

CANNABIGEROL-ÄHNLICHE VERBINDUNGEN AUS *HELICHRYSUM UMBRACULIGERUM**

FERDINAND BOHLMANN und EVELYN HOFFMANN

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

(Eingegangen am 8 December 1978)

Key Word Index—*Helichrysum umbraculigerum*; Inuleae; Compositae; new resorcinol derivatives; cannabigerol-like compounds; new chalcone derivative.

Abstract—The investigation of a further South African *Helichrysum* species afforded eleven resorcinol derivatives, most of them closely related to cannabigerol and the corresponding acid, both also being present in the aerial parts of *H. umbraculigerum*. Furthermore a new geranyl chalcone is present. The structures are elucidated by spectroscopic methods and some chemical transformations. The occurrence of the cannabigerol-like compounds in a composite is surprising. Probably, some of these compounds are formed by the combination of three different biogenetic pathways.

EINLEITUNG

Die bisherigen Untersuchungen von Vertretern der großen Gattung *Helichrysum* haben gezeigt, daß sie chemisch nicht sehr einheitlich ist [1]. Wir haben in der letzten Zeit vor allem zahlreiche südafrikanische Arten untersucht [1] und festgestellt, daß auch hier teilweise recht unterschiedliche Verbindungstypen zu beobachten sind, während sich wiederum bestimmte Gruppen durch das gemeinsame Vorkommen charakteristischer Substanzen abgrenzen lassen. In Fortführung dieser Untersuchungen haben wir jetzt *H. umbraculigerum* Less., eine mehrjährige, im östlichen Teil Südafrikas verbreitete Art, näher untersucht. Es zeigt sich, daß hier sehr charakteristische Verbindungstypen vorherrschen, bei denen es sich um Cannabigerol und ähnliche Resorcin-Derivate handelt, Verbindungstypen, die bisher nur aus *Cannabis sativa* isoliert worden sind.

DISKUSSION UND ERGEBNISSE

Während der Wurzelextrakt von *H. umbraculigerum* Less. keine charakteristischen Verbindungen ergibt, isoliert man aus den oberirdischen Teilen neben Squalen und 6-Hydroxytremeton (1) [2] ein komplexes Gemisch schwer trennbarer Substanzen, die nur teilweise direkt rein erhalten werden konnten, während die Hauptmenge erst nach Veresterung weitgehend trennbar ist. Hauptinhaltsstoffe sind überraschenderweise Cannabigerolsäure (3) [3] und die bereits synthetisch dargestellte isomere Säure 5 [4]. Die Isomeren unterscheiden sich im ¹H-NMR-Spektrum nur geringfügig, jedoch lassen sie sich klar unterscheiden, da bei 3 das 1'-H und das 2'-H in den Deshielding-Bereich der phenolischen OH-Gruppe gelangt und daher die betreffenden Signale bei etwas tieferen Feldern liegen (s. Tabelle 1). Auch die Signale für das aromatische Proton und für 1"-H liegen verschieden.

Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten von 3 und 5 (270 MHz,
CDCl₃, TMS als innerer Standard)

| | 3 | 5 |
|---------|-------------|------------|
| 3-H | s 6.29 | — |
| 5-H | — | s 5.85 |
| 1'-H | d(br) 3.44 | d(br) 3.38 |
| 2'-H | t(br) 5.29 | t(br) 5.26 |
| 4',5'-H | s(br) 2.08 | s(br) 2.10 |
| 6'-H | tqq 5.06 | tqq 5.06 |
| 8'-H | s(br) 1.59 | s(br) 1.60 |
| 9'-H | s(br) 1.68 | s(br) 1.68 |
| 10'-H | s(br) 1.82 | s(br) 1.82 |
| 1"-H | t(br) 2.89 | t(br) 3.06 |
| 2"-4"-H | m 1.34 | m 1.35 |
| 5"-H | t 0.92 | t 0.92 |
| OH | s(br) 11.98 | s(br) 6.15 |

J (Hz): 1',2' = 5',6' = 1",2" ~ 7.

Neben 3 isoliert man auch das Cannabigerol (2), das u.W. bisher wie 3 nur aus *Cannabis sativa* isoliert wurde. Es ist die Vorstufe des Tetrahydrocannabinols, das jedoch hier nicht beobachtet wird.

