

NEUE DITERPENE AUS GNAPHALIUM-ARTEN*

FERDINAND BOHLMANN und JÜRGEN ZIESCHE

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

(Eingegangen am 17 Mai 1979)

Key Word Index—*Gnaphalium undulatum*; *G. oligandrum*; *G. pellitum*; *G. wrightii*; *G. declinatum*; Compositae; new labdane derivatives; new carbon skeleton; new flavonol derivative.

Abstract—The investigation of *Gnaphalium undulatum* afforded two new labdane derivatives, one having a new carbon skeleton, and a new flavonol. Furthermore, an unknown diterpene lactone is present; its structure, however, could not be elucidated. The only American species investigated contains the *trans*-isomer of the precursor of the acetylenic chloroeno ether, which is widespread in *Gnaphalium* and in related genera. The chemotaxonomic situation is discussed briefly.

Die bisherigen Untersuchungen von Vertretern der Gattung *Gnaphalium*, Tribus Inuleae, haben neben Flavonen [1–7] nur die Acetylenverbindung **2** [8] erbracht. Beide Verbindungstypen findet man auch in der nahe verwandten Gattung *Helichrysum*, von der sich die Gattung *Gnaphalium* botanisch nur schwer differenzieren läßt. Wir haben daher einige Arten genauer untersucht.

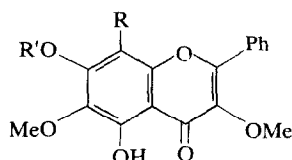
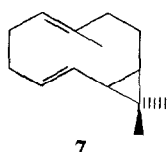
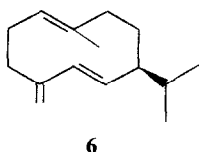
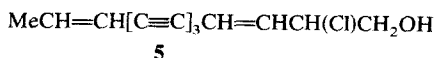
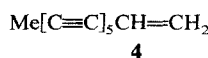
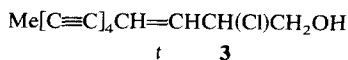
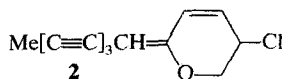
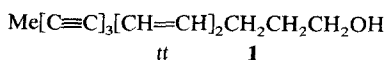
Die Wurzeln von *G. declinatum* L.f. liefern lediglich **3** und **4**, während die von *G. pellitum* H.B.K. nur **4** ergeben. In beiden Fällen ergaben die oberirdischen Teile keine definierten Verbindungen. Die Wurzeln von *G. oligandrum* (DC.) Hilliard et Burtt ergeben ebenfalls keine charakteristischen Inhaltsstoffe, während die oberirdischen Teile neben **6** und **7** die Diterpensäuren **10** und **14** als Hauptinhaltsstoffe liefern.

Die Wurzeln von *G. undulatum* L. enthalten ebenfalls **2** und **4** sowie **12**, während die oberirdischen Teile neben **1**, **7**, **10**, **11**, **13** und **14** zwei schwer trennbare Ent-labdanderivate liefern, denen wahrscheinlich die Konstitution **15** und **17** zukommen. **15** liefert bei der Acetylierung das Diacetat **16**, das durch Esterpyrolyse in das Dien **19** übergeht. Analog liefert auch das Diacetat von **17** beim Erhitzen das Dien **20**. Während die Struktur von **15** klar aus den ¹H-NMR-Daten von **15**, **16** und **19** zu entnehmen ist (s. Tabelle 1), ist die Frage nach der Konfiguration problematischer. Bekannt sind die Konfigurationen von drei Epimeren aus der Labdan-Reihe [9, 10]. Außerdem haben wir ein weiteres Diol aus einer *Denekia*-Art isoliert [11]. Vergleicht man die Drehwerte aller Dirole und die der Derivate (s. Tabelle 2), so kommt man zu dem Schluß, daß **15** und auch das aus *Denekia* isolierten Diol der Ent-Labdan-

