

TERPEN-GLYCOSIDE AUS *MELAMPODIUM DIVARICATUM**[†]

FERDINAND BOHLMANN und NGO LE VAN

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

(Received 5 April 1977)

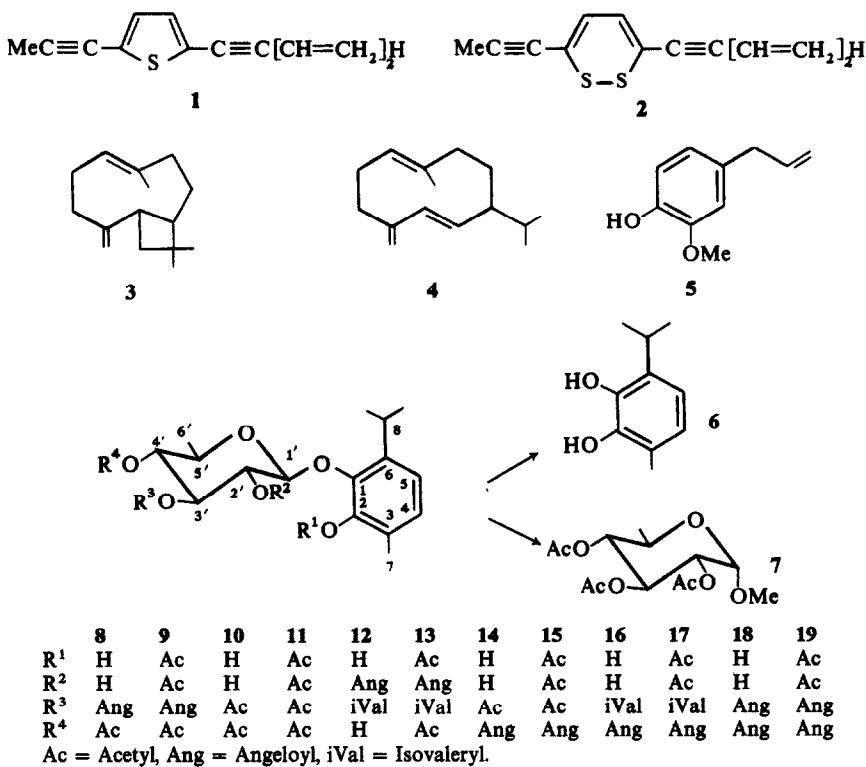
Key Word Index—*Melampodium divaricatum*; Compositae; new hydroxythymol-glycosides.

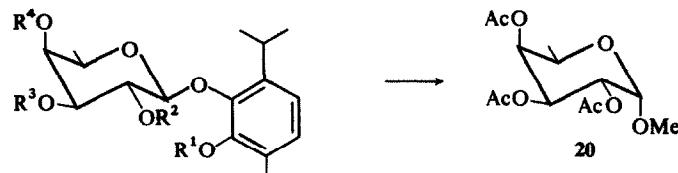
Abstract—The roots and the aerial parts of *M. divaricatum* contain a large variety of esterified glycosides of hydroxythymol. Their structures were elucidated mainly by spectroscopic methods.

Die Wurzeln von *M. divaricatum* enthalten die Acetylenverbindungen **1** und **2**, die auch aus anderen Arten isoliert wurden [1]. Außerdem isoliert man Caryophyllen (**3**) und mehrere Glykoside, die bei der sauren Spaltung alle 2-Hydroxythymol ergeben. Auch die oberirdischen Teile ergeben neben **3**, Germacren D (**4**) und Eugenol (**5**) derartige Verbindungen. Die Konstitutionen dieser Glykoside lassen sich durch systematische ¹H-NMRspektroskopische Untersuchungen klären, wenn man zusätzlich auch die daraus erhaltenen Acetate mit in die Betrachtung einbezieht. Neben mehreren unterschied-

