyclisches Diterpen vom Clerodan-Typ vorliegt. Um zu entscheiden, ob die Doppelbindung 3, 4-

\* 113. Mitt. aus der Serie 'Natürlich vorkommende Terpen-Derivate'. 112. Mitt. Bohlmann, F. und Le Van, N. (1977) *Phytochemistry* MS 968.

Tabelle 2.  $^1\text{H}$ -NMR-Daten für 10–12 ( $\delta$ -Werte, 270 MHz, TMS als innerer Standard,  $\text{CDCl}_3$ )

	10	$\Delta \dagger$	11	12	$\Delta$
1-H	—	—	dd 5.60	—	—
2-H	m 1.95	—	dd 5.89	—	—
3-H	s(br) 5.34	—	d(br) 5.54	d(br) 2.99	—
10-H	—	—	d 1.83	—	—
14-H	dd 2.36	0.49	dd 2.33	dd 2.36	—
14'-H	dd 2.14	0.48	dd 2.11	dd 2.11	—
16-H	d 0.96	0.19	d 0.95	d 0.94	0.35
17-H	d 0.85	0.01	d 0.92	d 0.80	0.27
18-H	s 1.14	0.01	s 1.27	s 1.17	1.01
19-H	dt 1.64	0.0	s(br) 1.78	s 1.25	1.40
20-H	s 0.99	0.02	s 0.93	s 0.87	0.39
OMe	s 3.68	0.47	s 3.67	s 3.68	0.74

$J(\text{Hz})$ : 2, 19 = 3; 19 = 1; 8, 17 = 7; 13, 14 = 6; 13, 14 = 8; 13, 16 = 7; 14, 14' = 15; 11: 1, 2 = 10; 1, 10 = 6; 2, 3 = 5; 12: 2 $\beta$ , 3 = 5.  $\dagger \Delta$ -Werte nach Zusatz von ca 0.1 äquivalenten Eu(fod)<sub>3</sub>.

oder 7, 8-ständig ist, haben wir den Ester mit *N*-Bromsuccinimid erhitzt. Dabei erhält man eine Dehydroverbindung, deren  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum klar erkennen läßt, daß ein 1,3-Dien vorliegt. Somit spricht alles für eine Säure mit der Konstitution 9. Die für 1-H beobachtete Kopplung mit 10-H ( $J = 6$  Hz) führt zu dem Schluß, daß bei Ringen *cis*-ver-knüpf sein dürften. Dreiding-Modelle zeigen, daß bei einer *trans*-Verknüpfung der Winkel für 1-H, 10-H ca 90° beträgt, so daß hier nur eine sehr kleine Kopplung zu erwarten wäre. Für eine *cis*-Verknüpfung kommen jedoch formal zwei Konformationen in Betracht. Die beobachtete Kopplung 1, 10-H läßt aber nur eine zu, die nur dadurch energetisch günstiger sein kann, daß die Seitenkette an C-9 sich äquatorial einstellt, was nur bei  $\alpha$ -ständigem Rest möglich ist. In gleicher Weise sprechen auch beim Epoxid von 9 die beobachteten Verschiebungen nach Zusatz von Eu(fod)<sub>3</sub> für eine *cis*-Ringverknüpfung, da die Signale der Methylgruppen an C-4 und C-5 beide relativ stark verschoben werden. Daraus folgt weiterhin, daß 9 nur von der  $\alpha$ -Seite epoxidiert wird, was wiederum nur verständlich ist, wenn ein *cis*-Clerodan-Derivat vorliegt.

Auch das  $^{13}\text{C}$ -Spektrum von 10 ist mit der angenommenen Konstitution gut vereinbar. Die Zuordnungen sind weitgehend durch selektive Entkopplung gesichert worden. Die Lage für C-17 spricht für eine äquatoriale Methylgruppe. Damit wäre auch die Konfiguration an C-8 weitgehend gesichert. Auch 10 liegt offenbar nur in einer Konformation vor, die wie bei 11 durch die Seitenkette

Tabelle 3.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale von 10 und 14 ( $\delta$ -Werte, TMS als innerer Standard,  $\text{CDCl}_3$ )

