

Über Marrubiasid und Marrubialacton, zwei Diterpenderivate mit umgelagertem Labdangerüst aus *Leonurus marrubiastrum* L.

Rudolf Tschesche * und Hans-Ulrich Plenio¹⁾

Institut für Organische und Biochemie der Universität Bonn,
D-5300 Bonn, Meckenheimer Allee 168

Eingegangen am 9. Mai 1973

Aus den Blüten und Blättern von *Leonurus marrubiastrum* L. wurden die Diterpenderivate Marrubiasid (**1**) und Marrubialacton (**12**) isoliert und in der Struktur durch chemischen Abbau und mit spektroskopischen Methoden geklärt. Marrubiasid ist der 17- β -D-Gluco-pyranosylester des 16-Hydroxykolavinsäure-15,16-lactons, während das zuckerfreie Marrubialacton ein 16,18,20-Trihydroxykolavinsäure-15,16;17,18-dilacton darstellt²⁾.

Marrubiaside and Marrubialactone, two Diterpene Derivatives with Rearranged Labdane-Skeleton from *Leonurus marrubiastrum* L.

From the leaves and flowers of *Leonurus marrubiastrum* L. the diterpene derivatives marrubiaside (**1**) and marrubialactone (**12**) were isolated. Their structures were elucidated by chemical degradation and spectroscopic investigations. Marrubiaside is the 17- β -D-glucopyranosyl ester of 16-hydroxykolavic acid-15,16-lactone, whereas the carbohydrate-free marrubialactone is representing 16,18,20-trihydroxykolavic acid-15,16;17,18-dilactone²⁾.

Verschiedene Pflanzen der weltweit verbreiteten Labiatengattung *Leonurus* L. werden vielfach in der Volksmedizin angewendet, doch ist die Kenntnis der Inhaltsstoffe gering, und ihre Strukturen sind wenig gesichert. In Europa findet sich vorwiegend *Leonurus cardiaca* L., in Deutschland als Var. *vulgaris* verbreitet, im Donaugebiet wächst außerdem *Leonurus marrubiastrum* L. Aus dem Extrakt der Blüten und Blätter dieser Pflanzen mit Methanol/Methylenchlorid (1:1) konnten wir zwei Inhaltsstoffe, Marrubiasid (**1**) und Marrubialacton (**12**), kristallisiert erhalten und in der Konstitution bestimmen.

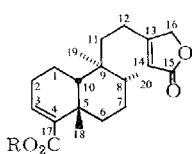
Marrubiasid ($C_{26}H_{38}O_9$), das Mono-D-glucosid des Aglykons Marrubiagenin ($C_{20}H_{28}O_4$), ergibt weder durch Elektronenstoßmassenspektrometrie noch durch Feldionisation das erwartete Molekül-Ion $m/e = 494$. Im allgemeinen sind in diesem Massenbereich die Molekül-Ionen vergleichbarer Glykoside³⁾ erhältlich, doch führt hier die Spaltung der labilen Acylglykosidbindung zum Fragment-Ion $m/e = 332$, das dem Molekül-Ion des Aglykons **3** entspricht. Das Peracetat **2** liefert den Peak $m/e = 331$, er entspricht sowohl dem deprotonierten Aglykon-Ion, als auch einem acetylierten Oxonium-Ion, das durch Bindungsbruch am C-1' aus dem Glucoseteil entsteht. Für diesen ist damit die weitere Fragmentierung vorgegeben, die zu erwartenden

¹⁾ H.-U. Plenio, Dissertation, Univ. Bonn 1973.

²⁾ R. Misra, R. C. Pandey und Sukh Dev, Tetrahedron Lett. **49**, 3751 (1964).

³⁾ W. R. Chan, D. R. Taylor, C. R. Willis, R. L. Bodden und H. W. Fehlhaber, Tetrahedron **27**, 5081 (1971).

typischen Ionen ($m/e = 331, 271, 211, 169, 109$) wurden in entsprechender Intensität zusammen mit den metastabilen Übergängen gefunden^{3,4)}. Daher ist die Glucose über das C-1' mit dem Aglykon verbunden. Elementar-Analyse sowie NMR-Spektrum (Singulets von 4 Acetylgruppen) zeigen übereinstimmend das Vorliegen von nur einem Molekül Glucose an, die, nach Säurespaltung oder enzymatisch freigesetzt, durch PC und spezif. Drehung identifiziert wurde. Die β -glykosidische Acylverknüpfung wird durch die Kopplungskonstante $J = 8$ Hz^{3,5)} des Doublets von 1'-H und durch dessen chemische Verschiebung von $\delta = 5.78$ ppm im Peracetat **2** belegt, ferner bestätigt durch die gelungene Spaltung mittels der β -Glucosidase aus *Aspergillus wentii*⁶⁾.