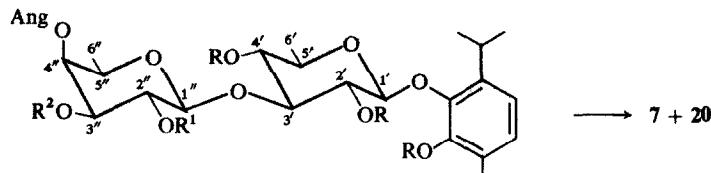
lich veresterten Monoglycosiden isoliert man auch zwei Diglykoside. Die Natur der Zucker ergibt sich aus dem Ergebnis des Abbaus. Nach Reduktion mit Alanat und saurer Hydrolyse in Methanol werden die erhaltenen Methylglycoside acetyliert. Man erhält so die Methylglykosidtriacetate von D-6-Desoxyglucose (**7**) und D-Fucose (**20**) sowie 2-Hydroxythymol (**6**). In den Massenspektren der Glykoside beobachtet man keine Molekülionen, dagegen erkennt man Ionen für die entsprechenden veresterten Glycosidreste. Bei chemischer Ionisation mit Isobutan als Stoßgas beobachtet man jedoch die $M + 1$ - Peaks für die Naturstoffe. Hauptproblem für die Konstitutionsermittlung der verschiedenen Glykoside ist die Festlegung der Stellung der Esterreste. Da jedoch bei 270 MHz in Deuteriobenzol alle Signale praktisch 1. Ordnung interpretierbar sind, ist in allen

* 112. Mitt. in der Serie 'Natürlich vorkommende Terpen-Derivate'; 111. Mitt. Bohlmann, F. und Fiedler, L. (1977) *Chem. Ber.* im Druck.





	21	22	23	24
R ¹	H	Ac	H	Ac
R ²	Ang	Ang	H	Ac
R ³	H	Ac	Ang	Ang
R ⁴	Ang	Ang	Ang	Ang



25: R = R ² = H, R ¹ = Ang
26: R = R ² = Ac, R ¹ = Ang
27: R = R ¹ = H, R ² = Ang
28: R = R ¹ = Ac, R ² = Ang

Fällen klar zu erkennen, welche OH-Gruppen verestert sind, denn systematische Entkopplungen erlauben eine eindeutige Zuordnung aller Signale. Bei gemischten Estern ist die unterschiedliche Verschiebung bei Veresterung mit ungesättigten bzw. gesättigten Säuren ein wichtiges Hilfsmittel. Da weiterhin auch die voll acetylierten Verbindungen untersucht wurden, läßt sich der Einfluß von Nachbargruppen auf die chemische Verschiebung ablesen. Einige Glykoside konnten erst nach Acetylierung rein erhalten werden (12, 16, 18 und

23). Insgesamt erhält man schließlich 8 Monoglycoside (8, 10, 12, 14, 16, 18, 21 und 23) sowie zwei Diglycoside (25 und 27). Die Stellung der Glycosidreste an 6 folgt aus der relativen Lage der verbreiterten aromatischen Dubletts, die offensichtlich dem 4-H (Kopplung mit der Methylgruppe) zuzuordnen sind. Das Signal des zur phenolischen OH-Gruppe para- ständigen Protons dürfte bei höheren Feldern liegen, während sich die Verhältnisse bei den Acetaten umkehren.

