

NEUE FLAVONE UND PHLOROGLUCIN-DERIVATE AUS *HELICHRYSUM HERBACEUM* UND *HELICHRYSUM CHRYSARGYRUM*

FERDINAND BOHLMANN, CHRISTA ZDERO und JÜRGEN ZIESCHE

Institut für Organische Chemie, Technische Universität, D-1000 Berlin 12, W. Germany

(Eingegangen am 24 November 1978)

Key Word Index—*Helichrysum herbaceum*; *H. chrysargyrum*; Inuleae; Compositae; new flavones; new phloroglucinol derivatives.

Abstract—The investigation of two further South African *Helichrysum* species afforded five new flavones and six new phloroglucinol derivatives. The structures were elucidated by spectroscopic methods and some chemical transformations. The chemotaxonomic situation is discussed briefly.

EINLEITUNG

In letzter Zeit haben wir zahlreiche südafrikanische *Helichrysum*-Arten näher untersucht [1], um festzustellen, ob diese grosse Gattung evtl. auf Grund der Inhaltsstoffe unterteilt werden kann. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass in der Tat Gruppen zu erkennen sind, die sich durch ihre Inhaltsstoffe deutlich voneinander abgrenzen. Wir haben jetzt zwei weitere Arten, *H. herbaceum* und *H. chrysargyrum* untersucht. Neben neuen Flavonen erhält man mehrere, bisher nicht beobachtete Phloroglucin-Derivate.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Wurzeln von *H. herbaceum* (Andr.) Sweet. enthalten lediglich Polyisopren, während die oberirdischen Teile neben Squalen Germacren D (1) und Bicyclogermacren (2) ergeben. Daneben isoliert man ein schwer trennbares Gemisch mehrerer Flavone. Neben Alpinetin (5) [2] erhält man das 5,6,7,8-Tetramethoxy-flavon 8, das schon aus einer *Lindera*-Art isoliert wurde [3] sowie die offenbar unbekannten Flavone, das 5,8-Dihydroxy-6,7-

dimethoxyflavon 6, das 8-Hydroxy-5,6,7-trimethoxyflavon 7, das 5,7-Dimethoxyflavon 9 und das 7-Hydroxy-4',5,6,8-tetramethoxyflavon 10. Die Konstitutionen folgen aus den spektroskopischen Daten (s. Tabelle 1). Bei 6 ergibt sich die Stellung der OH-Gruppen einmal aus dem ¹H-NMR-Spektrum (s 12.71) und zum anderen aus dem Vergleich der NMR-Daten mit denen des Diacetats sowie den nach Zusatz von Eu(fod)₃ beobachteten Shifts. Eine freie 7-OH-Gruppe ist auszuschliessen, da das UV-Spektrum durch Zusatz von Natriumacetat kaum verändert wird [4]. Analog folgt auch die Konstitution von 7 aus den NMR-Daten und denen des Acetats. Auch hier beobachtet man mit Natriumacetat im UV-Spektrum keinen Shift. Für die Struktur von 9 gibt es nach dem NMR-Spektrum keine Alternative, während die von 10 wiederum aus den NMR-Daten zusammen mit dem UV-Spektrum mit und ohne Zusatz von Natriumacetat folgt. Bei 10 beobachtet man im UV-Spektrum einen deutlichen Shift der Bande II (270 → 278 nm). Da weiterhin das langwellige Maximum nicht verschoben wird, muss in 4'-Position eine Methoxygruppe stehen.

Die oberirdischen Teile von *H. chrysargyrum* Moeser enthalten neben Squalen das 5,6-Dihydroxy-3,7-di-

Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten von 6-14 (270 MHz, CDCl₃, TMS als innerer Standard)

