

Iridoide aus einigen *Teucrium*- und *Ajuga*-Arten

Iridoids in Some *Teucrium* and *Ajuga* Species

Johann Ruhdorfer [1] und Horst Rimpler

Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Freiburg, Schänzlestr. 1, D-7800 Freiburg

Z. Naturforsch. 36 c, 697–707 (1981); eingegangen am 18. Mai 1981

Iridoids, *Teucrium*, *Ajuga*, Chemotaxonomy, Teucardosid, Teuhircosid

7 species of the genus *Teucrium* and 3 species of the genus *Ajuga* have been examined for iridoids. Besides the known compounds Harpagid, 8-O-Acetylharpagid, Ajugol, Ajugosid and Reptosid, which we have isolated from species of both genera, two new iridoids Teucardosid (1) [2] and Teuhircosid (5) have been isolated from *Teucrium* species only. The structure and relative configuration of the new compounds have been determined by spectroscopic methods ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, MS) and some chemical reactions. The taxonomic significance of our results is discussed.

Einleitung

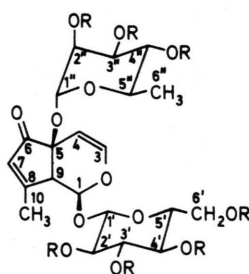
Die Gattungen *Ajuga* und *Teucrium* gehören zur Unterfamilie Ajugoideae. Die Ajugoideae und die Prostantheroideae wurden von Briquet [3] erstmals als verbenoide Labiaten bezeichnet, da sie gynoeceummorphologisch eine Übergangsstellung zwischen Lamiaceae (Labiata) und Verbenaceae einnehmen. Gliederungsvorschläge für die Lamiaceae nach morphologischen Gesichtspunkten wurden von Benthams [4], Endlicher [5], Benthams u. Hooker [6], Briquet [3], Junell [7], Melchior [8], Wunderlich [9] und El-Gazzar und Watson [10] erarbeitet. Die Gattung *Ajuga*, die etwa 50 Arten umfaßt, wurde von Benthams [4], Briquet [3], Boissier [11], Pissjaukova [12], die Gattung *Teucrium*, zu der etwa 100 Arten zählen, von Schreber [13], Benthams [4], Willkomm [14], Boissier [11], Briquet [3] und in neuerer Zeit von Juzepschuk [15], Tutin [16] und Kästner [17] in unterschiedlicher Weise gegliedert. Bisher wurden chemotaxonomische Untersuchungen mit chromatographischen Methoden von Wieffering [18], Fikenscher [19], Kooiman [20] und Litvinenko [21] durchgeführt. Außerdem wurden die Iridoide Ajugol, Ajugosid und Reptosid aus *Ajuga reptans* [22, 23], sowie Harpagid und 8-O-Acetylharpagid aus *Ajuga pyramidalis* [24] isoliert. Wir haben beide Gattungen nochmals auf das Vorkommen von Iridoidglykosiden untersucht, da die chromatographischen Verfahren nicht immer eine eindeutige Interpretation erlauben und sich die Ergebnisse zum Teil widersprachen (vgl. z. B.: Kooiman, Fikenscher und

Litvinenko). Außerdem erwarteten wir, daß mit den chromatographischen Methoden nicht alle Iridoide erfaßt wurden; z. B. wies Kooiman bereits auf weitere noch nicht identifizierte Iridoide hin. Wir haben Pflanzen aus den beiden Sektionen der Gattung *Ajuga* (nach Briquet [3]) und aus vier Sektionen der von Kästner [17] in sechs Sektionen gegliederten Gattung *Teucrium* untersucht, um festzustellen, ob die Iridoidakkumulation weitere Argumente für eine Neugliederung des Lamiaceae-Verbenaceae Komplexes liefern kann.

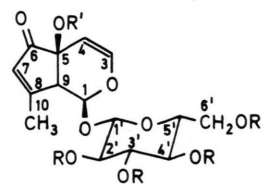
Ergebnisse

Teucrium arduini L.

In *Teucrium arduini* L. wurden von Kooiman [20] vier Iridoide chromatographisch nachgewiesen, deren Strukturen jedoch nicht näher ermittelt worden sind. Drei dieser Verbindungen wurden als Teucrium-Glykoside A ($R_f = 0,81$), B ($R_f = 0,55$) und



- 1 R = -H
- 2 R = -Si(CH₃)₃
- 3 R = -COCH₃
- 4 R = -CH₃



- 5 R = R' = -H
- 6 R = -COCH₃ R' = -H
- 7 R = R' = -Si(CH₃)₃

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Rimpler.
0341-0382/81/0900-0697 \$ 01.00/0

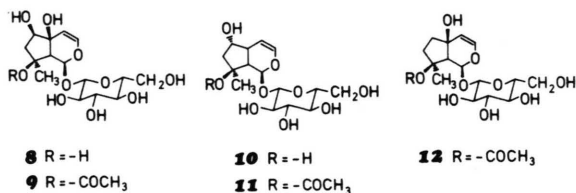


Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitalized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition “no derivative works”). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.



C ($R_f = 0,36$) bezeichnet. Wir konnten aus dieser Pflanze fünf Iridoide isolieren: 8-O-Acetylharpagid (**9**), Ajugosid (**11**), Reptosid (**12**), eine Verbindung, die wahrscheinlich mit Ajugol (**10**) identisch ist, und ein neues Iridoid aus der Gruppe der 1.5-Diglykoside [25–27], für welches wir den Namen Teucardosid [2] vorschlagen. **1** gibt wie die meisten Iridoide mit dem Reagenz nach Trim und Hill [28] eine Farbreaktion, sowie bei Behandlung mit wäßrigen Säuren eine braungefärbte Lösung, aus der sich ein dunkler Niederschlag abscheidet [29]. Für das Vorliegen einer Iridoidstruktur mit der Gruppierung $-O-CH=CH-R$ sprechen folgende Daten: IR, $\nu = 1650\text{ cm}^{-1}$; NMR, $\delta = 6,45\text{ ppm}$ und $5,02\text{ ppm}$ (Tab. I); UV, $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} = 206\text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,20$). Ein weiteres Maximum bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} = 229\text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,20$) deutet auf das Vorliegen eines konjugierten Enonsystems im Cyclopentanring hin [30]. Dies steht im Einklang mit dem IR-Spektrum von **1**: $\nu = 1715\text{ cm}^{-1}$ ($C=O$), 1625 cm^{-1} ($C=C$) und dem ^{13}C -NMR (Tab. II). Die ^{13}C -NMR-Werte stimmen gut mit den Daten des 3-Methyl-2-cyclopentenons [31] überein. Da eine exocyclische Lage der Doppelbindung auch wegen der ^1H -NMR-Daten auszuschließen ist, sollte es sich um ein 7-en-6-on System handeln. Dies wird durch das Protonenresonanzspektrum bestätigt: Strahlt man in das $C(10)\text{-H}_3$ Signal ein, so vereinfacht sich das Multiplett des $C(7)\text{-H}$ zu einem Dublett ($J_{7,9} = 2,0\text{ Hz}$). Strahlt man in das $C(9)\text{-H}$ Signal ein, wird das Multiplett