Das massenspektroskopische Verhalten der Glykoside

Tabelle 1. ¹H-NMR-Signale der Glykoside (δ -Werte in ppm, 270 MHz, TMS als innerer Standard)

	1'-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	in
8	d 4.30	m 3.68	m 4.95	m 4.95	m 2.85	d 1.01	C ₆ D ₆
9	d 5.18	dd 5.65	dd 5.54	dd 5.05	dq 3.06	d 0.88	C ₆ D ₆
10	d 4.60	dd 3.93	dd 5.02	dd 4.91	m 3.54	d 1.18	CDCl ₃
11	d 5.18	dd 5.62	dd 5.44	dd 5.03	dq 3.10	d 0.93	C ₆ D ₆
13	d 5.21	dd 5.73	dd 5.59	dd 5.06	dq 3.10	d 0.82	C ₆ D ₆
14	d 4.62	dd 3.94	dd 5.10	dd 5.01	m 3.55	d 1.18	CDCl ₃
15	d 5.16	dd 5.60	dd 5.48	dd 5.18	m 3.08	d 0.94	C ₆ D ₆
17	d 5.19	dd 5.65	dd 5.54	dd 5.22	dq 3.08	d 0.94	C ₆ D ₆
19	d 5.20	dd 5.65	dd 5.54	dd 5.23	dq 3.08	d 0.94	C ₆ D ₆
21	d 4.77	dd 5.46	dd 3.92	d(br) 5.34	q(br) 3.82	d 1.02	CDCl ₃
22	d 5.10	dd 6.03	dd 5.31	d(br) 5.35	q(br) 2.98	d 0.84	C ₆ D ₆
24	d 5.15	dd 5.98	dd 5.31	d(br) 5.44	q(br) 2.94	d 0.82	C ₆ D ₆
25	d 4.54	m 3.8	m 3.8	m 3.8	m 3.8	m 1.2	CDCl ₃
1"-6"-H	d 4.56	dd 4.94	m 3.8	d(br) 5.19	m 3.8	m 1.2	CDCl ₃
26	d 5.01	dd 5.54	dd 4.04	dd 4.90	m 3.2	d 0.95	C ₆ D ₆
1"-6"-H	d 4.64	dd 5.59	dd 5.15	d(br) 5.41	q(br) 3.08	d 0.95	C ₆ D ₆
28	d 5.02	dd 5.54	dd 4.07	dd 4.90	m 3.2	d 0.97	C ₆ D ₆
1"-6"-H	d 4.65	dd 5.57	dd 5.18	d(br) 5.41	q(br) 3.08	d 0.97	C ₆ D ₆

J (Hz) 8–19: 1',2' = 8; 2',3' = 10; 3',4' = 4',5' = 10; 5',6' = 7.

21–24: 1',2' = 8; 2',3' = 10; 3',4' = 3; 5',6' = 7.

25–28: 1',2' = 1',2" = 8; 2',3' = 2',3" = 10; 3',4' = 9; 3",4" = 3; 4',5' = 9; 5',6' = 5",6" = 7.

5–10-H: Phenole (CDCl₃): 4-H, d(br), 6.92–6.94 (J = 8); 5-H, d, 6.69–6.71; 7-H, s(br), 2.20–2.22; 8-H, qq, 3.53–3.55 (J = 7,7); 9-H, d, 1.24–1.27; 10-H, d, 1.17–1.18.

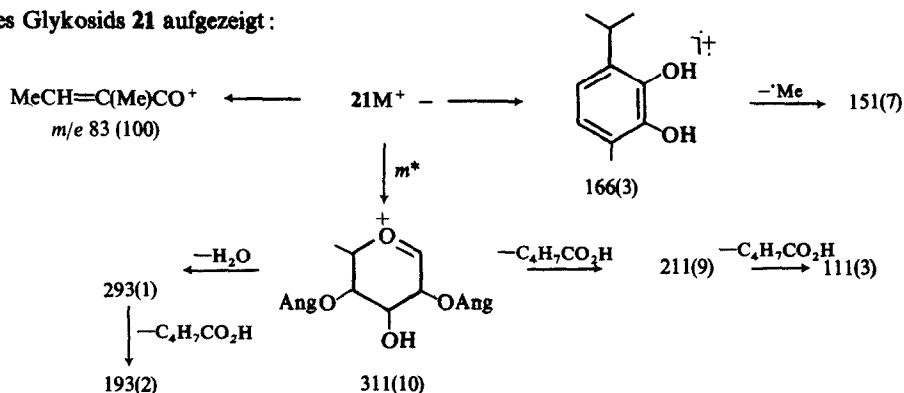
Phenolacetate (C₆D₆): 4-H, d(br), 6.79–6.84 (J = 8); 5-H, s, 6.94–6.99; 7-H, s(br), 2.03–2.08; 8-H, qq, 3.64–3.71; 9-H, d, 1.20–1.25; 10-H, d, 1.12–1.16; OAc, s, 2.01–2.08.