- 1:** R = β -D-Glucopyranosyl (*Marrubiasid*)
- 2:** R = Tetra-O-acetylglucopyranosyl
- 3:** R = H (*Marrubiagenin*)
- 4:** R = CH₃
- 5:** R = H, 13,14-Dihydro
- 6:** R = CH₃, 13,14-Dihydro
- 7:** R = H, 3,4,13,14-Tetrahydro
- 8:** R = CH₃, 2-Hydroxy
- 9:** R = CH₃, 2-Oxo
- 10:** R = CH₃, 3,4-Epoxy
- 11:** R = CH₃, A¹, 13,14-Dihydro

Saure wie enzymatische Spaltung ergibt aus **1** das Aglykon Marrubiagenin (**3**), das dabei nach spektroskopischem Vergleich keinen weiteren Veränderungen unterlag. Der α,β -ungeättigte Lacton-Fünfring ergibt zusammen mit der ungesättigten Carboxylfunktion eine UV-Absorption bei $\lambda_{\text{max}} = 209$ nm ($\varepsilon = 20010$) und im IR-Spektrum (Cl₁Cl₃) eine aufgespaltene Bande bei 1781 und 1745 cm⁻¹, die mit dem α -ständigen 14-H in Zusammenhang stehen dürfte⁷⁾. Im NMR-Spektrum deutet die chemische Verschiebung ($\delta = 5.85$ ppm) des Triplets eines Protons, das mit $J = 1.6$ Hz mit dem Doublet zweier Protonen bei $\delta = 4.77$ ppm gekoppelt ist, auf die α -Stellung zum C=O der Lactongruppe hin. Das Quartett eines AB-Spektrums⁸⁾ für die γ -Protonen im Lactonring (am C-16) konnte weder bei Marrubiagenin noch bei seinen Derivaten beobachtet werden. Durch Doppelresonanz wurden Doublett und Triplett zu Singulett vereinfacht, wodurch die alleinige allylische Kopplung der Protonen im Lactonring und dessen β -Substitution belegt sind. Die Allylkopplung von 14-H mit den Methylenprotonen am C-12 ist nur äußerst gering, sie führt lediglich zu einer schwachen Signalverbreiterung. Die beiden vorliegenden tertiären Methylgruppen (C-18 und C-19, $\delta = 1.27$ bzw. 0.83 ppm) stehen nicht geminal, da das hierfür charakteristische Doublett bei 1375 cm⁻¹ im IR-Spektrum fehlt⁹⁾. Das Signal der sekundären Methylgruppe

⁴⁾ K. Heyns, H. F. Grützmacher, H. Scharmann und D. Müller, Fortschr. Chem. Forsch. **5**, 448 (1968); K. Heyns und D. Müller, Tetrahedron Lett. **48**, 6061 (1966); J. A. Pearl und S. F. Darling, Phytochem. **7**, 831 (1968).

⁵⁾ J. M. van der Veen, J. Org. Chem. **28**, 564 (1963); R. Tschesche und H.-J. Hoppe, Chem. Ber. **104**, 3573 (1971).

⁶⁾ G. Legler, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **348**, 1359 (1967).

⁷⁾ R. N. Jones, C. L. Angell, T. Ito und R. J. D. Smith, Can. J. Chem. **37**, 2007 (1959).

⁸⁾ M. S. Bhacca und D. H. Williams, Applications of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden-Day Inc., San-Francisco 1964.

⁹⁾ N. Sheppard und D. M. Simpson, Quarterly Reviews **7**, 19 (1953); H. L. McMurry und V. Thornton, Anal. Chem. **24**, 318 (1957).