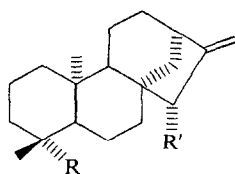
Reihe zugeordnet werden müssen. Da bei **15** die axiale OH-Gruppe an C-8 eindeutig aus den beobachteten Eu(fod)₃ Shifts der 10-Methylgruppe folgt, die bei **15a** deutlich geringer ist, müßte **15**, wenn es kein Ent-labdan-Derivat wäre, der Konfiguration von **23** entsprechen und könnte sich von diesem nur durch die Konfiguration an C-13 unterscheiden. Der Vergleich der Drehwerte von **21** und **23** zeigt jedoch, daß die alleinige Änderung an C-13 die optische Rotation zu positiven Werten verschiebt, was bei **16** nicht der Fall ist. Da **15** andererseits nicht mit **23** identisch ist, bleibt nur als Erklärung, daß **15** der Ent-Labdan-Reihe angehört. Da nach Überführung von **15** in **19** und **15a** in **19a** zwei deutlich verschiedene Acetate gebildet werden, die sich auch in der Drehrichtung unterscheiden, müssen sie sich in der Konfiguration an C-13 unterscheiden. Vergleicht man erneut die Drehwerte mit denen von **24** und **26**, so kommt man zu dem Schluß, daß die Konfigurationen wahrscheinlich den angegebenen entsprechen, da **26** stärker rechtsdrehend ist als **24** bzw. **25**. Wegen der geringen Menge an reiner Substanz, ist jedoch eine gewisse Unsicherheit dieser Schlußfolgerungen vorhanden, obwohl es auch biogenetisch wahrscheinlich ist, daß bei **15** die gleiche absolute Konfiguration vorliegt wie bei den Ent-kaurensäure-Derivaten, die durch ihre Drehungen sicher ist.

Das Massenspektrum des zweiten Diols zeigt, daß die Verbindung zwei Wasserstoffe weniger enthält. Entsprechend fehlt auch im ¹H-NMR-Spektrum ein Methylsignal. Dafür beobachtet man bei sehr hohem Feld liegende Signale, die zweifellos Cyclopropan-Protonen zuzuordnen sind (s. Tabelle 1). Im übrigen entspricht jedoch das Spektrum weitgehend dem von **15**. Es war daher naheliegend, daß entweder die Methylgruppe an C-10 oder eine an C-4 in einen Cyclopropanring umgewandelt worden ist. Messungen mit Eu(fod)₃ als Shift-Reagenz zeigen, zusammen mit Modellbetrachtungen, daß dafür nur die 18-Methylgruppe in Betracht kommt, da sonst nicht zu

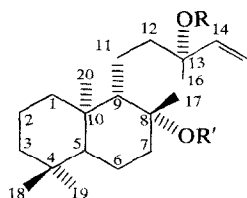
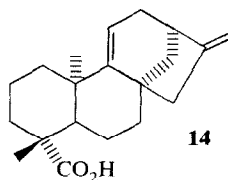
* 242. Mitt. in der Serie "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 241. Mitt. Bohlmann, F., Dutta, L. N., Knauf, W., Robinson, H. und King, R. M. (1980) *Phytochemistry* **19** (im Druck).



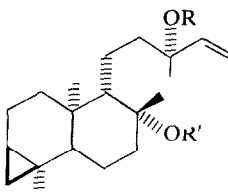
- 8 R = R' = H
9 R = OMe; R' = Me



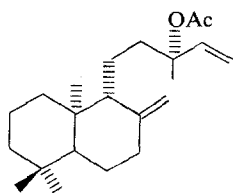
- 10 R = CO₂H; R' = H
11 R = CO₂H; R' = OH
12 R = Me; R' = H
13 R = CHO; R' = H



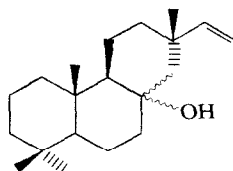
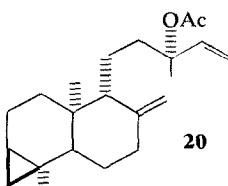
- 15 R = R' = H
15a 8β-OH, 13-epi
16 R = R' = Ac