Angelicaesterreste (C₆D₆): qq, 5.62–5.79 und dq, 1.86–2.02 (J = 7,1); dq, 1.79–1.97 (J = 1,1).

Acetatmethyl (C₆D₆): 2-OAc, s, 1.70–1.86; 3-OAc, s, 1.70–1.78; 4-OAc, s, 1.57–1.64.

Isovaleriansäureesterrest (C₆D₆): qq, 2.18; d, 0.79–0.84 und d, 0.78–0.87 (J = 7).

sei am Beispiel des Glykosids 21 aufgezeigt:



Derartige Glykoside sind bisher nicht isoliert worden. Andere *Melampodium*-Arten enthalten neben Acetylenverbindungen [1] z.T. Sesquiterpenlactone [2-4] und Diterpene [5]. Das Bild ist jedoch nicht sehr einheitlich. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob sich bestimmte Gruppen abzeichnen, die evtl. auch botanisch unterschiedlich sind.

EXPERIMENTELLES

IR: CCl_4 ; H-NMR δ -Werte in ppm, TMS als innerer Standard; MS: Varian MAT 711, Direkteinlaß, 70 eV und Varian MAT 311 A (chemische Ionisation mit Isobutan); optische Rotation: CHCl_3 . Die frisch zerkleinerten Pflanzenteile (angezogen aus Samen vom botanischen Garten Straßburg, Herbar Nr. 76-333) extrahierte man bei RT mit Et_2O -Petrol (1:2), trennte den erhaltenen Extrakt zunächst grob durch SC (Si gel, Akt. St. II) und weiter durch DC (Si gel, GF 254), wobei drei bis viermaliges Laufenlassen notwendig war. Als Laufmittel dienten Et_2O -Petrol-Gemische. Die Verbindungen 12, 16, 18 und 23 konnten erst nach Acetylierung als Acetate rein isoliert werden. Vorschrift für die Acetylierungen: 10-25 mg Glykosid in 0,5 ml Ac_2O und 0,1 ml Py erwärmt man mit 5 mg 4-Pyridinolypyridin 30 min auf 70°. Nach Eindampfen *i. Vak.* reinigte man durch DC (Et_2O -Petrol, 1:3) und erhielt in *ca* 90% Ausb. die Acetate. 100 g Wurzeln ergeben je 2 mg 1 und 2, 5 mg 3, 10 mg 16 und 18 (Et_2O -Petrol, 1:3), 7 mg 8 (Et_2O -Petrol, 1:3), 6 mg 14 (Et_2O -Petrol, 1:3) und 50 mg 25 (Et_2O -Petrol, 1:1). 500 g oberirdische Teile lieferten 20 mg 3, 10 mg 4, 9 mg 5, 27 mg 16 und 18, 12 mg 8, 55 mg 14, 20 mg 12 (Et_2O -Petrol, 1:3), 40 mg 21 (Et_2O -Petrol, 1:3), 2 mg 23 (Et_2O -Petrol, 1:3) und 80 mg 25 und 27 (Verh. *ca* 2:1).