des $C(7)\text{-H}$ zum Quadruplett ($J_{7,10} = 1,3\text{ Hz}$). Diese Fernkopplungen sind nur mit der 7-en-6-on Struktur und einer axialen Stellung des $C(9)\text{-H}$ vereinbar. Da das $C(3)\text{-H}$ ($J_{3,4} = 6,5\text{ Hz}$) keine weitere Aufspaltung zeigt, wie sie bei einer Fernkopplung mit dem $C(5)\text{-H}$ zu erwarten wäre, kann am $C(5)$ kein Proton gebunden sein. Dies wird auch durch die Schlüsselfragmente $m/e = 147, 169$ im Massenspektrum von **2** (Abb. 1) bestätigt [32–34]. Bei der Acetylierung von **1** mit Pyridin/Acetanhydrid unter milden Bedingungen entsteht ein Heptaacetat **3**, dessen IR-Spektrum keine freie OH-Gruppe zeigt. Daher muß am $C(5)$ ein Substituent OR gebunden sein. Nach saurer Hydrolyse konnte mittels DC und PC Rhamnose und Glucose nachgewiesen werden. Die beiden Zucker liegen nach halbquantitativer Auswertung der Chromatogramme im Verhältnis 1:1 vor. Einen weiteren Beweis für das Vorliegen der beiden Zucker liefern die Fragmentierungen der Verbindungen **2** und **4**. Im Massenspektrum von **2** weisen die Fragmente $m/e = 451, 361, 271, 243, 204, 191, 129, 103, 73$ auf einen Hexopyranosylrest [33, 35, 36] und die Fragmente $m/e = 363, 273, 183$ auf einen 6-Desoxyhexopyranosylrest hin. Dies steht im Einklang mit den Fragmenten $m/e = 219, 187, 155$, bzw. $m/e = 189, 157$ des Massenspektrums von **4** [37]. Weiter läßt sich aus dem Massenspektrum der permethylierten Verbindung **4** (Abb. 2) ein Hinweis auf die Verknüpfung der Zucker entnehmen. Die Fragmente $m/e = 353, 179$ lassen sich nur erklären, wenn am $C(5)$ des Aglykons die Rhamnose gebunden ist. Die Verknüpfung der Zucker wurde nach der Methode von Hakomori [38], modifiziert nach Hellerqvist [39] bewiesen. Nach Permethylierung von **1**, anschließender Hydrolyse, Reduktion und Acetylierung konnte mittels gc/ms-Analyse 1.5-Diacetyl-2.3.4.6-tetra-O-methylglucit und 1.5-Diacetyl-2.3.4-

Tab. I. ^1H -NMR Daten (250 MHz, δ -Skala, D_2O , $\text{TsPd}_4\text{Na} = \text{O}$, Kopplungskonstanten in Hz).

Verbindung	C(1)-H	C(3)-H	C(4)-H	C(7)-H	C(9)-H	C(10)-H ₃	C(1')-H	C(1'')-H	C(6'')-H ₃
1	5,98 d $J_{1,9} = 1,8$	6,45 d $J_{3,4} = 6,5$	5,02 dd $J_{3,4} = 6,5$ $J_{4,9} = 1,3$	6,11 m $J_{7,10} = 1,3$ $J_{7,9} = 2,0$	3,80 m	2,31 dd $J_{7,10} = 1,3$ $J_{9,10} \approx 1$	4,75 d $J_{1',2'} = 8,0$	5,31 d $J_{1'',2''} = 2,0$	1,20 d $J_{5'',6''} = 6,5$
5	6,07 d $J_{1,9} = 2,5$	6,38 d $J_{3,4} = 6,5$	5,01 dd $J_{3,4} = 6,5$ $J_{4,9} = 1,3$	6,05 m	3,39 m	2,29 dd $J_{7,10} = 1,3$ $J_{9,10} = 1,0$	4,75 d $J_{1',2'} = 8,0$		

d = Dublett, dd = Dublett-Dublett, m = Multiplett.

Tab. II. ^{13}C -NMR Daten (δ -Skala, D_2O , $\text{TsPd}_4\text{Na} = \text{O}$)

C-Atome	Teucardosid (1)	Teuhircosid (5)
1	94,6	94,1
3	146,1	144,4
4	104,6	106,1
5	79,0	79,2
6	208,2	210,8
7	130,5	130,2
8	180,1	179,2
9	55,3	58,9
10	20,4	20,2
1'	98,8	100,7
2'	74,7	74,5
3'	78,5	78,1
4'	72,4	72,5
5'	75,4	75,2
6'	63,5	63,5
1''	101,2	
2''	72,8	
3''	72,3	
4''	71,9	
5''	70,4	
6''	19,3	

tri-O-methyl-6-desoxymannit nachgewiesen werden. Dies beweist, daß die Zucker einzeln an das Aglykon gebunden sind. Die Stellung der Zucker konnte mit NOE-Experimenten nachgewiesen werden: Bei Einstrahlung in das $\text{C}(1')\text{-H}$ Signal der Glucose erhöht sich die Intensität der Signale für das $\text{C}(1)\text{-H}$ und das $\text{C}(3)\text{-H}$. Bei Einstrahlung in das $\text{C}(1'')\text{-H}$ der Rhamnose kann man einen positiven NOE-Effekt auf das $\text{C}(9)\text{-H}$ nachweisen. Die Rhamnose sollte daher über $\text{C}(5)$ und die Glucose über $\text{C}(1)$ an das Aglykon gebunden sein. Durch die Wechselwirkung zwischen dem $\text{C}(1')\text{-H}$ und $\text{C}(9)\text{-H}$ ist auch die *cis*-Verknüpfung der Ringe bewiesen. Dies wird durch die Fernkopplung $J_{4,9} = 1,3 \text{ Hz}$ bestätigt. Bei einer *trans*-Anordnung beider Ringe kann sich keine W-Anordnung, die für eine Fernkopplung über 4 σ -Bindungen erforderlich ist [40], ausbilden. Die Konfiguration der Zucker am $\text{C}(1')$ und $\text{C}(1'')$ ergibt sich aus den ^1H -NMR-Daten. Die Glucose ist β -glykosidisch ($J_{1',2'} = 8,0 \text{ Hz}$), die Rhamnose α -glykosidisch ($J_{1'',2''} = 2,0 \text{ Hz}$) gebun-

den. Der Cyclopentenonring ist wegen des Enonsystems planar gebaut [41]. Die relative Konfiguration am $\text{C}(1)$ ergibt sich aus der Kopplungskonstanten $J_{1,9} = 1,8 \text{ Hz}$. Dies spricht für eine *trans*-Anordnung der Protonen am $\text{C}(1)$ und $\text{C}(9)$, wobei $\text{C}(1)\text{-H}$ äquatorial und $\text{C}(9)\text{-H}$ axial angeordnet ist und der Dihydropyranring in einer HC_1^9 -Konformation vorliegt. Teucardosid besitzt demnach die Struktur und relative Konfiguration 1.

Teucrium hircanicum L.

Aus *Teucrium hircanicum* L. wurden drei Iridoide isoliert: Teucardosid (1) und 8-O-Acetylharpagid (9), die durch Vergleich mit authentischen Substanzen identifiziert wurden, sowie ein neues Iridoid 5, für welches wir den Namen Teuhircosid vorschlagen. Das UV-Spektrum von 5: $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} = 202 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 3,87$) und 226 nm ($\log \epsilon = 3,88$), sowie das IR-Spektrum: $\nu = 1715, 1650, 1625 \text{ cm}^{-1}$ weisen auf eine Iridoidstruktur mit dem gleichen Cyclopentenonring wie in 1 hin [2]. Nach enzymatischer Hydrolyse von 5 mit β -Glucosidase konnte chromatographisch Glucose nachgewiesen werden. Dies steht im Einklang mit dem Massenspektrum von 7, das die typischen Fragmente für den Hexopyranosylrest aufweist. Daß nur ein Molekül Glucose an das Aglykon gebunden ist, geht aus der Intensität