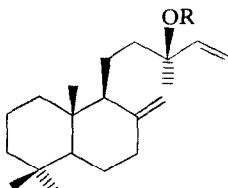
- 17 R = R' = H
18 R = R' = Ac



- 19a 13-epi



- 21 8α-OH
22 8α-OH, 13-epi
23 8β-OH



- 24 R = H
25 R = Ac
26 R = H, 13-epi

erklären wäre, daß bei α-ständigem Dreiring der Shift des Signals für 3-H stärker ist als der für 18-H (s. Tabelle 1). Die absolute Konfiguration und die an C-13 ist naturgemäß nicht gesichert und nur aus Analogie entsprechend der von **15** angegebenen. Wir möchten die **17** entsprechende Bisdesoxyverbindung Gnaphalen nennen.

Schließlich isoliert man noch ein Flavon, bei dem es sich um die Tetramethoxyverbindung **9** handeln muß, da die Verbindung eine chelatisierte OH-Gruppe besitzt, sowie ein Diterpen der Summenformel C₂₀H₂₈O₄, dessen Struktur nicht geklärt wurde. Die

Wurzeln von *G. wrightii* A. Gray ergaben neben α-Farnesen die Chlorhydrine **3** und **5**. **3** ist das *trans*-Isomere der Vorstufe von **2** [8]. Die oberirdischen Teile liefern das Flavon **8**. Überblickt man die isolierten Inhaltsstoffe, so ergeben sich keine klaren Differenzierungen zur nahe verwandten Gattung *Helichrysum*, da auch hier neben **1**, **2** und **4** häufiger Diterpene isoliert werden. Die amerikanischen Vertreter enthalten jedoch beide keine Diterpene. Zweifellos müssen noch sehr viel mehr Arten untersucht werden, bevor Aussagen über Differenzierungen möglich sind.

Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **15–20** (270 MHz, TMS als innerer Standard)

*	15	Δ^*	16	17	Δ^*	18	19	20	15a	Δ^*	15a-diAc
3 α -H				ddd 0.56	0.13	ddd 0.56		ddd 0.57			
14-H	dd 5.88	0.41	dd 5.96	dd 5.89	0.55	dd 5.97	dd 5.95	dd 5.98	dd 5.93	0.23	dd 5.98
15t-H	d(br) 5.23	0.43	d(br) 5.15	dd 5.24	0.60	d(br) 5.16	dd 5.13	d(br) 5.13	dd 5.22	0.20	d(br) 5.16
15c-H	d(br) 5.07	0.25	d(br) 5.11	dd 5.08	0.34	d(br) 5.12	dd 5.10	d(br) 5.12	dd 5.07	0.10	d(br) 5.13
16-H	s 1.25	0.30	s 1.52	s 1.26	0.53	s 1.52	s 1.54	s 1.55	s 1.30	0.25	s 1.47
17-H	s 1.15	0.27	s 1.44	s 1.22	0.23	s 1.52	{ddd 4.80 ddd 4.49}	{ddd 4.86 ddd 4.55}	s 1.13	0.25	s 1.40
18-H}	s 0.86	0.04	s 0.85	dd 0.45	0.06	dd 0.45	s 0.87	s 0.93	s 0.87	0.02	s 0.92
18'-H}				dd 0.01	0.06	dd 0.01					
19-H	s 0.78	0.12	s 0.71	s 0.96	0.11	s 0.94	s 0.81	s 0.80	s 0.83	0.01	s 0.86
20-H	s 0.76	0.34	s 0.81	s 0.78	0.46	s 0.82	s 0.68	s 0.65	s 0.96	0.14	s 0.81
OAc	—	—	s 1.99	—	—	s 2.00	s 2.02	s 2.02			s 1.98
			s 1.94	—	—	s 1.95					s 1.97