	10	14	10	14
C-1	t 20.0	t 39.1	C-11	t 27.7
C-2	t 32.2	t 18.5	C-12	t 34.7
C-3	d 122.5	t 41.4	C-13	d 31.4
C-4	s 142.1	s 33.0	C-14	t 41.8
C-5	s 38.7 <sup>+</sup>	d 56.2	C-15	s 173.8
C-6	t 25.9	t 20.5	C-16	q 20.0
C-7	t 27.3	t 44.3	C-17	q 15.4
C-8	d 37.5	s 74.0	C-18	q 30.3
C-9	s 38.6 <sup>+</sup>	d 62.2	C-19	q 19.3
C-10	d 44.7	s 38.9	C-20	q 26.4
OMe	q 51.3	q 51.3		q 15.5

Tabelle 4.  $^1\text{H}$ -NMR-Signale von 17 und 18 ( $\delta$ -Werte, 270 MHz, TMS als innerer Standard,  $\text{CDCl}_3$ )

	17	18
5-H	d 6.27	d 6.55
6-H	d 7.57	d 7.72
8-H	qq 3.55	qq 3.32
9, 10-H	d 1.35	d 1.31
OMe	s 3.88	s 3.93
OH	s 11.34	s 11.36
OR	s(br) 5.99	s 2.33

$J(\text{Hz})$ : 5, 6 = 8; 8, 9(10) = 7.

an C-9 in äquatorialer Stellung begünstigt wird. Es spricht vieles dafür, daß 9, wenn man von den funktionellen Gruppen absieht, der Antipode des Cistodiols [4] ist. Entsprechend beobachtet man für 10 eine negative Drehung, die bei 11 wie beim Dien aus Cistodiol sehr verstärkt wird. Auch beim Cistodiol wird das entsprechende Epoxid erhalten [4].

Neben 9 enthalten die oberirdischen Teile als Hauptinhaltstoff Labdanolsäure (13) [5]. (s.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum, Tabelle 3). Das gemeinsame Vorkommen eines Clerodan- und eines Labdan-Derivates läßt vermuten, daß 13 in der Pflanze etwa nach dem unten angegebenen Schema durch eine Folge von Hydrid- und Methylwanderungen in 9 übergeführt wird.