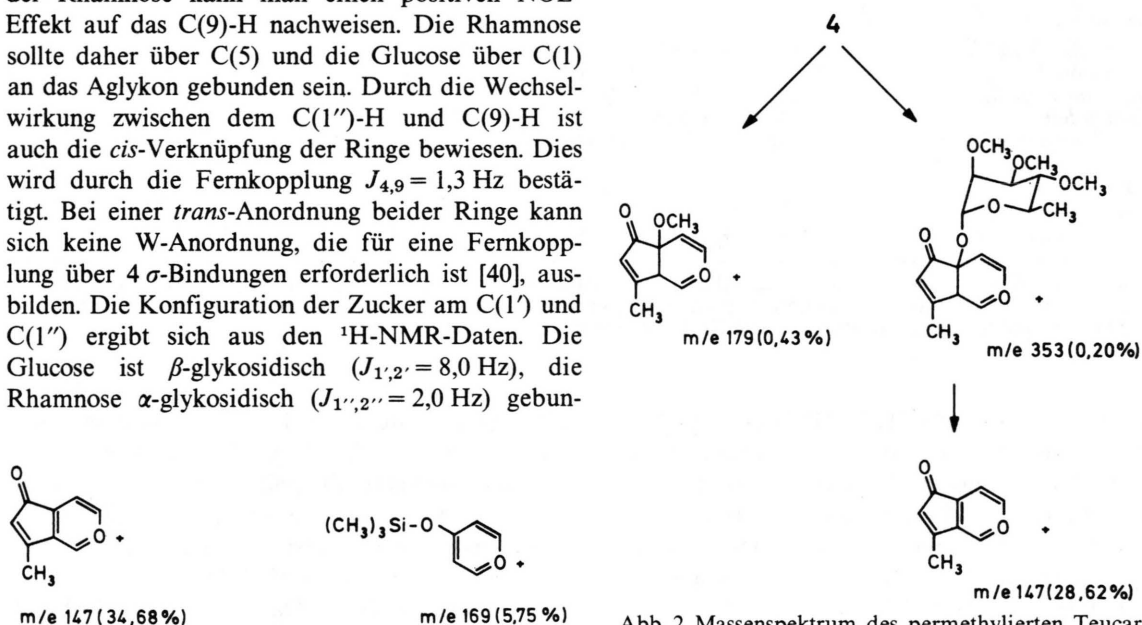


Abb. 2 Massenspektrum des permethylierten Teucardosid 4: Wichtige Fragmentierungswege (das Molekülion wurde nicht nachgewiesen).

Abb. 1. Schlüsselfragmente im Massenspektrum der silylierten Verbindungen von 2 und 7.

Tab. III. Von uns und anderen Arbeitsgruppen im Tribus Ajugeae nachgewiesene Iridoidglykoside. Die Arten sind nach dem System von Kästner [17] (*Teucrium*) bzw. Briquet [3] (*Ajuga*) geordnet.Gattung *Ajuga*Section: *Chamaepithys*

<i>Ajuga chamaecistus</i> Ging.	HA (c) [21], AHA (c) [21]
<i>Ajuga chamaepithys</i> (L.) Schreb.	HA (c) [21], (a)*, AHA (c) [20, 21], (a)*, AD (b)*, RE (a)*
<i>Ajuga chia</i> Schreb.	HA (c) [21], AHA (c) [21]
<i>Ajuga oblongata</i> Bieb.	HA (c) [21], AHA (c) [21]
<i>Ajuga pseudochia</i> Shost.	HA (c) [21], AHA (c) [21]
<i>Ajuga salicifolia</i> (L.) Schreb.	HA (c) [21], AHA (c) [21]
<i>Ajuga laxmannii</i> (L.) Benth.	HA (c) [21]

Section: *Bugula*

<i>Ajuga genevensis</i> L.	HA (c) [20, 21], AHA (c) [20, 21]
<i>Ajuga multiflora</i> Bunge	HA (c) [21], AHA (c) [21]
<i>Ajuga orientalis</i> L.	HA (c) [21], AHA (c) [21], (a)*
<i>Ajuga pyramidalis</i> L.	HA (a) [24]*, AHA (a) [24]*, RE (b)*
<i>Ajuga reptans</i> L.	HA (c) [18, 20, 21], AHA (c) [18, 21], AL (a) [22], AD (a) [22], RE (a) [23]

Gattung *Teucrium*Section: *Teucrium*

<i>Teucrium bicolor</i> Sm.	HA (c) [19]
<i>Teucrium cubense</i> Jacq.	AHA (c) [20], (a)*, RE (a)*
<i>Teucrium fruticans</i> L.	HA (c) [19], AHA (c) [19]
<i>Teucrium orientale</i> L.	HA (c) [21]
<i>Teucrium taylori</i> Boiss.	HA (c) [21]

Section: *Chamaedrys*

<i>Teucrium aureum</i> Schreb.	HA (c) [19], AHA (c) [19]
<i>Teucrium montanum</i> L.	HA (c) [18, 19], AHA (c) [18, 19]
<i>Teucrium polium</i> L.	HA (c) [19], AHA (c) [19]
<i>Teucrium pyrenaicum</i> L.	HA (c) [19], (a)*, AHA (a)*, TEA (a)*
<i>Teucrium chamaedrys</i> L.	HA (c) [19], AHA (c) [19]
<i>Teucrium flavum</i> L.	HA (c) [19, 20], AHA (c) [19, 20], (a)*
<i>Teucrium lucidum</i> L.	HA (c) [19]

Section: *Scorodonia*

<i>Teucrium massiliense</i> L.	HA (c) [19], AHA (c) [19]
<i>Teucrium scorodonia</i> L.	AHA (c) [19], (a)*, RE (a)*
<i>Teucrium canadense</i> L.	HA (c) [19], AHA (c) [19]
<i>Teucrium arduini</i> L.	AHA (a)*, AD (b)*, AL (b)*, RE (b)*, TEA (a)*
<i>Teucrium hircanicum</i> L.	HA (c) [19, 20], AHA (c) [19, 20], (a)*, TEA (a)*, TEH (a)*

Section: *Scordium*

<i>Teucrium botrys</i> L.	TEA (a)*
<i>Teucrium scordium</i> L.	HA (c) [19], AHA (c) [19]

HA, Harpagid; AHA, 8-O-Acetylharpagid; AL, Ajugol; AD, Ajugosid; RE, Reptosid; TEA, Teucardosid; TEH, Teuhircosid. Nachweismethoden: a, isoliert; b, gc/ms-Analyse nach HPLC-Trennung; c, papierchromatographisch; mit * bezeichnete Verbindungen wurden durch eigene Untersuchungen nachgewiesen.

der Resonanzsignale des ^1H -NMR-Spektrums hervor. Die Kopplungskonstante $J_{1,2} = 8,0$ Hz beweist, daß die Glucose β -glykosidisch an das Aglykon gebunden ist. Da das C(3)-H ($J_{3,4} = 6,5$ Hz) von **5** keine weitere Aufspaltung zeigt, wie dies bei einer Fernkopplung mit dem C(5)-H zu erwarten wäre, muß am C-5 ein Substituent OR gebunden sein. Bei der Acetylierung von **5** unter milden Bedingungen, bei welcher OH-Gruppen am C-5 nicht acetyliert

werden [42], entsteht das Tetraacetat **6**, dessen IR-Spektrum noch eine freie Hydroxylbande bei 3450 cm^{-1} aufweist. Deshalb muß die C(5)-OH Gruppe in **5** frei sein. **5** sollte also die gleiche Grundstruktur wie Teucardosid besitzen; nur der Rhamnosylrest fehlt. Dies wird durch die ähnlichen ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Daten von **1** und **5** (Tab. I und II) bewiesen. Abweichungen sind offenbar auf die verschiedene Substitution am C-5 zurückzu-

führen. Die Signale der β -C-Atome C-6, C-4, C-9 im ^{13}C -NMR-Spektrum von **1** sind, wie zu erwarten, nach höherem Feld verschoben [43]. Auffallend ist allerdings, daß das Signal des α -C-Atoms (C-5) in **1** und **5** nahezu die gleiche chemische Verschiebung hat. Die ^1H -NMR-Spektren von **1** und **5** sind sehr ähnlich; nur die Lage des C(9)-H Signals von **1** weicht stärker ab; es ist gegenüber dem Signal von **5** um 0,41 ppm nach tieferem Feld verschoben. Dies ist wohl auf eine Wechselwirkung des C(9)-H mit dem Glykosylrest am C-5 zurückzuführen. Ähnliche Verschiebungen des C(9)-H treten auch bei anderen Diglykosyl-Iridoiden auf [26, 27]. **5** besitzt demnach die angegebene Struktur und relative Konfiguration; es unterscheidet sich von **1** nur durch das Fehlen des Rhamnosylrestes am C-5.