2-Hydroxythymol-(O-3-angeloyl,4-acetyl)-β-D-6-desoxyglucopyranosid (8). Farbloses Öl, MS: M^+ *m/e* 436 (0,3%); -A 271 (35); 271- $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 171 (12); 171-AcOH 111 (74); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (100). 19 mg 8 acetylierte man und erhielt nach DC (Et_2O -Petrol, 1:2) in 92% Ausb. 9, farbloses Öl, IR cm^{-1} : OAc 1760, C=CCO₂R 1725 MS: M^+ *m/e* 520 (0,1%); -B⁺ 313,129 (41) (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_7$, 313,129); 313- $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 213 (8); -OAc 154 (36); - $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ 171 (19); 171-AcOH 111 (45); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (90) MeCO⁺ 43 (100).

$[\alpha]_{D}^{24} = \frac{589}{-9.6} \frac{578}{-10.1} \frac{546}{-11.1} \frac{436 \text{ nm}}{-19.8^\circ} \quad (c = 1.4)$

2-Hydroxythymol-(O-3,4-diacyetyl)-β-D-6-desoxyglucopyranosid (10). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : OH 3400; OAc 1755, 1740, 1240 MS: M^+ *m/e* 396,178 (1%) (ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_8$, 396,178); -A 231 (10); 231-AcOH 171 (20); 171-AcOH 111 (79); MeCO⁺ 43 (100). 10 mg 10 ergaben nach Acetylierung 12 mg 11, farbloses Öl, IR cm^{-1} : OAc 1760, 1240. MS: M^+ *m/e* 480 (0,2%); -B 273,097 (28) (ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_7$, 273,097); -AcOH 213 (13); 213-AcOH 153 (55); 153- $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ 111 (53); MeCO⁺ 43 (100).

$[\alpha]_{D}^{24} = \frac{589}{-12.0} \frac{578}{-12.4} \frac{546}{-14.6} \frac{436 \text{ nm}}{-24.3} \quad (c = 1.0)$

2-Hydroxythymol-(O-3-angeloyl, 4-isovaleryl)-β-D-6-desoxyglucopyranosid (12). Nicht rein erhaltenes Öl, das nach Acetylierung 13 lieferte, farbloses Öl, IR cm^{-1} : OAc, OCOR 1755, 1225; C=CCO₂R 1730. MS: M^+ *m/e*; -B 355,177 (48) (ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_7$, 355,176); - $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 255 (10); 255-AcOH 195 (13); 195-O=C=CHCHMe₂ 111 (28); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 85 (100); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (7); MeCO⁺ 43 (31).

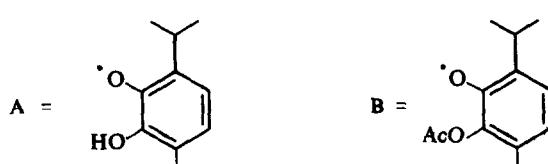
2-Hydroxythymol-(O-3-acetyl,4-angeloyl)-β-D-6-desoxyglucopyranosid (14). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : OH 3420; OAc 1750, 1250; C=CCO₂R 1725. MS: M^+ *m/e* 436,208 (0,3%) (ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_8$, 436,210); -A 271 (1); 271-AcOH 211 (7); 211- $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 111 (26); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (100); H₃CCO⁺ 43 (30). 20 mg 14 ergaben nach Acetylierung 22 mg 15, farbloses Öl, IR cm^{-1} : OAc 1755; C=CCO₂R 1730. MS: M^+ *m/e*; -B 313,129 (26) (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_7$, 313,129); - $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 213 (0,2); 213-AcOH 153 (9); 153- $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ 111 (5); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (100); MeCO⁺ 43 (28).

$[\alpha]_{D}^{24} = \frac{589}{-30.6} \frac{578}{-31.9} \frac{546}{-36.2} \frac{436 \text{ nm}}{-61.1^\circ} \quad (c = 2.2)$

2-Hydroxythymol-(O-3-isovaleryl,4-angeloyl)-β-D-6-desoxyglucopyranosid (16). Nicht rein erhaltenes Öl, das nach Acetylierung 17 ergab, farbloses Öl, IR cm^{-1} : OAc und RCO₂R 1755, C=CCO₂R 1730. MS: M^+ *m/e*; -B 355,173 (40) (ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_7$, 355,176); - $\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}_2\text{H}$ 253 (2); 253- $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 153 (5); 153-H₂C=CHCO₂ 111 (4); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 85 (20); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (100); MeCO⁺ 43 (26).