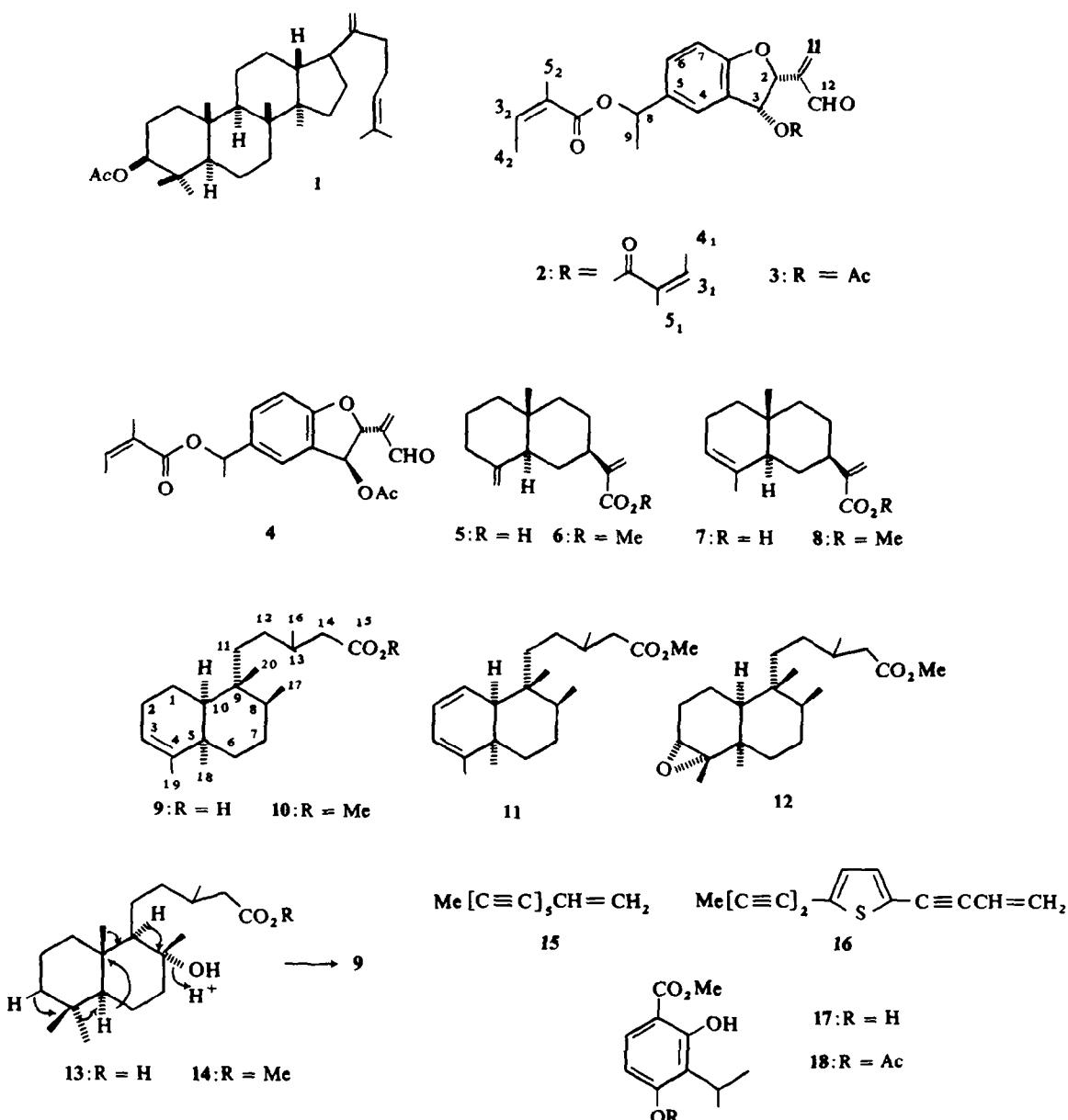
Die Wurzeln von *M. glandulosa* liefern nur in sehr geringer Konzentration das in dieser Tribus weitverbreitete Pentainen 15 [6]. Die Wurzeln von *M. hamata* liefern Dammadienylacetat (1). Auch die oberirdischen Teile enthalten ein komplexes Gemisch von Triterpenen. Eine weitere Art, die *M. hamata* sehr nahe steht und noch keinen Namen hat, unterscheidet sich in den Inhaltsstoffen der Wurzeln. Hier isoliert man das aus 15 gebildete Thiophenderivat 16 [6] sowie einen Ester, dessen spektroskopische Daten nur mit der Konstitution 17 vereinbar sind. Die relativ Stellung der Substituenten wird durch partielle Acetylierung zum Acetat 18 gesichert (s. Tabelle 4). Ein m-Thymolderivat haben wir kürzlich auch aus *Senecio phonolithicus* isoliert [7]. Die oberirdischen Teile enthalten wiederum Triterpene, die nicht identifiziert werden konnten.

Die chemotaxonomische Situation dieser Gattung, die zu der Subtribus Athrixinae gehört, ist somit relativ unklar. Verbindungen wie 15 und 16 sind in der ganzen Tribus weit verbreitet und somit nicht sehr charakteristisch. Das gilt sicher auch für die isolierten Sesqui-, Di- und Triterpene. Lediglich 2–4, die jedoch nur aus einer Art isoliert wurden, zeigen die nahe Verwandtschaft zur Gattung *Leyssera*, die der gleichen Subtribus angehört.

#### EXPERIMENTELLES

IR. Beckman IR 9 in  $\text{CCl}_4$ ; NMR. Bruker WH 270,  $\delta$ -Werte in ppm, TMS als innerer Standard; MS. Varian MAT 711 mit Datenverarbeitung, 70 ev, Direkteinlaß; optische Rotation. Perkin-Elmer-Polarimeter,  $\text{CHCl}_3$ . Die lufttrockenen Pflanzenteile (im Februar 1977 in Natal gesammelt) wurden zerkleinert und mit Ether-Petrol (1:2) bei RT extrahiert. Die erhaltenen Extrakte trennen man zunächst grob durch SC (Si gel, Akt. St. II) und weiter durch DC (Si gel, GF 254). Als Laufmittel dienten Ether-Petrol Gemische.