Weitere *Ajuga*- und *Teucrium*-Arten

Wir versuchten, aus jeder Sektion der beiden Gattungen mindestens einen Vertreter auszuwählen; von den Sektionen *Teucriopsis* und *Isotriodon* der Gattung *Teucrium* konnten wir jedoch keine Pflanzen oder Samen zur Aufzucht erhalten. Aus der Gattung *Ajuga* wurden drei Arten, aus der Gattung *Teucrium* sieben Arten auf das Vorkommen von Iridoidglykosiden untersucht. Unsere Ergebnisse und die anderer Arbeitsgruppen sind in Tab. III zusammengefaßt, die wir nach dem System von Briquet [3] und von Kästner [17] gegliedert haben. Die meisten der von uns nachgewiesenen bekannten Verbindungen wurden isoliert und durch Vergleich der IR-Spektren mit denen authentischer Verbindungen identifiziert (a). In einigen Fällen wurde der Vergleich nur chromatographisch sowie durch GC/MS durchgeführt (b).

Diskussion

Die in Tabelle III zusammengefaßten Ergebnisse lassen folgende Schlußfolgerungen zu: Die Verbindungen des Harpagid-Typs (8- β -Hydroxy-8- α -methyl- C_9 -Iridoide und deren Derivate) sind sowohl in der Gattung *Teucrium* als auch in der Gattung *Ajuga* weit verbreitet. Sie kommen bis auf eine Ausnahme in allen untersuchten Arten vor. Die am häufigsten in hoher Konzentration (etwa 0,25%) akkumulierte Verbindung ist 8-O-Acetylharpagid. Harpagid, Ajugol, Ajugosid und Reptosid werden meist in wesentlich geringerer Konzentration (etwa 0,01%) akkumuliert.

Die Strukturen der neuen Iridoide Teucardosid (**1**) und Teuhircosid (**5**) weichen deutlich vom Harpagid-Typ ab. Man kann sie als Varianten des Aucubin-Typs auffassen. Diese Verbindungen konnten bisher nur in der Gattung *Teucrium* – allerdings nur in einem Teil der untersuchten Arten – nachgewiesen werden. **1** und **5** werden in einer Konzentration von etwa 0,25% in den Pflanzen akkumuliert und sind neben dem 8-O-Acetylharpagid die zweite Hauptkomponente der Iridoidfraktion. Eine Korrelation der Akkumulation von **1** und **5** mit infragenerischen Taxa ist nicht erkennbar: Die Verbindungen wurden in drei der vier bisher untersuchten Sektionen nachgewiesen.

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, wurden viele Gliederungsvorschläge aufgrund morphologischer Untersuchungen zur Neugliederung des Lamiaceae-Verbenaceae Komplexes gemacht. Unsere Ergebnisse sollen anhand der von El-Gazzar und Watson [10] vorgeschlagenen Gliederung diskutiert werden: Nach dieser Gliederung wird der Lamiaceae-Verbenaceae Komplex in zwei Hauptgruppen aufgeteilt. Die Hauptgruppe A umfaßt Teile der Lamiaceae sowie die gesamten Gattungen der Verbenaceae. Die Hauptgruppe B umfaßt den übrigen Teil der Lamiaceae. Diese Einteilung korreliert auch gut mit chemischen [44, 45] und weiteren morphologischen Merkmalen [9, 46, 47]. Die Hauptgruppe A ist durch die weite Verbreitung von Iridoidglykosiden charakterisiert; sie wird nach Hegnauer [48] aus biochemischer Sicht als die ursprüngliche Gruppe angesehen. Die Hauptgruppe B kann als die abgeleitete Gruppe, bei welcher die nichtflüchtigen Verbindungen im Laufe der späteren Entwicklung weitgehend durch flüchtige isoprenoide Sekundärstoffe (Mono- und Sesquiterpene der ätherischen Öle) ersetzt wurden, betrachtet werden. Auch nichtglykosidierte Iridoide kommen im ätherischen Öl einzelner Gattungen der Gruppe B vor [49, 50].

Nach Melchior [8] werden die Lamiaceae in etwa 200, die Verbenaceae in etwa 100 Gattungen unterteilt. Von diesen insgesamt 300 Gattungen konnten in bisher 35 Gattungen Iridoidglykoside sicher nachgewiesen werden.

Wie Tabelle IV zeigt, akkumulieren von 24 Gattungen der Gruppen I und III, die zur Hauptgruppe A gehören, 18 (75,0% bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Gattungen in Gruppe I und III) den Harpagid-Typ, 6 (25,0%) den Aucubin-Typ und

Tab. IV. Zuordnung des Iridoid-Typs zu den Gattungen der Lamiaceae und Verbenaceae (gegliedert nach El-Gazzar und Watson [10]). Die relativ selten nachgewiesenen C₁₀-Iridoide sind nicht aufgeführt!

Gruppe I-783	<i>Hemiandra</i>	Catalpol-Typ	(CA) [20]
Gruppe I-790	<i>Ajuga</i>	Harpagid-Typ	(HA, AHA, RE, AL, AD) [18, 20–24]*
	<i>Amethystea</i>	Harpagid-Typ	(HA, AHA) [61]
	<i>Teucrium</i>	Harpagid-Typ	(HA, AHA, RE, AL, AD) [18–21]*
		Aucubin-Typ	(TEA, TEH)*
	<i>Trichostema</i>	Harpagid-Typ	(HA, AHA) [20]
	<i>Salazaria</i>	Catalpol-Typ	(CA) [20]
	<i>Melittis</i>	Harpagid-Typ	(HA, AHA, AD, AL) [18, 20, 22, 23, 62]
		Aucubin-Typ	(MD, MOD) [25, 63]
	<i>Prasium</i>	Aucubin-Typ	(MD) [20]
	<i>Premna</i>	Catalpol-Typ	(CA) [64]
	<i>Holmskioldia</i>	Harpagid-Typ	(HA, AHA) [64]
		Catalpol-Typ	(CA) [64]
	<i>Caryopteris</i>	Harpagid-Typ	(HA, AHA) [65, 52]
	<i>Vitex</i>	Aucubin-Typ	(AU, AG) [65–71]
Gruppe III-789	<i>Scutellaria</i>	Catalpol-Typ	(CA, SCU I, SCU II) [20, 72]
	<i>Leucas</i>	Harpagid-Typ	(HA) [20]
	<i>Sideritis</i>	Harpagid-Typ	(HA) [20]
		Aucubin-Typ	(MD) [20]
Gruppe III-786	<i>Lagochillus</i>	Harpagid-Typ	(HA) [73]
	<i>Eremostachys</i>	Harpagid-Typ	(HA) [20]
	<i>Moluccella</i>	Harpagid-Typ	(AHA) [20]
	<i>Leonurus</i>	Harpagid-Typ	(AD, AL, RE) [22, 73]
		Catalpol-Typ	(GA) [22]
	<i>Lamium</i>	Harpagid-Typ	(HA, AHA) [74, 75]
		Catalpol-Typ	(GA) [75]
	<i>Galeopsis</i>	Harpagid-Typ	(HA, AHA, RE, AD, GL, DHA) [18, 20, 74, 76–78]
		Catalpol-Typ	(GA, AN, 5OAN) [79–81]
	<i>Betonica</i>	Harpagid-Typ	(HA, AHA) [82, 83]
	<i>Stachys</i>	Harpagid-Typ	(HA, AHA) [18, 20, 74, 82–84]
		Aucubin-Typ	(MD) [20]
	<i>Phlomis</i>	Harpagid-Typ	(HA, AHA) [85]

HA, Harpagid; AHA, 8-O-Acetylharpagid; AL, Ajugol; AD, Ajugosid (Leonurid); RE, Reptosid; GL, Glucosid; DHA, (6-Desoxyharpagid); AU, Aucubin; AG, Agnusid; TEA, Teucardosid; TEH, Teuhircosid; MD, Melittosid; MOD, Monomelittosid; CA, Catalpol; SCU I, Scutellariosid I; SCU II, Scutellariosid II; GA, Galiridosid; AN, Antirrhinosid; 5OAN, 5-O-Glucosylantirrhinosid; (*: eigene Untersuchungen).