Daneben isoliert man zehn weitere Resorcin-Derivate mit ähnlichen Strukturen, die jedoch alle an Stelle des Pentylrestes den Phenylethyl- bzw. Styryl-Rest tragen. Die Konstitution des von 2 schwer trennbaren Diols 7 folgt klar aus den ¹H-NMR-Daten (s. Tabelle 2). Die Stellung des Geranyl-Restes folgt aus der Tatsache, daß die Signale der aromatischen Protonen zusammenfallen. Die Signale für 1"- und 2"-H bilden wie bei den weiter unten beschriebenen analogen Verbindungen ein charakteristisches AA'BB'-Multiplett, das nicht 1. Ordnung interpretierbar ist.

Die analoge Verbindung mit einer zusätzlichen Carboxylgruppe ist nur geringfügig polarer als 3 und 5. Das ¹H-NMR-Spektrum des Methylesters zeigt wiederum, daß der Geranylrest an C-5 steht, da die Signale für das aromatische Proton und für 1"-H wie bei 4 bei tieferen Feldern liegen (s. Tabelle 2). Es handelt sich also bei dem Naturstoff um 8.

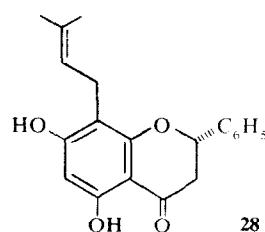
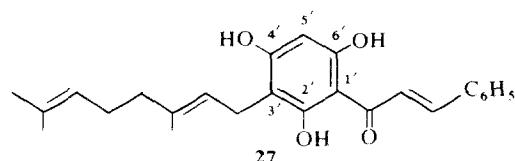
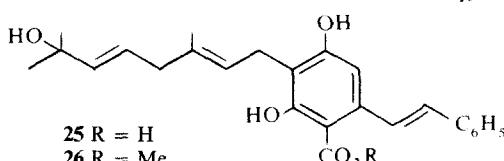
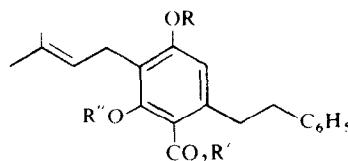
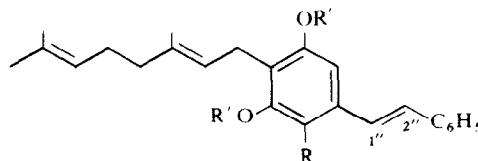
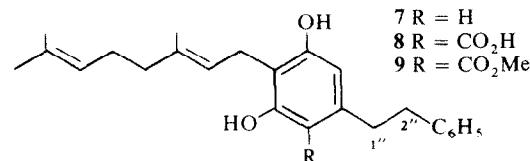
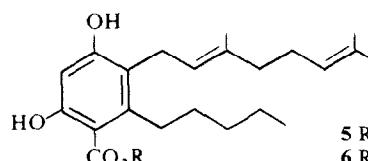
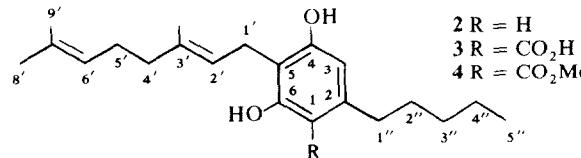
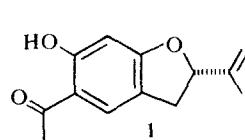
* 208. Mitt. in der Serie "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 207. Mitt. Bohlmann, F., Zdero, C., King, R. M. and Robinson, H. (1979) *Phytochemistry* 18, 1177.