*Isolierung der Inhaltsstoffe aus Macowania corymbosa M. D. Henderson* (Herbar Nr. 77/24, gesammelt am Cathedral Peak, Natal): 110 g Wurzeln ergaben 50 mg 1, 14 mg 2 (Ether-Petrol



1:2), 9 mg 3 (Ether-Petrol 1:2) und 5 mg 4 (Ether-Petrol 1:2). 320 g oberirdische Teile lieferten 1.5 g 5 und 7 (Verh. ca 2:3). 100 mg des Gemisches veresterte man mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  und trennte die erhaltenen Ester durch DC an DC-Platten, die vorher mit 5-proz. methanolischer  $\text{AgNO}_3$ -Lösung imprägniert wurden (1 hr bei  $100^\circ$  getrocknet) Ether-Petrol 1:10). Die erhaltenen Ester 6 und 8 sind nach IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit authentischem Material.

*3\alpha*-Angelyloxy-leysseralangelicat (2). Farbloses Öl, IR.  $\text{C}=\text{C CO}_2\text{R}$  1720, 1650;  $\text{C}=\text{C CHO}$  2720, 1695, 1620  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+/\text{m/e}$  398.173 (1%) (ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6$  398.173; —OAng 299 (6); —Ang OH 298 (8); Ang $^+$  83 (100); 83—CO 55 (45).

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589}{+87} \quad \frac{578}{+90} \quad \frac{546}{+104} \quad \frac{436 \text{ nm}}{+184^\circ} \quad (c = 1.3)$$

*3\alpha*-Acetoxy-leysseralangelicat (3). Farbloses Öl, IR. OAc 1750, 1240;  $\text{C}=\text{C CO}_2\text{R}$  1725, 1650;  $\text{C}=\text{C CHO}$  2720, 1700, 1620  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+/\text{m/e}$  358.142 (4%) (ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$  358.142); —AcOH 298 (10); —OAng 259 (15); 298—OAng 199 (37); Ang $^+$  83 (100); 83—CO 55 (34). MeCO $^+$  43 (52).

*3\beta*-Acetoxyleysseralangelicat (4). Farbloses Öl, IR. OAc 1750, 1240;  $\text{C}=\text{C CO}_2\text{R}$  1725, 1650;  $\text{C}=\text{C CHO}$  2720, 1700, 1620  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+/\text{m/e}$  358.142 (3%) (ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$  358.142); —AcOH 298 (12); —OAng 259 (13); 298—OAng 199 (40); Ang $^+$  83 (100); 83—CO 55 (39); MeCO $^+$  43 (49).

*Isolierung der Inhaltsstoffe aus M. glandulosa N. E. Br.* (Herbar. Nr. 77/168, gesammelt bei Drakensberg Garden, Natal): 120 g Wurzeln ergaben in Spuren 15 und keine weiteren definierten Substanzen. 210 g oberirdische Teile ergaben 540 mg 9 (Ether-Petrol 1:10) und 1.65 g 13. Beide Säuren wurden nach Veresterung mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  als Methylester (10 und 14) rein isoliert.

**3,4-Dehydro-cis-clerodan-15-säure (9).** Farbloses Öl, IR. CO<sub>2</sub>H 3500–2700, 1710 cm<sup>-1</sup>. MS: M<sup>+</sup> m/e 306,256 (38 %) (ber. für C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> 306,256); —CH<sub>3</sub> 291 (47); —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(Me)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H 191 (100). 540 mg 9 veresterte man mit Diazomethan. Den erhaltenen Ester **10** destillierte man i. Vak., Sdp.<sub>o</sub> 1160° (Badkemp., Kugelrohr), farbloses Öl, IR. CO<sub>2</sub>R 1745 cm<sup>-1</sup>. MS: M<sup>+</sup> m/e 320,271 (15 %) (ber. für C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub> 320,2715); —CH<sub>3</sub> 305 (12); —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(Me)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me 191 (63); C<sub>7</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup> 95 (100).

$$[\alpha]_{24^\circ}^{\lambda} = \frac{589}{-10} \frac{578}{-10.5} \frac{546}{-12} \frac{436 \text{ nm}}{-18^\circ} (c = 1.4)$$

100 mg **10** erwärmte man in 3 ml CCl<sub>4</sub> mit 100 mg N-Bromsuccimid unter Bestrahlung mit einer 500 Watt-Lampe 45 min zum Sieden. Nach DC (Ether-Petrol 1:10) erhielt man 20 mg **11**, farbloses Öl, IR. CO<sub>2</sub>R 1740; C=C 3040, 1650, 1595 cm<sup>-1</sup>. MS: M<sup>+</sup> m/e 318,256 (32 %) (ber. für C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> 318,256); —CH<sub>3</sub> 303 (3); —OMe 287 (6); —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(Me)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me 189 (28); C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup> 55 (100).