8 (33,3%) den Catalpol-Typ. Der Verbreitungsschwerpunkt des Harpagid-Typs liegt also innerhalb der Gruppen I und III des Lamiaceae-Verbenaceae Komplexes. In der Gruppe II – in der Tabelle IV nicht aufgeführt – konnte bisher dieser und die beiden anderen Iridoid-Typen nicht nachgewiesen werden [51–54]. Der Harpagid-Typ wird auch außerhalb der Lamiaceae/Verbenaceae noch in den Familien der Scrophulariaceae [55–57], Pedaliaceae [58, 59] und Myoporaceae [60] akkumuliert. Die Verbreitung in diesen Familien beschränkt sich nach bisherigen Kenntnissen auf einzelne Gattungen, zeigt aber die enge Verwandtschaft der Familien der Tubiflorae [61].

Von den Verbindungen des Aucubin-Typs (C₉-Iridoide mit Doppelbindung Δ^7) werden Aucubin und Agnusid, sowie Teucardosid und Teuhircosid nach den bisherigen Untersuchungen nur jeweils in einer

Gattung akkumuliert; Melittosid und Monomelittosid treten dagegen oft gemeinsam mit den Verbindungen des Harpagid-Typs auf.

Auch die Verbindungen des Catalpol-Typs (7,8-Epoxy-C₉-Iridoide) werden zum Teil gemeinsam mit den Verbindungen des Harpagid-Typs akkumuliert. Die Verbreitungsschwerpunkte des Aucubin- und Catalpol-Typs scheinen außerhalb des Verbenaceae-Lamiaceae Komplexes zu liegen [61]. Ihre Akkumulation zeigt zumindest zur Zeit keine auffällige Korrelation mit Einteilungen in Tribus und höhere Taxa.

Material und Methoden

Das Untersuchungsmaterial – oberirdische Teile blühender Pflanzen – wurde durch eigenen Anbau gewonnen und in unserem Institut nachbestimmt.

Samen erhielten wir im Austauschverfahren mit anderen botanischen Gärten. Die Pflanzen wurden zur Blütezeit geerntet und sofort in flüssigem Stickstoff tiefgefroren, danach gefriergetrocknet. Belegexemplare befinden sich im Herbarium des Instituts für pharmazeutische Biologie der Universität Freiburg.

Es wurde zur HPLC folgende Gerätekombination verwendet: Pumpen 6000 A, Differential Refraktometer R 401 (Waters), Spektralphotometer SF 770 (Schoeffel), Probensammler PWK C7 4000 (Siemens). Als Säulenmaterial wurde μ -Bondapak C-18 (Waters) verwendet. Mit Methanol + H₂O Gemischen (20–40% MeOH) als Fließmittel wurden die Iridoide getrennt.

Die ¹H-NMR-Spektren mit Spinentkopplung wurden mit einem Bruker WH 250 Gerät aufgenommen. Für die einzelnen Aufnahmen wurden jeweils 15 mg der Glykoside **1** und **5** in D₂O, bzw. deren Acetate **3** und **6** in CDCl₃ gelöst.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker WH 90 Puls-Spektrometer und einem Bruker WP 80 Gerät gemessen. Es wurden 50 bzw. 400 mg der jeweiligen Substanz benötigt. Die NMR-Spektren mit NOE-Messungen wurden mit einem Bruker WM 250 Gerät aufgenommen. Für die Messungen wurden 15 mg Teucardosid in D₂O gelöst, das NMR-Röhrchen unter Kühlung in flüssigem Stickstoff bis zu 10⁻⁴ Torr mehrmals evakuiert und zugeschmolzen. Es wurde nach der „gated-decoupling“ Technik gemessen [86, 87].

Für die gc/ms-Aufnahmen der Iridoide wurde mit einem Finnigan GC 9610/MS Modell 4000 gearbeitet. Die silylierten Iridoide (0,2 mg wurden in 30 μ l TMSi-S Reagenz (Serva) umgesetzt) wurden auf OV 225 Säulen bei 230 °C bzw. 270 °C isotherm aufgetrennt. Die gc/ms-Analyse der methylierten Acetylaldehyde wurden auf einem Finnigan GC 3200 E/MS-Modell 6000 (Säule: cpTM-Sil 5 25 m Glaskapillarsäule) aufgenommen. Als innerer Standard für die gaschromatographische Analyse wurde Tetramethylglucose und Glucitolpentaacetat verwendet.

Für die Aufnahme der IR-Spektren zur Identifizierung bekannter Verbindungen wurden KBr-Preßlinge verwendet; die Aufnahmen der UV-Spektren erfolgten in frisch destilliertem Wasser.

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktsapparatur nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt.

Alle Extrakte und Eluate wurden unter 40 °C eingengt. Als Laufmittel für die dünnschichtchromatographische Auftrennung der Iridoide wurde Dichlormethan + Methanol + H₂O (80:20:2 – 70:30:3) und der Acetate Toluol + Aceton (80:20) verwendet. Zur Detektion verwendeten wir Vanillin/H₂SO₄ Reagenz [34].

Isolierung

500 g zerkleinertes, gefriergetrocknetes Pflanzenmaterial von *Teucrium arduini* L. und *Teucrium hircanicum* L. wurde mit 2 l siedendem Äthanol und danach 2× mit je 2 l 80% Äthanol 30 Minuten am Rückfluß extrahiert. Der am Rotationsverdampfer eingengte Extrakt wurde an 100 g Celite gebunden, getrocknet und dann auf einer Celitesäule mit den Fließmitteln Hexan + Dichlormethan 1:1, Dichlormethan, Dichlormethan + Methanol 1:1 in einen apolaren, semipolaren und polaren Teil getrennt. Die hydrophile, iridoidhaltige Fraktion wurde über eine Kieselgelsäule (CH₂Cl₂:MeOH:H₂O, 75:25:2,5) Aluminiumoxid (mit Äthanol-Wasser Gemischen 50:50–20:80), weiteren Kieselgelsäulen (CH₂Cl₂:MeOH:H₂O, 85:15:1,5–70:30:3) und abschließend über eine XAD-Säule (Laufmittel: H₂O) aufgetrennt. Auf diese Weise konnten angereicherte Fraktionen von Teucardosid (etwa 6,5 g) bzw. Teuhircosid (2,6 g) neben anderen iridoidhaltigen Mischfraktionen erhalten werden. Reines Teucardosid wurde durch chromatographische Trennung über eine Sephadex G 15-Säule und anschließende Lyophilisation, Teuhircosid durch dreimalige Umkristallisation aus absolutem Äthanol erhalten.

Eigenschaften von Teucardosid (1)

Summenformel: C₂₁H₃₀O₁₃; Mol.-Masse: 490,4654 [α_D^{21}] = – 183,5° (c = 0,1 MeOH); amorph.

Massenspektrum der silylierten Verbindung **2**: MS: m/e (% rel. Int.) = 704 (0,05), 498 (0,05), 451 (0,62), 363 (13,85), 361 (28,06), 273 (5,08), 271 (2,76), 243 (2,54), 204 (15,04), 191 (9,60), 183 (2,99), 169 (5,75), 147 (34,68), 129 (10,13), 103 (13,38), 73 (100,00).