Tabelle 2. $^1\text{H-NMR}$ -Daten für 7, 9, 11, 13, 22–24 und 26

| | 7 | 9 | 11 | 13 | 22* | 23 | 24† | 26 |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-H | | | | | | | | |
| 3-H | $\begin{cases} s \\ d(br) \end{cases}$ 6.23 | $\begin{cases} s \\ d(br) \end{cases}$ 6.26 | $\begin{cases} s \\ d(br) \end{cases}$ 7.11 | $\begin{cases} s \\ d(br) \end{cases}$ 6.60 | $\begin{cases} s \\ d(br) \end{cases}$ 6.52 | $\begin{cases} s \\ d(br) \end{cases}$ 6.90 | $\begin{cases} s \\ d(br) \end{cases}$ 6.93 | $\begin{cases} s \\ d(br) \end{cases}$ 6.58 |
| 1'-H | $d(br)$ 3.40 | $d(br)$ 3.45 | $d(br)$ 3.20 | $d(br)$ 3.49 | $d(br)$ 3.27 | $d(br)$ 3.15 | $d(br)$ 3.16 | $d(br)$ 3.49 |
| 2'-H | $t(br)$ 5.27 | $t(br)$ 5.29 | $t(br)$ 5.07 | $t(br)$ 5.30 | $t(br)$ 5.07 | $t(br)$ 5.01 | $t(br)$ 5.02 | $t(br)$ 5.36 |
| 4'-H | $s(br)$ 2.08 | $s(br)$ 2.08 | m 2.02 | m 2.10 | $s(br)$ 1.64 | $s(br)$ 1.67 | $s(br)$ 1.65 | $d(br)$ 2.79 |
| 5'-H | $s(br)$ 1.67 | | | $s(br)$ 1.67 | $s(br)$ 1.71 | | dt 5.72 | |
| 6'-H | $t(br)$ 5.06 | $t(br)$ 5.07 | $t(br)$ 5.05 | $t(br)$ 5.07 | | | | d 5.59 |
| 8'-H | $s(br)$ 1.59 | $s(br)$ 1.60 | $s(br)$ 1.59 | $s(br)$ 1.60 | | | | |
| 9'-H | $s(br)$ 1.69 | $s(br)$ 1.68 | $s(br)$ 1.66 | $s(br)$ 1.69 | | | | $s 1.34$ |
| 10'-H | $s(br)$ 1.82 | $s(br)$ 1.82 | $s(br)$ 1.73 | $s(br)$ 1.83 | | | | $s(br)$ 1.83 |
| 1''-H | 2.84^\ddagger | 3.13^\ddagger | d 7.06 | d 7.69 | 3.14^\ddagger | 2.91^\ddagger | 2.93^\ddagger | d 7.68 |
| 2''-H | 2.83^\ddagger | 2.83^\ddagger | d 6.98 | d 6.79 | 2.84^\ddagger | | d 6.78 | |
| C ₆ H ₅ | m 7.28 | m 7.31 | $d(br)$ 7.48 | $d(br)$ 7.49 | m 7.29 | m 7.29 | m 7.29 | $d(br)$ 7.49 |
| | m 7.20 | m 7.21 | $t(br)$ 7.35 | $t(br)$ 7.37 | m 7.20 | m 7.20 | m 7.20 | $t(br)$ 7.37 |
| CO ₂ Me | — | s 3.96 | — | s 3.95 | s 3.97 | s 3.87 | s 3.88 | s 3.95 |
| OAc | — | — | s 2.32 | — | — | s 2.28 | s 2.28 | — |
| OH | $s(br)$ 5.01 | $s(br)$ 5.91 | — | s 5.95 | s 11.74 | — | — | s 11.98 |
| | | s 12.1 | | s 12.0 | | | | |

* OAng: qq 6.29 dq 2.07; dq 2.04 (bei 16: iBu d 1.32; bei 18: d 1.05; bei 20: d 1.30, t 1.02).† OAng: qq 6.31; dq 2.08; dq 2.04.

‡ AA'BB'-System, nicht 1. Ordnung.

 J (Hz): 1',2' = 5',6' = 7; 1'',2'' = 16 (bei 11, 13 und 26).

Weiterhin isoliert man die 7 und 8 entsprechenden 1",2"-Dehydroverbindungen 10 und 12. 10 wurde als Diacetat von 7 getrennt. Erwartungsgemäß sind durch die 1",2"-Doppelbindung einige Signale im ¹H-NMR-Spektrum verändert (s. Tabelle 2). Aus dem Mischspektrum von 7 und 10 erkennt man eindeutig, daß auch hier der Geranylrest an C-5 steht. Das gilt analog für die Säure 12. Das ¹H-NMR-Spektrum des entsprechenden Methylesters 13 (s. Tabelle 2) läßt erkennen, daß der Styrylrest an C-2 und der Geranylrest an C-5 steht, da wiederum die entsprechenden Signale zu tieferen Feldern verschoben sind (3-H, 1'-H, 1"-H).