	6	7	8	9	10	11	12	Δ*	13	14
3-H	s 6.69	s 6.70	s 6.70	s 6.70	s 6.73	—	s 6.66	0.72	s 6.73	—
6-H	—	—	—	d 6.39	—	—	—	—	—	—
8-H	—	—	—	d 6.59	—	s 6.45	—	—	—	s 6.80
2',6'-H	m 7.94	m 7.93	m 7.94	m 7.88	d 7.88	m 8.11	m 7.90	-0.06	m 7.93	m 8.10
3',5'-H	{ m 7.56	{ m 7.52	{ m 7.54	{ m 7.60	d 7.03	{ m 7.55	{ m 7.54	-0.04	{ m 7.54	{ m 7.53
4'-H	s 4.05	s 4.07	s 4.12	s 3.97	s 4.07	s 4.01	s 4.06	0.28	s 4.06	s 4.00
OMe	s 4.03	s 4.03	s 4.04	s 3.93	s 4.04	s 3.88	s 3.88	0.44	s 3.96	s 3.86
	s 3.96	s 3.96	s 3.95	s 3.95	s 3.95	s 3.79	s 3.79		s 3.94	
OAc	—	—	—	—	—	—	—	—	s 2.43	s 2.45
OH	s 12.71	—	—	—	—	s 12.38	—	—	—	s 2.38

* Δ—Werte nach Zusatz von ca 0.2 Äquivalenten Eu(fod)₃.

J (Hz): 2',3' = 8.5; 6,8 = 2.

Tabelle 2. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 15–25 (270 MHz, CDCl_3)

	15	16	17	18	19/20*	Δ^\dagger	21	22	23	24	25
4-H		s 6.27		s 6.28	s 6.21	0.42		s 6.27		s 6.27	s 6.26
1'-H	d(br) 4.68	d(br) 4.59	d 4.29	d 4.33		tq 2.78	0.40	d 5.95		s(br) 5.88	
R ‡	d 1.06 t 0.94	d 0.67	d 1.08 t 0.94	d 0.63 d 0.59	d 1.08 t 0.89	0.15 0.20	d 1.05 t 0.93	d 0.66	q(br) 2.22 s(br) 1.57 t 1.13	q(br) 1.95 d 1.93 t 0.97	s(br) 1.90 s(br) 1.58
OMe	s 3.98		s 3.94	s 3.93	s 3.92	0.64	s 3.97		s 3.91		
	s 3.76		s 3.74	s 3.73	s 3.68	0.69	s 3.77		s 3.72		
OCH ₂ O	AB q 5.88		AB q 5.89		s(br) 5.87	0.13	AB q 5.88		s 5.88		
OAc	—	—	—	—	—	—	s 2.03	s 2.02	—	—	—

* Bei 20: OCOR qq 2.76; d 1.24.

 $\dagger \Delta$ -Werte nach Zusatz von ca 0.2 Äquivalent Eu(fod)₃. $\ddagger R = \text{CH}(\text{Me})\text{Et bzw. CHMe}_2$. J (Hz): 1',2' ~ 8; 2',3' = 2',4' = 2',5' = 3',4' = 7; bei 23/24: 3',4' = 7.5.

methoxyflavon 11, dessen Konstitution aus den NMR-Daten und denen des dargestellten Diacetats 14 folgt (s. Tabelle 1). Das 6,7-Isomere ist bereits synthetisch dargestellt [5]. Daneben isoliert man als Hauptinhaltsstoffe ein schwer trennbares Gemisch verschiedener Phloroglucin-Derivate. Nach mehrfacher Dünnschicht-Chromatographie isoliert man schliesslich drei Paare, 2,3-Methylendioxy-6-[1-hydroxy-2-methyl]- bzw. [1-hydroxy-2-methylpropyl]-resorcindimethylether (15 und 16), 2,3-Methylendioxy-6-[1-methoxy-2-methylbutyl]- bzw. [1-methoxy-2-methyl-propyl] (17 und 18) und 2,3-Methylendioxy-6[2-methylbutyryl]- bzw. [isobutyryl]-resorcindimethylether (19 und 20). Die spektroskopischen Daten zeigen, dass bei den Paaren jeweils eine Verbindung mit einem Isobutyl- und eine mit einem Isopropyl-rest vorliegt (s. Tabelle 2). Da die Paare nicht trennbar waren, sind die NMR-Spektren relativ schwer interpretierbar. Das gilt auch noch für das Acetylierungsgemisch aus 15 und 16. Durch Wasserabspaltung mit *p*-Toluolsulfonsäure erhält man jedoch die Styrol-Derivate 23, 24 und 25, deren NMR-Daten gut interpretierbar sind. Die Wasserabspaltung aus 15 liefert erwartungsgemäss ein Isomerengemisch von 23 und 24. Die Konfiguration ergibt sich aus der Lage der CH_2 - bzw. CH_3 -Signale, da jeweils eine dieser Gruppen in den Deshielding-Bereich des Aromaten gelangt. Auch die NMR-Spektren der Ketone 19 und 20 sind klar interpretierbar, zumal hier 20 nur in Spuren vorliegt (s. Tabelle 2). Die Shifts nach Eu(fod)₃-Zusatz zeigen schliesslich, dass die Methoxy-Gruppen in 2,6-Stellung anzugeordnen sind, so dass auch das Substitutionsmuster klar ist und damit auch die Konstitution der Naturstoffe (15–20). Die Wurzeln liefern nur β -Farnesen (3) und Oleanolsäureacetat (4). Überblickt man die Ergebnisse im Zusammenhang mit denen der bisherigen Untersuchungen, so zeigt sich erneut, dass für einige *Helichrysum*-Arten Flavone ohne Substitution am Phenylring typisch zu sein scheinen. Auch Phloroglucin- und Resorcin-Derivate sind relativ häufig zu beobachten, jedoch auch wieder nur bei einer begrenzten Gruppe. Bislang gibt es keine Verbindungsarten, die für die ganze Gattung als charakteristisch anzusehen sind. Wahrscheinlich ist diese grosse Gattung mit ca 400 Arten nicht einheitlich. Weitere Untersuchungen, auch von botanischer Seite, sind notwendig, um diese Frage zu klären.

EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9; CHCl_3 ; $^1\text{H-NMR}$: Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlass; optische Rotation: Perkin-Elmer-Polarimeter, CHCl_3 . Die lufttrocken zerkleinerter 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).

Helichrysum herbaceum (*Andr.*) Sweet. (*Herbar Nr. 77/205*). 15 g Wurzeln ergaben 20 mg Polyisopren und 390 g oberirdische Teile 5 mg 1, 4 mg 2, 30 mg Squalen, 10 mg 5, 80 mg 6 (Ether-Petrol, 3:1), 50 mg 7 (Ether), 120 mg 8, 10 mg 9 (Ether) und 11 mg 10 (Ether). Da die Trennung mehrfach wiederholt werden musste, sind die Konzentrationen zweifellos höher.

Helichrysum chrysargyrum Moeser (*Herbar Nr. Hilliard 10001*). 50 g Wurzeln ergaben 10 mg 3 und 40 mg 4, während 300 g oberirdische Teile 100 mg Squalen, 10 mg 11 (Ether), 500 mg 15 und 16 (ca 3:2) (CHCl_3), 100 mg 17 und 18 (ca 2:1) (Ether-Petrol, 1:1) und 20 mg 19 und 20 (ca 10:1) (Ether-Petrol, 1:10) lieferten.

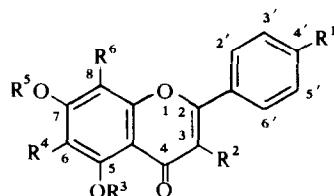
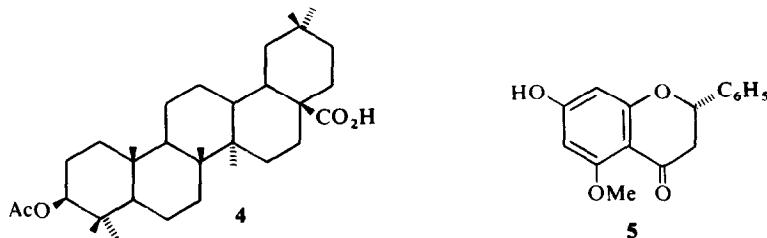
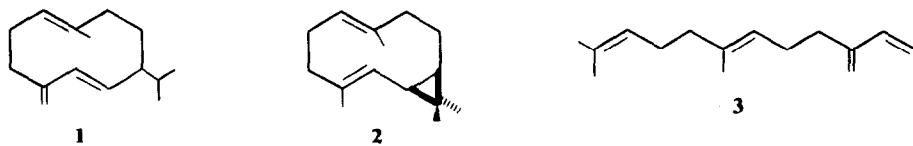
5,8-Dihydroxy-6,7-dimethoxyflavon (6). Gelbe Kristalle aus Ether-Petrol, Schmp. 232°. IR (KBr) cm^{-1} : OH 3600–2600; C=O 1652; Aromat 1622, 1597, 1582. UV (MeOH) nm: 318, 269. MS: M^+ *m/e* 314.179 (65 %) ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_6$); $-\text{Me}$ 299 (100). 20 mg 6 in 1 ml Ac_2O erwärmt man unter Zusatz von 100 mg KOAc 1 hr zum Sieden. Nach DC (Ether-Petrol, 3:1) erhielt man 15 mg 12, farbloses Öl, IR cm^{-1} : PhOAc 1780; C=O 1650. MS: M^+ *m/e* 398 (2 %) ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_8$); $-\text{Me}$ 356 (62); 356 – Keten 314 (74); 314 – $-\text{Me}$ 299 (100).