Eigenschaften von Teuhircosid (5)

Summenformel: C₁₅H₂₀O₉; Mol.-Masse: 344,3212 [α_D^{21}] = – 400,7° (c = 0,08 MeOH); Z: 213 °C.

Massenspektrum der silylierten Verbindung **7**: MS: m/e (rel. Int.) = 451 (0,61), 361 (62,40), 326 (24,73),

271 (11,32), 243 (9,71), 237 (9,10), 204 (15,72), 191 (10,79), 181 (3,47), 169 (22,30), 147 (86,54), 129 (27,85), 103 (36,49), 73 (100,00).

Eigenschaften eines weiteren Iridoids (Ajugol (10)?)

Summenformel: $C_{15}H_{24}O_9$; Mol.-Masse: 348,142.

Massenspektrum der silylierten Verbindungen: MS: m/e (% rel. Int.) = 451 (1,83), 361 (78,91), 312 (47,56), 271 (15,96), 243 (12,79), 204 (39,96), 191 (100,00), 169 (58,18), 103 (24,26), 81 (6,38), 73 (98,92).

Die Iridoide aus den übrigen Pflanzen wurden nach der oben beschriebenen Methode extrahiert und nach säulenchromatographischer Auftrennung auf Kieselgelsäulen (CH_2Cl_2 : MeOH: H_2O , 80:20:2–70:30:3) und anschließender Feintrennung auf XAD-7 teils rein, teils als Mischfraktion erhalten. Mischfraktionen wurden durch HPLC semipräparativ weiter aufgetrennt. Es wurden 50–100 g gefriergetrocknetes Pflanzenmaterial eingesetzt. Die Ausbeuten der Hauptiridoide 8-O-Acetylharpagid, Teucardosid und Teuhircosid lagen bei 0,25% (bezogen auf das getrocknete Pflanzenmaterial). Von den übrigen Iridoiden, deren Konzentration unter 0,01% lag, wurde eine zur Charakterisierung ausreichende Menge isoliert.

Eigenschaften von Harpagid (8)

Summenformel: $C_{15}H_{24}O_{10}$; Mol.-Masse: 364,1369; IR: (KBr) = 1655 (C = C).

Eigenschaften von 8-O-Acetylharpagid (9)

Summenformel: $C_{17}H_{26}O_{11}$; Mol.-Masse: 406,1475; IR: (KBr) = 1650 (C = C), 1710 (C = O).

Massenspektrum der silylierten Verbindung (9) MS: m/e (% rel. Int.) = 460 (1,92), 451 (1,58), 400 (2,57), 371 (5,54), 361 (67,88), 328 (3,91), 311 (37,63), 281 (16,68), 271 (12,53), 257 (4,23), 243 (10,01), 239 (8,06), 221 (34,66), 204 (24,10), 191 (41,84), 169 (55,07), 143 (10,76), 129 (28,90), 103 (43,28), 73 (100,00).

Eigenschaften von Ajugosid (11)

Summenformel: $C_{17}H_{26}O_{10}$; Mol.-Masse: 390,1526.

Massenspektrum der silylierten Verbindung (11): MS: m/e (% rel. Int.) = 451 (0,93), 361 (57,89), 312 (1,76), 283 (4,74), 243 (6,60), 241 (1,36), 204 (10,39), 191 (9,61), 169 (13,29), 143 (3,70), 129 (17,15), 123 (5,22), 103 (27,52), 81 (20,35), 73 (100,00).

Eigenschaften von Reptosid (12)

Summenformel: $C_{17}H_{20}O_{10}$; Mol.-Masse: 390,1526; IR: (KBr) = 1650 (C = C), 1710 (C = O).

Massenspektrum der silylierten Verbindung (12): MS: m/e (% rel. Int.) = 451 (0,33), 372 (1,24), 361 (11,62), 312 (3,15), 283 (0,41), 271 (2,07), 243 (2,74), 204 (6,56), 193 (10,29), 191 (6,22), 169 (7,05), 151 (6,97), 143 (2,24), 133 (34,21), 129 (8,38), 103 (14,03), 73 (100,00).

Identitätsprüfung bekannter Iridoide

Bekannte Iridoide wurden durch den Vergleich mit authentischen Substanzen identifiziert. Neben chromatographischen Methoden (DC, HPLC) wurden die IR-Spektren verwendet und in einigen Fällen die gc/ms-Analyse herangezogen.

Acetylierung von 1 und 5

Jeweils 100,0 mg von 1 und 5 wurden mit einer Mischung von 10 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1) 24 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Danach wurde der Ansatz auf 50 g Eis gegossen und in einem Schütteltrichter 3mal mit je 40 ml Diäthyläther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde 3mal mit 0,1 N HCl, 3mal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und 2mal mit destilliertem Wasser gewaschen. Die über Na_2SO_4 getrocknete Lösung wurde abgezogen und über eine Kieselgelsäule (Toluol:Aceton, 80:20) gereinigt. Aus 5 konnte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol abs./Hexan Gemisch 81 mg der Verbindung 6 (Smp. 178–179 °C), aus 1 94 mg amorphe Verbindung 3 erhalten werden. 3 kristallisierte auch nach mehrmaligen Kristallisationsversuchen in verschiedenen Lösungsmitteln nicht aus.

Eigenschaften von Teucardosidheptaacetat:

Summenformel: $C_{35}H_{44}O_{20}$; Mol.-Masse: 784,7289.

1H -NMR ($CDCl_3$, TMS = O, δ -Skala): 6,27 (C(3)-H, d, 1H), 5,96 (C(7)-H, m, 1H), 5,55 (C(1)-H, d, 1H), 5,31 (C(1'')-H, d, 1H), 5,09 (C(4)-H, dd, 1H), 4,88 (C(1')-H, d, 1H), 3,53 (C(9)-H, m, 1H), 2,45 (C(10)-H₃, dd, 3H), 2,38 / 2,34 / 2,27 / 2,25 / 2,20 / 2,20 / 1,76 (COCH₃, 21 H, s) / 1,12 (C(6'')-H₃, d, 3H) ppm.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, TMS = O, δ -Skala): 91,8 C(1), 141 C(3), 103,9 C(4), 78,5 C(5), 201,0 C(6), 129,3 C(7), 170,9 C(8), 51,2 C(9), 18,1 C(10), 93,4 C(1'), 70,6 C(2'), 72,3 C(3'), 68,3 C(4'), 71,3 C(5'), 61,7

C(6'), 95,8 C(1''), 69,1 C(2''), 68,3 C(3''), 70,3 C(4''), 67,3 C(5''), 17,1 C(6'') ppm.

Eigenschaften von Teuhircosidtetraacetat:

Summenformel: $C_{23}H_{28}O_{13}$; Mol.-Masse: 512, 4718; 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS = O, δ -Skala): 6,28 (C(3)-H, d, $J_{3,4} = 6,5$ Hz, 1H), 6,02 (C(7)-H, m, 1H), 5,76 (C(1)-H, d, $J_{1,9} = 1,8$ Hz, 1H), 4,87 (C(4)-H, dd, $J_{3,4} = 6,5$ Hz, $J_{4,9} = 1,5$ Hz, 1H), 4,78 (C(1')-H, d, $J_{1',2'} = 8,0$ Hz, 1H), 3,69 (C(9)-H, m, 1H), 2,19 (C(10)-H₃, dd, 3H), 2,12/2,08/2,02/2,02 (COCH₃, 12 H, 4s) ppm.