* Δ —Werte nach Zusatz von $\text{Eu}(\text{fod})_3$.J(Hz): 14, 15t=17; 14, 15c=10; bei **17**, **18** und **20**: 2 α , 3 α =6; 2 β , 3 α ~2; 3 α , 18=9; 3 α , 18'=6; 18, 18'=4; bei **19/20**: 9, 17~1.Tabelle 2. $[\alpha]_D$ -Werte von **15a**, **16**, **19**, **19a**, **21–24**, **26**

15a	16	21	21-Ac	22	23
-7.04	-5.5	-4.9 [9]	-29.0 [10]	+11 [9]	+12 [9]
19	19a	24	26		
+28.2	-14.5	+37 [9]	+51 [9]		

20 mg **16**, farbloses Öl, IR cm^{-1} : 1730, 1250 (OAc); 3080, 1645, 935 ($\text{CH}=\text{CH}_2$). MS: M^+ m/e 392 (0.1%) ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$); -AcOH 332(1.2); 332-AcOH 272(10); -Me 257(10), MeCO^+ 43(100).

$$[\alpha]_{24^\circ}^{\lambda} = \frac{589}{-5.5} \frac{578}{-5.9} \frac{546}{-6.8} \frac{436 \text{ nm}}{-12.0} (c = 2.0).$$

20 mg **16** und **18** (ca 4:1) destillierte man i. Vak. bei 12 Torr und 240°. Man erhielt nach DC (Ether-Petrol, 1:10) 10 mg **19** und **20** (ca 4:1), farbloses Öl, $^1\text{H-NMR}$ s. Tabelle 1.

$$[\alpha]_{24^\circ}^{\lambda} = \frac{589}{+28.2} \frac{578}{+28.8} \frac{546}{+31.2} \frac{436 \text{ nm}}{+52.4} (c = 0.17).$$

Analog wurde **15a** in **19a** übergeführt, farbloses Öl,

$$[\alpha]_{24^\circ}^{\lambda} = \frac{589}{-14.5} \frac{578}{-15.3} \frac{546}{-17.4} \frac{436 \text{ nm}}{-28.0} (c = 0.95).$$

8 α .13 α -Dihydroxygnaphalen (**17**). Farblose Kristalle, Schmp. 142–45° (Benzol). IR cm^{-1} : 3610(OH); 3090, 930 ($\text{CH}=\text{CH}_2$). MS: M^+ m/e 306.256 (1%) ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$); -H₂O 288 (10); 288-Me 273-H₂O 255 (5); 288-CH₂CH₂C(Me) (OH)CH=CH₂ 189(22); $\text{HO}^+=\text{C}(\text{Me})\text{CH}=\text{CH}_2$ 71(55); C_3H_7^+ 43(100).

$$[\alpha]_{24^\circ}^{\lambda} = \frac{589}{+33.6} \frac{578}{+36.8} \frac{546}{+43.2} \frac{436 \text{ nm}}{+72.0} (c = 0.25).$$

10 mg **17** wurden wie oben acetyliert. Nach DC (Ether-Petrol, 1:3) erhielt man 7 mg **18**, farbloses Öl, IR cm^{-1} : 1730, 1250(OAc); 3090, 1645, 930 ($\text{CH}=\text{CH}_2$). MS: M^+ m/e 390 (0.1%) ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4$); -AcOH 330(2)-AcOH 270(3); MeCO^+ 43(100).

3.6.7.8-Tetramethoxy-5-hydroxyflavon (**9**). Gelbgefärbte Kristalle, Schmp. 100.5° (Petrol); UV(Et₂O), nm: 366, 278; IR cm^{-1} : 3600–2700 (OH, chelatisiert); 1715, 1650, 1605 (Flavon); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: s 12.36 (OH); m 8.13, m 7.53 (Ph); s 4.10; s 3.94; s 3.93; s 3.87 (OMe); MS: M^+ m/e 358.105(62%) ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$); -Me 343(100).