8-Hydroxy-5,6,7-trimethoxyflavon (7). Gelbfärbtes Öl, IR cm^{-1} : OH 3470; C=O 1655. MS: M^+ *m/e* 342.190 (15 %) ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$); $-\text{Me}$ 327 (100); 327 – CH_2O 297 (66). 10 mg 7 erwärmt man 1 hr in 0.5 ml Ac_2O auf 70°. Nach DC (Ether-Petrol, 1:1) erhielt man 10 mg 13, farbloses Öl. IR cm^{-1} : PhOAc 1772; C=O 1650. MS: M^+ *m/e* 370.105 (15 %) ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_7$); $-\text{Me}$ 355 (12); 355 – Keten 313 (100); 313 – MeCO^- 270 (30).

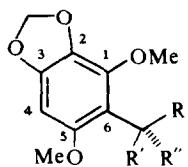
5,7-Dimethoxyflavon (9). Nicht ganz rein erhaltenes Öl, IR cm^{-1} : C=O 1650. MS: M^+ *m/e* 282.189 (57 %) ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$); $-\text{Me}$ 267 (100).

7-Hydroxy-4',5,6,8-tetramethoxyflavon (10). Nicht völlig rein erhaltenes Öl, IR cm^{-1} : OH 3470; C=O 1650. MS: M^+ *m/e* 356.105 (12 %) ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$); $-\text{CH}_2\text{O}$ 326 (100).

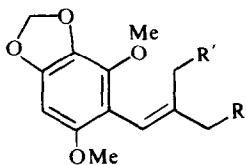
5,6-Dihydroxy-3,7-dimethoxyflavon (11). Gelbe Kristalle aus Ether-Petrol, Schmp. 178°. IR cm^{-1} : OH 3520, 3500–2600; C=O 1650; Aromat 1610, 1590. UV (EtOH) nm: 358, 274. MS:



R^1	6	7	8	9	10	11	12	13	14
R^2	H	H	H	H	H	OMe	H	H	OMe
R^3	H	Me	Me	Me	Me	H	Ac	Me	Ac
R^4	OMe	OMe	OMe	H	OMe	OH	OMe	OMe	OAc
R^5	Me	Me	Me	Me	H	Mc	Me	Me	Me
R^6	OH	OH	OMe	H	OMe	H	OAc	OAc	H



R	15	16	17	18	19	20	21	22
R'	CH(Me)Et	CHMe ₂	CH(Me)Et	CHMe ₂	$\left. \begin{array}{c} =O \\ CH(Me)Et \end{array} \right\}$	CHMe ₂	CH(Me)Et	CHMe ₂
R''	OH	OH	OMe	H	= O	H	OAc	OAc



23 $R = Me$ 24 $R = H$ 25 $R = R' = H$

$R' = H$ $R' = Me$

M^+ m/e 314.079 (69 %) ($C_{17}H_{14}O_6$); $-^{\bullet}Me$ 299 (100). 10 mg 11 wurden wie oben acetyliert. Nach DC (Ether-Petrol, 1:1) erhielt man 8 mg 14, farblose Kristalle aus Ether-Petrol, Schmp. 141°. IR cm^{-1} : PhOAc 1775; C=O 1650.