Fünf weitere Säuren sind auch nach Veresterung nur unvollständig trennbar. Das Diol 14 erhält man jedoch nach Überführung in das Diacetat 23 in reiner Form. Wie das ¹H-NMR-Spektrum zeigt (s. Tabelle 2), ist hier an Stelle des Geranylrestes der 3,3'-Dimethylallylrest getreten. 15, 17, 19 und 21 erhält man nach Veresterung mit Diazomethan als Gemisch, von dem sich nach Acetylierung ein Angelicat als Acetat (24) abtrennen läßt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Estergemisches (s. Tabelle 2) zeigt, daß die OH-Gruppe an C-6 frei und somit die an C-4 verestert vorliegt (s. 11.74). Das Spektrum zeigt weiter, daß als Esterreste Isobutyryl-, Isovaleryl-, 2-Methylbutyryl- und Angeloyl-Reste vorliegen. Alle Daten sind nur mit den angegebenen Konstitutionen vereinbar.

Schließlich isoliert man neben Pinocembrin (28) [5] noch das offenbar nicht bekannte Chalkon 27 und in kleiner Menge ein weiteres Resorcincarbonsäure-Derivat, das als Methylester gereinigt wird. Obwohl im Massenspektrometer kein Molekül-Ion zu beobachten ist, spricht das ¹H-NMR-Spektrum dafür, daß es sich um ein Hydroxy-Derivat von 13 handelt (s. Tabelle 2). Entsprechend sind die NMR-Spektren sehr ähnlich. Jedoch erkennt man, daß die Geranylseitenkette verändert vorliegen muß. Ein Singulett bei 1.34 sowie zwei olefinische Signale [*dt* 5.72 (*J* = 16, 7) und *d* 5.59 (*J* = 16)] sind zusammen mit einem Dublett bei 2.79 (2H, *J* = 7) nur mit dem Vorliegen der Gruppierung $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}=\text{CHCH}_2$ -vereinbar. Dem Naturstoff dürfte demnach die Konstitution 25 zukommen. Die Konstitution des Chalkons folgt klar aus den spektroskopischen Daten (s. Experimentelles). 27 ist der einzige Phloroglucin-Akkommling in dieser Pflanze, während aus anderen *Helichrysum*-Arten schon zahlreiche derartige Verbindungen isoliert wurden [1].

Überblickt man die Strukturen der isolierten Inhaltsstoffe, so ist bemerkenswert, daß es sich fast ausschließlich um Derivate des Resorcins handelt, die jedoch offensichtlich biogenetisch unterschiedlich aufgebaut werden. 2, 3 und 5 sind zweifellos Verbindungen, die durch Alkylierung von Olivetolcarbonsäure mit Geranylpyrophosphat gebildet werden, während bei 7, 8, 10, 12, 14, 15, 17, 19 und 21 anzunehmen ist, daß hier Resorcincarbonsäure die Vorstufe ist, die mit einer Verbindung aus dem Phenylpropan-Pool substituiert wird, wobei jedoch ein C-Atom verloren geht. Bei der Biogenese von 27 geschieht dies nicht, und wir erhalten ein normales Chalkon, das mit Geranylpyrophosphat alkyliert worden ist. Wahrscheinlich sind die Verbindungen mit Phenylethyl- bzw. Styryl-Seitenkette nicht durch Acetat-Aufbau wie bei der Olivetolcarbonsäure entstanden, da dann ein endständiges C-Atom fehlen würde, was sicher weniger wahrscheinlich ist. Offen ist jedoch, welcher Phenylpropan-Baustein benutzt wird. Evt. wäre die Addition des Anions eines Dihydrozimtsäure-Derivats denkbar. Verbindun-

gen vom Typ 8 sind offenbar noch nicht als Naturstoff isoliert worden.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob das ungewöhnliche Vorkommen dieser Cannabigerol-ähnlichen Verbindungen auf diese Art beschränkt ist oder ob sie bei *Helichrysum*-Arten bzw. anderen Compositen weiter verbreitet sind. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen erneut die Komplexität der Gattung *Helichrysum*.

EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9, CCl_4 ; ¹H-NMR: Bruker WH 270, TMS als innerer Standard; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß. Die lufttrocken zerkleinerten Pflanzenteile (im März 1977 in Natal am Cathedral Peak gesammelt, Herbar Nr. 77/48), extrahierte man mit Ether-Petrol 1:2 und trennte die erhaltenen Extrakte zunächst grob durch SC (Si gel, Akt. St. II). Die mit Ether-Petrol 1:3 und 1:1 eluierten Anteile wurden durch DC (Si gel GF 254) weiter aufgetrennt. Die mit Ether und Ether-MeOH, 10:1 eluierten Anteile wurden durch erneute SC mit Ether- CH_2Cl_2 , 1:9 weiter aufgetrennt. Ein Teil der so erhaltenen polaren Fraktionen wurde in Ether mit Diazomethan verestert und das so erhaltene Gemisch durch wiederholte DC aufgetrennt. Parallel dazu wurden auch die nicht veresterten Fraktionen durch DC weitgehend aufgetrennt, wobei jedoch nur einige Säuren rein erhalten werden konnten. Die Mengenangaben konnten daher nur aus den ¹H-NMR-Spektren von Mischfraktionen abgeschätzt werden. Bereits bekannte Substanzen identifizierte man durch die IR- und ¹H-NMR-Spektren.

640 g oberirdische Teile enthielten 18 mg Squalen, 30 mg 1, 120 mg 2, 750 mg 3, 750 mg 5, 300 mg 7, 750 mg 8, 20 mg 10, 180 mg 12, 90 mg 14, 18 mg 15, 17 und 19 (ca 1:1:1), 240 mg 21, 6 mg 25, 90 mg 27 und 10 mg 26, während 200 g Wurzeln keine definierten Substanzen lieferten.

2-[*2'-Phenylethyl*]-5-geranyl-(1')-resorcin (7). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : OH 3620; $\text{C}=\text{C}$ 1635; Aromat 1590. MS: M^+ *m/e* 350.225 (39 %) (ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_2$ 350.225); - C_5H_9 281 (18); - C_5H_9 259 (6); - C_9H_{15} 227 (100); $\text{C}_9\text{H}_{15}^+$ 123 (22); C_7H_7^+ 91 (47); C_5H_9^+ 69 (33).

2-[*2'-Phenylethyl*]-5-geranyl-(1')-resorcin-1-carbonsäure (8). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : CO_2H 3500–2600, 1625; Aromat 1575. MS: M^+ *m/e* 394.214 (26 %) (ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 394.214); - H_2O 376 (32); - CO_2 350 (35); 376 - C_5H_9 307 (71); 350 - C_7H_7 259 (26); 350 - C_9H_{15} 227 (100); $\text{C}_9\text{H}_{15}^+$ 123 (56); C_7H_7^+ 91 (48); C_5H_9^+ 69 (76). 15 mg 8 wurden mit Diazomethan verestert. Nach DC (Ether-Petrol, 1:1) erhielt man 10 mg 9, farbloses Öl, ¹H-NMR s. Tabelle 2.

2-[*Styryl-(2')*]-5-geranyl-(1')-resorcin (10). Farbloses Öl, nicht rein isoliertes Öl, das zur Reinigung mit Ac_2O acetyliert wurde. Nach DC (Ether-Petrol, 1:1) erhielt man 20 mg des Diacetats 11. MS: M^+ *m/e* 432.230 (35 %) (ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_4$ 432.230); -Keten 390 (7); 390 -Keten 348 (12); 348 - C_6H_5 279 (100); IR cm^{-1} : PhOAc 1775; $\text{CH}=\text{CH}$ 1630, 970.

2-[*Styryl-(2')*]-5-geranyl-(1')-resorcin-1-carbonsäure (12). Farbloses Öl, MS: M^+ *m/e* 392 (18 %) ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_4$); - H_2O 374 (18); - CO_2 348 (27); 374 - C_5H_9 305 (52); 348 - C_9H_{15} 225 (100). IR cm^{-1} : OH 3600, 3500–2700; CO_2R 1660; $\text{CH}=\text{CH}$ 1620, 970. Mit Diazomethan erhielt man den Methylester 13, farbloses Öl, MS: M^+ *m/e* 406.214 (10 %) (ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 406.214); - MeOH 374 (17); 374 - C_5H_9 305 (38); 374 - C_9H_{15} 251 (50); C_5H_9^+ 69 (100).