EXPERIMENTELLES

IR: CCl_4 ; MS: 70 eV, Direkteinlaß; optische Rotation: CHCl_3 . Die lufttrocken zerkleinerten Pflanzenteile extrahierte man mit Ether-Petrol, 1:2 und trennte die erhaltenen Extrakte zunächst grob durch SC (Si gel, Akt. St. II) und weiter durch mehrfache DC (Si gel GF 254). Bekannte Substanzen identifizierte man durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit denen authentischer Substanzen.

Gnaphalium declinatum (Herbar Nr. 77/100). 18 g Wurzeln ergaben ca 21 mg **1** und 0.2 mg **4**, während 42 g oberirdische Teile keine definierten Verbindungen ergaben.

G. pellitum (Herbar Nr. RMK 6982). 80 g Wurzeln ergaben ca 0.1 mg **4**, während 75 g oberirdische Teile keine charakteristischen Verbindungen lieferte.

G. oligandrum (Herbar Nr. 77/7). 20 g Wurzeln ergaben nichts charakteristisches, während 140 g oberirdische Teile 10 mg **6**, 10 mg **7**, 80 mg **10** und 50 mg **14** lieferten.

G. undulatum (Herbar Nr. 77/63). 11 g Wurzeln ergaben ca 0.5 mg **2**, 0.1 mg **4** und 5 mg **12**, während 70 g oberirdische Teile 3 mg **6**, 15 mg **7**, 350 mg **10**, 20 mg **11**, 10 mg **13**, 60 mg **14**, 30 mg **15** (Ether-Petrol, 1:1, mehrfach), 20 mg **17** (Ether-Petrol, 1:1, mehrfach) und 10 mg **9** (Ether-Petrol, 1:1) lieferten.

G. wrightii (Herbar Nr. RMK 7722). 30 g Wurzeln ergaben 7 mg α -Farnesen, 0.5 mg **3**, 1 mg **5**, während 300 g oberirdische Teile 50 mg **8** lieferten.

8-*epi-Ent-sclareol* (**15**). Nicht völlig frei von **17** erhaltene Kristalle, MS: M^+ m/e —; -H₂O 290.261 (5%) ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}$); C_3H_7^+ 43(100); $\text{MeC}(\text{OH})\text{CH}=\text{CH}_2^+$ 71(58). 25 mg **15** in 0.1 ml Dimethylanilin versetzte man mit 0.1 ml AcCl. Nach 20 hr Stehen bei RT wurde in Ether aufgenommen und neutralgewaschen. Nach DC (Ether-Petrol, 1:3) erhielt man

Danksagung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit, Herrn Dr. R. M. King, Smithsonian Institution Washington, für das Pflanzenmaterial.

LITERATUR

1. Ohlendorf, D., Schwarz, R. und Haensel, R. (1971) *Arch. Pharm.* 213.
2. Haensel, R. (1970) *Z. Naturforsch.* **25**, 989.
3. Maruyama, M. (1974) *Phytochemistry* **13**, 286.
4. Wagner, H., Maurer, G., Farkas, L., Hänsel, R. und Ohlendorf, D. (1971) *Chem. Ber.* **104**, 2381.
5. Hakura, Y., Inoto, T., Kato, A. und Yagishita, K. (1975) *Agric. Biol. Chem.* **39**, 2237.
6. Escarria, S., Torrenegra, R. D. und Angarita, B. (1977) *Phytochemistry* **16**, 1618.
7. Torrenegra, R. D., Escarria, S. und Dominguez, X. (1978) *Rev. Latinoam. Quim.* **9**, 101.
8. Bohlmann, F., Burkhardt, T. und Zdero, C. (1973) *Naturally Occurring Acetylenes*. Academic Press, London und New York.
9. Carman, R. M. (1966) *Aust. J. Chem.* **19**, 629.
10. Ohloff, G. (1958) *Helv. Chim. Acta* **41**, 845.
11. Bohlmann, F., Zdero, C., Hoffmann, E., Mahanta, P. K. und Dorner, W. (1978) *Phytochemistry* **17**, 1917.