$$[\alpha]_{24^\circ}^{\lambda} = \frac{589}{-281} \frac{578}{-295} \frac{546}{-348} \frac{436}{-728} \frac{365 \text{ nm}}{-1493^\circ} (c = 1.1)$$

50 mg **10** in 2 ml CHCl<sub>3</sub> versetzte man mit 40 mg m-Chlorperbenzoësäure. Nach 12 hr Stehen bie 0° wurde neutralgewaschen und das Reaktionsprodukt durch DC (Ether-Petrol 1:1) gereinigt. Man erhielt 20 mg **12**, zähes farbloses Öl, IR. CO<sub>2</sub>R 1745 cm<sup>-1</sup>. MS: M<sup>+</sup> m/e 336,266 (5 %) (ber. für C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> 336,266); —CH<sub>3</sub> 321 (12); —CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(Me)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me 207 (42); C<sub>8</sub>H<sub>13</sub><sup>+</sup> 109 (100).

*Inhaltsstoffe von M. hamata Hilliard et Burtt.* (Herbar Nr. 77/146, gesammelt bei Drakensberg Garden, Natal): 80 g Wurzeln ergaben 80 mg **1** und 110 g oberirdische Teile ein komplexes Gemisch verschiedener Triterpene.

*Inhaltsstoffe von M. cf. hamata* (Herbar Nr. 77/276, gesammelt am Sani-Pass, Natal): 240 g Wurzeln ergaben 2 mg **16** und

40 mg **17** und 240 g oberirdische Teile ein komplexes Gemisch von Triterpenen.

**2. 4-Dihydroxy-3-isopropylbenzoësäuremethylester (17).** Farblose Kristalle aus Ether-Petrol, Schmp. 130°, IR (CHCl<sub>3</sub>). CH 3580, 3240; CO<sub>2</sub>R 1660; Aromat 1610; cm<sup>-1</sup>. MS: M<sup>+</sup> m/e 210,090 (31 %) (ber. für C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> 210,089); —CH<sub>3</sub> 195 (31); —OMe 179 (10); 195—OMe 164 (100). UV (Et<sub>2</sub>O). λ<sub>max</sub> 299.5, 264, 215 nm (ε = 3850, 9700, 21300). 10 mg **17** erwärmte man in 1 ml Acetanhydrid 2 hr auf 70°. Nach DC (Ether-Petrol 1:1) erhielt man 8 mg **18**, farbloses Öl, IR. OH 3500–2800; PhOAc 1770; CO<sub>2</sub>R 1680; Aromat 1615 cm<sup>-1</sup>. MS: M<sup>+</sup> m/e 252,099 (21 %) (ber. für C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> 252,100); —H<sub>2</sub>C=C=O 210 (55); 210—CH<sub>3</sub> 195 (75); 210—CH<sub>2</sub>O 180 (76); 210—Me OH 178 (42); 178—CH<sub>3</sub> 163 (100); 163—CO 135 (95).

*Anerkennung*—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit, Frau Dr. O. Hilliard, Dept. of Botany, Univ. of Natal, für die Hilfe bei der Suche und Bestimmung des Pflanzenmaterials.

## LITERATUR

- Bohlmann, F. und Zdero, C. (1972) *Chem. Ber.* **105**, 2534.
- Herz, W., Chikamatsu, H. und Tether, L. R. (1966) *J. Org. Chem.* **31**, 1632.
- Shtacher, G. (1970) *J. Med. Chem.* **13**, 1221.
- Berti, G., Livi, O. und Segnini, D. (1970) *Tetrahedron Letters* 1401.
- Cocker, J. D. und Halsall, T. G. (1956) *J. Chem. Soc.* 4262.
- Bohlmann, F., Burkhardt, T. und Zdero, C. (1973) *Naturally Occuring Acetylenes*. Academic Press, New York.
- Bohlmann, F., Knoll, K.-H., Zdero, C., Mahanta, P. K., Grenz, M., Suwita, A., Ehlers, D., Le Van, N., Abraham, W.-R. und Natu, A. A. (1977) *Phytochemistry* **16**, 965.