2-Hydroxythymol-(O-3,4-diangeloyl)-β-D-6-desoxyglucopyranosid (18). Nicht rein erhaltenes Öl, das nach Acetylierung 19 ergab, farbloses Öl, IR cm^{-1} : OAc 1755, C=CCO₂R 1730. MS: M^+ *m/e*; -B 353,159 (8) (ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_7$, 353,150); - $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 253 (3); 253- $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 153 (15); 153- $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ 111 (12); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (100); MeCO⁺ 43 (27).

2-Hydroxythymol-(O-2,4-diangeloyl)-β-D-fucopyranosid (21). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : OH 3480, C=CCO₂R 1730, 1645. MS: M^+ *m/e*; -A 311,149 (68) (ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_6$, 311,150); 311- $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 211 (75); 211- $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 111 (41); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (100). Chemische Ionisation mit Isobutan M + 1 477 (0,1%), 6 + H⁺ 167 (100). 25 mg 21 acetylierte man und erhielt nach DC (Et_2O -Petrol, 1:3) 28 mg 22, farbloses Öl, IR cm^{-1} : PhOAc 1780, OAc 1760, C=CCO₂R 1730, 1650. MS: M^+ *m/e*; -B 353,160 (25) (ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_7$, 353,160); - $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{-AcOH}$ 193 (5); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (100); MeCO⁺



43 (10).

$$[\alpha]_{24^\circ}^{\lambda} = \frac{589}{-10.0} \quad \frac{578}{-10.6} \quad \frac{546}{-12.4} \quad \frac{436 \text{ nm}}{-24.6} \quad (c = 1.4)$$

2-Hydroxythymol-(O-3,4-diangeloyl)- β -D-fucopyranosid (23). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : OH 3460, C=CCO₂R 1730, 1650. Nach Acetylierung erhielt man 24, farbloses Öl, IR cm^{-1} : OAc 1760, C=CCO₂R 1725, 1650. MS: M⁺ *m/e*, —B 353.161 (31) (ber. für C₁₈H₂₅O₇ 353.160); 353 —C₄H₇CO₂H 253 (22); 253 —C₄H₇CO₂H 153 (75); 153 —H₂C=C=O 111 (28); C₄H₇CO⁺ 83 (100); MeCO⁺ 43 (80).

2-Hydroxythymol-(O-2,4-diangeloyl- β -D-fucopyranosyl)-(1 → 3)- β -D-6-desoxyglucopyranosid (25). Farbloses Öl, IR cm^{-1} OH 3470, C=CCO₂R 1725, 1645. MS: M⁺ *m/e*, —A 457.206 (11 %) (ber. für C₂₂H₃₃O₁₀ 457.207); C₁₆H₂₃O₆ 311 (1); 457 —2 × C₄H₇CO₂H 257 (17); 311 —O=C=C(Me)CH=CH₂ 229 (42); 6⁺ 166 (20); C₄H₇CO⁺ 83 (100). 30 mg 25 ergaben nach Acetylierung 30 mg 26, farbloses Öl, IR cm^{-1} : PhOAc 1770, OAc 1755, C=CCO₂R 1725, 1650. MS: M⁺ *m/e*, —B 583.137 (12 %) (ber. für C₂₈H₃₉O₁₃ 583.237); —AcOH 523 (0.5); 583 —RCO₂H 483 (0.1); 6⁺ 166 (2); C₄H₇CO⁺ 83 (100). Chemische Ionisation mit Isobutan: M+1 *m/e* 791.