2,3-Methylendioxy-6-[1-hydroxy-2-methylbutyl]- bzw. [1-hydroxy-2-methylpropyl]-resorcindimethylether (15 und 16). Nicht getrenntes farbloses Öl, IR cm^{-1} : OH 3580; Aromat 1640, 1625, 1500, 1450, 1430. MS: M^+ m/e 268.131 (1 %) und 254.115 (0.5 %) ($C_{14}H_{20}O_5$ und $C_{13}H_{18}O_5$); $-^{\bullet}C_4H_9$ bzw. $^{\bullet}C_3H_7$ 211 (100); 211 $-^{\bullet}Me$ 196 (15).

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589}{+7.3} \quad \frac{578}{+7.5} \quad \frac{546 \text{ nm}}{+8.8} \quad (c = 0.67).$$

35 mg 15 und 16 wurden in 10 ml absol. Benzol mit 10 mg *p*-Toluolsulfinsäure 2 min zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte

Lösung wurde mit Hydrogencarbonatlösung neutral gewaschen und der Eindampfrückstand durch DC (Ether-Petrol, 1:10) gereinigt. Man erhielt ein wiederum nicht trennbares Gemisch von 23, 24 und 25, farbloses Öl, UV (Ether) nm: 291. MS: M^+ m/e 250 (100 %) und 236 (48 %); 250 $-^{\bullet}Me$ 235 (13); 236 $-^{\bullet}Me$ 221 (5); $-^{\bullet}C_4H_7$ bzw. $^{\bullet}C_3H_5$ 195 (62). 30 mg 15 und 16 in 1 ml Ac_2O erwärme man 2 hr auf 70°. Nach DC (Ether-Petrol, 1:3) erhielt man 25 mg 21 und 22, farbloses Öl, IR cm^{-1} : OAc 1725, 1250; Aromat 1640, 1620, 1500. MS: M^+ m/e 310 (5 %) und 296 (2 %); $-^{\bullet}CH(OAc)R$ 211 (100).

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589}{-2.3} \quad \frac{578}{-2.4} \quad \frac{546 \text{ nm}}{-2.9} \quad (c = 2.2).$$

2,3-Methylendioxy-6-[1-methoxy-2-methylbutyl]- bzw. [1-methoxy-2-methyl-propyl]-resorcindimethylether (17 und 18).

Farbloses, nicht getrenntes Öl, IR cm⁻¹: Aromat 1620, 1500. MS: M⁺ m/e 282 (3%) und 268 (1%) (C₁₅H₂₂O₅ und C₁₄H₂₀O₅); -C₄H₉ bzw. C₃H₇ 225 (100); 225 -CH₂O 195 (14).

$$[\alpha]_{24}^2 = \frac{589}{+9.2} \quad \frac{578}{+9.8} \quad \frac{546 \text{ nm}}{+11.3} (c = 3.1).$$

2,3-Methylendioxy-6-[2-methylbutyryl]- bzw. [isobutyryl]-resorcinmethylether (**19** und **20**). Nicht getrenntes farbloses Öl, IR cm⁻¹: PhC=O 1710; Aromat 1620, 1505. MS: M⁺ m/e 266.115 (10%) (C₁₄H₁₈O₅) und 252 (1%) (C₁₃H₁₆O₅); -C₄H₉ bzw. C₃H₇ 209 (100).

$$[\alpha]_{24}^2 = \frac{589}{+9.6} \quad \frac{578}{+10.5} \quad \frac{546 \text{ nm}}{+20.6} (c = 0.6).$$

Danksagung—Frau Dr. O. Hilliard, Department of Botany, University of Natal, danken wir für die Hilfe bei der Suche und Identifizierung des in Natal gesammelten Pflanzenmaterials.

LITERATUR

- Bohlmann, F. und Abraham, W. R. (1979) *Phytochemistry* **18**, 889 (dort weitere Lit.).
- Hänsel, A. und Sauer, H. (1967) *Planta Med.* **15**, 443.
- Lee, H. H. und Tan, C. H. (1965) *J. Chem. Soc. (London)* 2743.
- Harborne, J. B., Mabry, T. J. und Mabry, H. (1975) *The Flavonoids*. Chapman & Hall, London.
- Goudard, M. und Chopin, J. (1976) *Compt. Rend.* **282**, 683.