Enzymatische Hydrolyse

10,0 mg **5** wurden in 0,4 ml H₂O mit 1 mg β -Glucosidase (Roth) in 0,2 ml Citratpuffer (pH 4,9) versetzt und 20 Stunden bei 37 °C gehalten. Danach wurde die wäßrige Lösung mit 2mal 0,2 ml Diäthyläther ausgeschüttelt. Der Rückstand war in folgenden chromatographischen Systemen mit Glucose identisch:

- 1) DC: Äthylacetat/Methanol/Essigsäure/H₂O 60:15:15:10.
- 2) PC: Pyridin/*n*-Butanol/H₂O 6:4:3; Pyridin/Äthylacetat/H₂O 1:2:2

Mit Verbindung **1** wurde analog verfahren; eine Umsetzung erfolgte jedoch nicht.

Saure Hydrolyse von **1**

15,0 mg **1** wurden mit 30,0 ml 0,1 N H₂SO₄ 60 Minuten am Rückfluß gekocht. Die dunkelbraun gefärbte Lösung, in der sich ein schwarzer Niederschlag gebildet hat, wurde 3mal mit je 15 ml Diäthyläther ausgeschüttelt, danach mit BaCO₃ versetzt und vom gebildeten Niederschlag abzentrifugiert. Dies wurde solange fortgesetzt, bis sich kein Niederschlag mehr bildete. Die wäßrige Lösung wurde gefriergetrocknet. Der Rückstand war in den unter enzymatischer Hydrolyse angegebenen Fließmittelsystemen mit Glucose und Rhamnose identisch.

Permethylierung von **1**

100,0 mg einer Natriumhydrid-Ölsuspension (55% NaH enthaltend) wurden in einem 25 ml Injektionsfläschchen 2mal mit 10 ml Petroläther unter 15-minütigem Rühren mit einem Magnetkern suspendiert. Nach Absetzen von NaH wurde dekantiert

und mit 10 ml wasserfreiem Diäthyläther nachgewaschen. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen und durch eine Injektionsnadel, welche über einen Schlauch an eine Vakuumpumpe angeschlossen war, getrocknet, bis das NaH ein trockenes, nicht mehr klebendes Pulver war. Nun wurde 1,5 ml Dimethylsulfoxid portionsweise zugefügt. Der sich entwickelnde Wasserstoff wurde stündlich abgezogen. Nach beendeter Gasentwicklung war die Lösung braun gefärbt. Dieses Permethylierungsreagenz ist bei -20 °C einige Monate haltbar.

28,12 mg (6×10^{-5} mol), 48 Stunden über P₂O₅ im Vakuum bei 37 °C getrocknetes Teucardosid wurde unter N₂ in ein 5 ml Injektionsfläschchen eingesiegelt. Die Substanz wurde in 0,2 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid unter 30minütiger Ultraschallbehandlung gelöst und danach mit 0,6 ml Permethylierungsreagenz umgesetzt und weitere 2 Stunden im Ultraschallbad behandelt. Der sich entwickelnde Wasserstoff wurde durch eine Injektionskanüle abgezogen. Das Reaktionsgemisch wurde eingefroren und dann mit 2,0 ml CH₃J portionsweise versetzt. Für die Gaschromatographie von **4** wurde dieses Gemisch nochmals 30 Minuten mit Ultraschall behandelt. Für die Zuckeranalyse wurde der Ansatz 14 Stunden an der Schüttelmaschine geschüttelt. Die gelbgefärbte Lösung wurde 4mal mit CHCl₃ versetzt, das anschließend am Rotationsverdampfer abgezogen wurde. Der Rückstand wurde in CHCl₃ aufgenommen und 4mal mit H₂O ausgeschüttelt. **4** wurde schließlich über eine Sephadex LH-20 Säule mit CHCl₃/Äthanol (1:1) als Laufmittel gereinigt. Zur Kontrolle für die vollständige Permethylierung wurde von **4** ein IR-Spektrum in CHCl₃ aufgenommen, das keine Bande zwischen 3450 und 3000 cm⁻¹ mehr zeigte.

Eigenschaften von **4**

Summenformel: $C_{28}H_{44}O_{13}$; Mol.-Masse: 588,655; amorph.

Massenspektrum der methylierten Verbindung **4**: MS: m/e (% rel. Int.) = 383 (0,07), 353 (0,20), 323 (0,20), 219 (0,17), 189 (0,12), 187 (0,10), 179 (0,43), 157 (0,10), 155 (0,15), 149 (93,98), 147 (28,62).

Für die Zuckeranalyse erfolgte die Hydrolyse von **4** in zwei Schritten. Nach dreistündiger Behandlung in 3 ml 90% Ameisensäure bei 100 °C, und nach deren vollständiger Entfernung, wurde die Hydrolyse 14 Stunden in 3 ml 0,25 N H₂SO₄ bei 100 °C vervollständigt. Nach Fällung der Schwefelsäure

mit BaCO_3 und zentrifugieren wurde der Ansatz gefriergetrocknet. Danach wurde der Rückstand in 1 ml H_2O aufgenommen, dem 100 mg NaBH_4 zugefügt wurde. Nun ließen wir das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das überschüssige NaBH_4 wurde mit frisch regeneriertem DOWEX 50 H^+ Ionenaustauscher zerstört. Zur Acetylierung wurde die trockene Probe in 2 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1) 60 Minuten bei 100°C erhitzt. Schließlich wurde diese Mischung mit 5 ml H_2O versetzt und bei 40°C am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht. Der Ansatz wurde in CHCl_3 aufgenommen und für die Gaschromatographie verwendet.

Danksagung

Für die Aufzucht und Nachbestimmung des Pflanzenmaterials danken wir Herrn Dr. K. Tenge,

Institut für pharmazeutische Biologie der Universität Freiburg. Für die Überlassung von authentischen Vergleichssubstanzen danken wir Herrn Prof. Dr. C. Trogolo, Instituto di Chimica Organica, Università di Roma (Ajugosid) und Herrn Prof. Dr. O. Sticher, Pharmazeutisches Institut der ETH Zürich (Reptosid).

Für die Aufnahme von NMR-Spektren, die Durchführung der NOE-Experimente und für anregende Diskussionen danken wir Herrn Dr. D. Hunkler, Institut für organische Chemie der Universität Freiburg und für die Aufnahme von ^{13}C -NMR-Spektren Herrn A. Hasenhindl, Institut für makromolekulare Chemie der Universität Freiburg. Für die Durchführung der gc/ms-Analysen danken wir Frau Weber, Institut für pharmazeutische Biologie der Universität Freiburg und Herrn Dr. H. Mayer, Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg.