$$[\alpha]_{24^\circ}^{\lambda} = \frac{589}{-24.4} \quad \frac{578}{-25.5} \quad \frac{546 \text{ nm}}{-29.3^\circ} \quad (c = 2.9)$$

2-Hydroxythymol-(O-3,4-diangeloyl- β -D-fucopyranosyl)-(1 → 3)- β -D-6-desoxyglucopyranosid (27). Nicht frei von 25 erhaltenes Öl, das nach Acetylierung neben 26, 28 ergab. Auch die Acetate waren nicht völlig trennbar. M⁺ —; M—B 583.237 (10 %) (ber. für C₂₈H₃₉O₁₃ 583.237).

Spaltung der Glykoside. Die 6-Desoxyglucopyranoside und die Fucopyranoside wurden jeweils vereinigt und zunächst in absol. Ether mit einem Überschuss an LiAlH₄ 30 min. bei RT geführt. Nach Zersetzen mit verd. H₂SO₄ nahm man in Ether auf und rührte den Eindampfrückstand 24 hr in 3 ml MeOH mit 30 mg *p*-Toluolsulfonsäure bei RT. (Bei den Diglykosiden wurde 2 Tage auf 50° erhitzt). Man neutralisierte mit K₂CO₃ extrahierte mit Et₂O, dessen Eindampfrückstand nach DC (Et₂O-Petrol, 1:3) in ca 40% Ausb. 6 lieferte. Die wässrige Phase wurde *i. Vak.* eingedampft und der Rückstand mit MeOH

dreimal extrahiert. Die MeOH-Lösung wurde *i. Vak.* eingedampft und der Rückstand 12 hr mit Ac₂O-Py stehen gelassen. Man erhielt nach üblicher Aufarbeitung und DC (Et₂O-Petrol, 1:3) in ca 60%iger Ausbeute die Triacetate der α -Methylglykoside von 6-Desoxy-D-glucose bzw. D-Fucose, die stets kleine Mengen an β -Methylglykosiden enthielten. Die bei der Spaltung der Diglycoside erhaltenen Gemische waren nicht trennbar, jedoch waren 7 und 20 im NMR-Spektrum des Gemisches identifizierbar.

O-1-Methyl-2,3,4-triacetyl- α -D-6-desoxyglucopyranoside (7). Farbloses, nicht völlig einheitliches Öl, MS: M⁺ *m/e*, —OMe 273.097 (76) (ber. für C₁₂H₁₇O₇ 273.097); 273 —2 × AcOH und H₂C=C=O 111 (71); MeCO⁺ 43 (100)

$[\alpha]_{D}^{24^\circ} = +39^\circ (c = 3.0)$. ¹H-NMR-Signale identisch mit denen von authentischem Material [6].

O-1-Methyl-2,3,4-triacetyl- α -D-fucopyranosid (20). Farbloses, nicht völlig einheitliches Öl, ¹H-NMR-Signale identisch mit denen von authentischen L-Fucose-Derivat.

$[\alpha]_{D}^{24^\circ} = +51^\circ (c = 1.0)$ [7].

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

LITERATUR

1. Bohlmann, F., Burkhardt, T. und Zdero, C. (1973) *Naturally Occurring Acetylenes*. Academic Press, New York.
2. Fischer, N., Wiley, K., Lin, H., Kariman, K. und Politz, S. (1975) *Phytochemistry* **14**, 2241.
3. Fischer, N., Wiley, R. A. und Perry, D. L. (1976) *J. Org. Chem.* **41**, 3956.
4. Herz, W. und Kalyanaraman, P. (1975) *J. Org. Chem.* **14**, 1664.
5. Bohlmann, F. und Zdero, C. (1976) *Chem. Ber.* **109**, 1670.
6. Compton, I. (1938) *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 395.
7. Hockett, R. C., Phelps, F. P. und Hudson, C. S. (1939) *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 1658.