2-[*2'-Phenylethyl*]-5-[3,3'-dimethylallyl]-resorcin-1-carbonsäure (14). Farbloses Öl, das mit Diazomethan verestert und mit Ac_2O acetyliert wurde. Nach DC (Ether-Petrol, 1:1) erhielt man

das Diacetat **23**; farbloses Öl, MS: M⁺ m/e 424.189 (5%) (ber. für C₂₅H₂₈O₆ 424.189).

2-[2'-Phenylethyl]-5-[3,3'-dimethylallyl]-resorcin-1-carbonsäure-4-O-isobutyrat bzw. isovalerat bzw. 2-methylbutyrat (**15**, **17**, **18**). Farbloses, nicht getrenntes Öl, das mit Diazomethan in die Methylester **16**, **18** und **20** überführt wurde. Farbloses, nicht getrenntes Öl, MS: M⁺ m/e 410.209 (48%) und 424.225 (47%) (ber. für C₂₅H₃₀O₅ 410.209 und für C₂₆H₃₂O₅ 424.225); -O=C=CHR 339 (86); 339 -MeOH 307 (100). IR cm⁻¹: OH 3500–2600; PhOCOR 1740; PhCO₂R (brückengebunden) 1665.

2-[2'-Phenylethyl]-5-[3,3'-dimethylallyl]-resorcin-1-carbonsäuremethylester-4-O-angelicat (**22**). Nicht frei von **16**, **18** und **20** erhaltenes Öl, das zur Reinigung mit Ac₂O/4-Pyrrolidinopyridin [6] in **24** übergeführt wurde, farbloses Öl, MS: M⁺ m/e 464.220 (0.3%) (ber. für C₂₈H₃₂O₆ 464.220); -MeOH 432 (6); 432 -MeCO⁺ 389 (62); 389 -O=C=C(Me)CH=CH₂ 307 (70); C₂H₇CO⁺ 83 (100); IR cm⁻¹: PhOAc 1780; OAng, CO₂R 1730.

2-[Styryl-1']-5-[3',7'-dimethyl-7'-hydroxy-octa-2',5't-dien-1'-yl]-resorcin-carbonsäuremethylester (**26**). Farbloses Öl, MS: M⁺ m/e -; -MeOH, C₉H₁₅⁺ 251 (100); ¹H-NMR: s. Tabelle 2. IR cm⁻¹: OH 3600, 3500–2600; CO₂R 1650.

2',4',6'-Trihydroxy-3'-geranylchalcon (**27**). Zähes, gelbfärbtes Öl, UV λ_{max}^{EtOH} nm: 336. IR cm⁻¹: OH 3600, 3500–2600; C=O 1630; Aromat 1570. MS: M⁺ m/e 392.199 (37%) (ber. für

C₂₅H₂₈O₄ 392.198); -C₅H₉ 323 (19); -C₉H₁₅ 269 (87); 323 -C₆H₅CH=CH₂ 219 (100); 269 -C₆H₅CH=CH₂ 165 (66); C₅H₉⁺ 69 (36). ¹H-NMR (CDCl₃): 2,6-H m 7.61; 3-5-H m 7.33; 7-H d 8.03 (J = 16); 8-H d 7.81 (J = 16); 5-H s 5.91; OH s(br) 9.31 (2H) 6.20; Geranyl: d(br) 3.41 (2H, J = 7), t(br) 5.20 (1H, J = 7); s(br) 2.12 (4H); m 5.06 (1H); s(br) 1.60 (3H); s(br) 1.67 (3H); s(br) 1.84 (3H).

Danksagung—Frau Dr. O. Hilliard, Dept. of Botany, University of Natal, danken wir für die Hilfe und Identifizierung des Pflanzenmaterials, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung.

LITERATUR

- Bohlmann, F., Zdero, C. und Ziesche, J. (1979) *Phytochemistry* **18**, 1375 (dort weitere Lit.).
- Bohlmann, F. und Grenz, M. (1970) *Chem. Ber.* **103**, 90.
- Gaoni, Y. und Mechoulam, R. (1964) *Proc. Chem. Soc.* 82; Mechoulam, R. und Gaoni, Y. (1965) *Tetrahedron* **21**, 1223.
- Cardillo, G., Cricchio, R. und Merlini, L. (1968) *Tetrahedron* **24**, 4825.
- Lindstedt, G. und Miorny, A. (1951) *Acta Chem. Scand.* **5**, 1, 121, 129.
- Höfle, G. und Steglich, W. (1972) *Synthesis* 619.