- [1] Die Ergebnisse sind Teil der Dissertation, J. Ruhdorfer, Universität Freiburg (1981), in Vorbereitung.
- [2] Vorläufige Mitteilung: J. Ruhdorfer u. H. Rimpler, *Tetrahedron Lett.* **22**, 839 (1981).
- [3] J. Briquet, Labiatae, in: A. Engler u. K. Prantl, Die natürlichen Pflanzenfamilien, IV/3a, Engelmann, Leipzig (1895).
- [4] G. Bentham, Labiatarum genera et species, J. Ridgway, London 1836.
- [5] St. Endlicher, *Genera plantarum*, Beck, Vienna (1836).
- [6] G. Bentham u. J. D. Hooker, *Genera plantarum* **II/2**, Reeve, London 1876.
- [7] S. Junell, Zur Gynæceummorphologie und Systematik der Verbenaceen und Labiaten, *Symb. bot. upsaliens.* **4**, 1 1934.
- [8] H. Melchior, Labiatae, in: A. Engler's Syllabus der Pflanzenfamilien, **II**, 438, Berlin Borntraeger, 12. Aufl. (1964).
- [9] R. Wunderlich, *Österr. Botan. Z.* **114**, 383 (1967).
- [10] A. El-Gazzar u. L. Watson, *New Phytol.* **69**, 451 (1970).
- [11] E. Boissier, *Flora orientalis*, **IV**, 804 (1879).
- [12] O. Pissjaukova, *Flora SSSR* **20**, M. L. (1954).
- [13] I. C. D. Schreber, *Pl. vet. unilab.*, 19 (1774).
- [14] M. Willkomm u. J. Lange, *Prodromus Florae Hispanicae*, Stuttgart 1870.
- [15] A. V. Juzepschuk, *Flora SSSR* **20**, M. L. (1954).
- [16] T. S. Tutin *et al.*, *Flora Europaea*, Bd. 3, Cambridge 1972.
- [17] A. Kästner, *Flora* **167**, 485 (1978).
- [18] J. H. Wieffering, *Phytochemistry* **5**, 1053 (1966).
- [19] L. H. Fikenscher u. R. Hegnauer, *Plantes méd. Phytothér.* **3**, 183 (1969).
- [20] P. Kooiman, *Acta Bot. Neerl.* **21**, 417 (1972).
- [21] V. I. Litvinenko *et al.*, *Planta medica* **18**, 243 (1970).
- [22] M. Guiso, R. Marini-Bettolo u. A. Agostini, *Gazz. Chim. Ital.* **104**, 25 (1974).
- [23] M. Guiso, A. Agostini u. R. Marini-Bettolo, *Gazz. Chim. Ital.* **104**, 403 (1974).
- [24] K. Hostettmann, M. Hostettmann-Kaldas u. O. Sticher, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2079 (1979).
- [25] M. L. Scarpati u. P. Esposito, *Gazz. Chim. Ital.* **97**, 1209 (1967).
- [26] M. Guiso u. M. L. Scarpati, *Gazz. Chim. Ital.* **99**, 800 (1969).
- [27] A. Bianco *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.* **109**, 561 (1979).
- [28] A. R. Trim u. R. Hill, *Biochem. J.* **50**, 310 (1952).
- [29] J. M. Bobbitt u. K. P. Segebarth, *Cyclopentanoid Terpene Derivatives* (W. I. Taylor u. A. R. Battersby, ed.), Marcel Dekker, New York 1969.
- [30] W. Simon u. P. Clerc, *Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, Akad. Verlagsges., Frankfurt 1967.
- [31] E. Breitmaier u. W. Voelter, ^{13}C -NMR-Spectroscopy, Weinheim 1978.
- [32] T. W. Bentley, R. A. W. Johnstone u. J. Grimshaw, *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 2234.
- [33] H. Inouye, K. Uobe u. M. Hirai, *J. Chromatogr.* **118**, 201 (1976).
- [34] H. Rimpler u. H. Pistor, *Z. Naturforsch.* **29 c**, 368 (1974).
- [35] T. Radford, D. C. DeJongh, *Biochemical Applications of Mass Spectrometry*, Waller 1972.
- [36] D. C. DeJongh *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **91**, 1728 (1969).
- [37] N. K. Kochetkov *et al.*, *Tetrahedron* **19**, 2209 (1963).
- [38] S. Hakomori, *Biochem. J.* **55**, 205 (1964).
- [39] H. Björndal, C. G. Hellerqvist *et al.*, *Angew. Chem.* **82**, 643 (1970).
- [40] S. Sternhell, *Quart. Rev.* **23**, 236 (1969).
- [41] J. Dale, *Stereochemie und Konformationsanalyse*, Weinheim 1978.
- [42] M. L. Scarpati u. M. Guiso, *Gazz. Chim. Ital.* **99**, 1150 (1969).
- [43] A. Bianco u. M. Guiso *et al.*, *Phytochemistry* **19**, 571 (1980).
- [44] B. V. Novitskaya u. V. I. Krishtopa, *Rast. Resur.* **7**, 32 (1971).

- [45] A. El-Gazzar u. L. Watson, *New Phytol.* **69**, 487 (1970).
- [46] C. J. Hillson, *Amer. J. Bot.* **46**, 451 (1959).
- [47] A. El-Gazzar u. L. Watson, *New Phytol.* **67**, 739 (1968).
- [48] R. Hegnauer, *Chemotaxonomie der Pflanzen*, **6**, Birkhäuser, Basel 1973.
- [49] R. B. Bates, E. J. Eisenbraun u. S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3420 (1958).
- [50] S. D. Sastry, W. R. Springstube u. G. R. Waller, *Phytochemistry* **11**, 453 (1972).
- [51] S. Milz u. H. Rimpler, *Z. Naturforsch.* **34 c**, 319 (1979).
- [52] S. R. Jensen, B. J. Nielsen u. R. Dahlgren, *Bot. Notiser* **128**, 148 (1975).
- [53] G. Barth, *Diss. Würzburg* 1979.
- [54] C. W. Ford u. M. R. Bendall, *Aust. J. Chem.* **33**, 509 (1980).
- [55] I. Kitagawa *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **15**, 1254 (1967).
- [56] K. Weinges u. H. Von Der Elts, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1968.
- [57] A. Bianco *et al.*, *Planta medica* **41**, 75 (1981).
- [58] P. Tunmann u. R. Lux, *Deut. Apoth. Ztg.* **102**, 1274 (1962).
- [59] H. Lichti u. A. von Wartburg, *Tetrahedron Lett.* **15**, 835 (1964).
- [60] A. Bianco *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.* **105**, 175 (1975).
- [61] R. Hegnauer u. P. Kooiman, *Planta medica* **33**, 1 (1978).
- [62] M. L. Scarpatti, M. Guiso u. L. Panizzi, *Tetrahedron Lett.* **39**, 3439 (1965).
- [63] M. L. Scarpatti u. P. Esposito, *Ric. Sci.* **37**, 840 (1967).
- [64] B. Neumann, *Diss. Berlin* 1976.
- [65] P. Kooiman, *Acta Bot. Neerl.* **24**, 459 (1975).
- [66] R. Hänsel u. E. Winde, *Arzneimittel Forsch.* **9**, 189 (1959).
- [67] R. Hänsel u. E. Winde, *Arch. Pharm.* **293**, 556 (1960).
- [68] R. Hänsel, Ch. Leuckert, H. Rimpler u. D. Schaaf, *Phytochemistry* **4**, 19 (1965).
- [69] M. Sirait u. F. Liemtjwanhoo, *Suara Pharm.* **9**, (2), 47 (1966).
- [70] H. Rimpler, *Archiv d. Pharmazie* **305**, 746 (1972).
- [71] H. Rimpler, *Phytochemistry* **11**, 2653 (1972).
- [72] K. Weinges, K. Künstler u. G. Schilling, *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 2190.
- [73] K. Weinges *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 556.
- [74] F. Adema, *Acta Bot. Neerl.* **17**, 423 (1968).
- [75] J. H. Wieffering u. L. H. Fikenscher, *Biochem. Systematics Ecology* **2**, 31 (1974).
- [76] J. H. Wieffering u. L. H. Fikenscher, *Biochem. Systematics Ecology* **2**, 39 (1974).
- [77] O. Sticher u. A. Weisflog, *Pharm. Acta Helv.* **50**, 394 (1975).
- [78] O. Sticher *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **5**, 291 (1975).
- [79] O. Sticher, *Helv. Chim. Acta* **53**, 2010 (1970).
- [80] O. Sticher, *Tetrahedron Lett.* **36**, 3179 (1970).
- [81] U. Junod-Busch, *Diss. ETH 5747 Zürich* (1976).
- [82] V. I. Litvinenko *et al.*, *Khim. Prir. Soedin* **4**, 319 (1968).
- [83] T. V. Zinchenko, *Chem. abstr.* **77**, 2782 (1972).
- [84] N. F. Komissarenko *et al.*, *Khim. Prir. Soedin* **1**, 109 (1976).
- [85] E. V. Gella *et al.*, *Rast. Resur.* **8**, 554 (1972).
- [86] K. Bock, S. R. Jensen u. B. J. Nielsen, *Acta Chem. Scand.* **B 30**, 743 (1976).
- [87] R. Rowan III, J. A. McCammon u. B. D. Sykes, *J. Amer. Chem. Soc.* **96**, 4773 (1974).