(C-20, $\delta = 0.77$ ppm) wird, wie durch Einstrahlung bewiesen wurde, durch das aliphatische Proton bei $\delta = 1.43$ mit $J = 6.4$ Hz aufgespalten. Das Aglykon zeigt im IR die breite OH-Bande für die monomere und dimere Form der Carbonsäure bei $3500 - 2500 \text{ cm}^{-1}$ und die für α, β -ungesättigte Säuren typische Carbonylfrequenz bei 1678 cm^{-1} . Im NMR-Spektrum verschwindet das breite Signal eines Protons bei $\delta = 11.48$ ppm nach Schütteln mit D_2O . Die Umgebung der 3,4-Doppelbindung zeigt sich durch den X-Teil des ABX-Spektrums eines Vinylprotons, dessen Signal bei $\delta = 6.82$ ppm zu einer tripletartigen Struktur zusammengefallen ist ($J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}} = 8$ Hz). Die 2 vicinalen Protonen ($\delta = 2.29$ ppm) sind in ihrer chemischen Verschiebung nahezu äquivalent, d.h. sie dürften in Sesselkonformation vorliegen. Einstrahlen der entsprechenden Frequenz vereinfacht das tripletartige Multiplett zum Singulett. Die chemische Verschiebung spricht für die *cis*-Stellung eines β -ständigen Protons zur ungesättigten Carboxylgruppe¹⁰⁾ und damit für das Vorliegen eines Ringsystems.

Der mit Diazomethan erhaltene Methylester **4** zeigt im IR ebenfalls die Aufspaltung der ungesättigten Carbonyllactonbande durch Fermi-Resonanz (Intensitätsumkehr der Banden bei 1778 und 1740 cm^{-1} in CHCl_3 und CCl_4 ⁷⁾. Die Carbonylfrequenz des Esters liegt bei 1710 cm^{-1} . Im NMR-Spektrum ist statt des Signals des Carboxylprotons das Singulett der Methylestergruppe bei $\delta = 3.73$ ppm erkennbar. Das Signal des Vinylprotons 3-H wird diamagnetisch um 25 Hz verschoben.

Die Hydrierung von **3** bzw. **4** mit Palladium/Aktivkohle in Methanol liefert selektiv die entsprechenden 13,14-Dihydroverbindungen **5** bzw. **6**. Im IR-Spektrum tritt die Bande des gesättigten Lactons bei 1768 cm^{-1} auf. Das NMR-Spektrum zeigt nur noch das tripletähnliche Multiplett von 3-H als olefinisches Protonensignal. Die Methylenprotonen am C-16 sind nun nicht mehr äquivalent, so daß sie als diastereotope Protonen ein Quartett ergeben, das durch das neu eingeführte, α -ständige Proton 13-H weiter aufgespalten wird. Doppelresonanzexperimente bestätigen diese Auffassung, ebenso die Kopplungskonstanten. Im UV-Spektrum von **5** ist ein stark hypochromer und schwach bathochromer Effekt erkennbar ($\lambda_{\text{max}} = 216 \text{ nm}$, $\epsilon = 10300$), weil nunmehr die Absorption der α, β -ungesättigten Carbonsäure allein auftritt.

Die Hydrierung der Δ^3 -Doppelbindung mit Platin(IV)-oxid als Katalysator gelingt in reinem Eisessig bei 45°C unter Zusatz von konz. Salzsäure nicht. Sogar in Eisessig unter Zugabe von 70 proz. Perchlorsäure¹¹⁾ verläuft sie nur langsam. Die NMR-, IR- und UV-Spektren von **7** enthalten nunmehr keinen Hinweis auf ein Olefin. Auffallend sind im NMR die Signalverschiebungen der tertären Methylgruppen (vgl. Abschnitt Stereochemie und Experimentellen Teil).

Die Umsetzung von **4** mit Perbenzoësäure in Äther lieferte nicht, wie erwartet, das 3,4-Epoxid, sondern in geringer Ausbeute (25%) entstand durch Allyloxidation der γ -Hydroxsäureester **8**. Die Reaktivität am C-2 wird bestätigt durch Versuche zur Bromaddition in CCl_4 . Aus **4** erhielt man Δ^1 -Marrubiagenin-methylester, der durch Allylbromierung und nachfolgende Dehydrobromierung bei der chromatographischen Aufarbeitung entstand. Das NMR-Spektrum von **8** zeigt als Signal des Vinylprotons 3-H ein Dublett bei $\delta = 6.40$ ppm mit $J = 4$ Hz an. Das Multiplett von 2-H bei 4.78 ppm wird durch das Dublett der Methylenprotonen an C-16 verdeckt. Im IR tritt OH-Absorption auf, das UV enthält weiterhin den Chromophor bei $\lambda = 208 \text{ nm}$. Das Massenspektrum weist für das Molekül-Ion eine Zunahme von 16 Masseneinheiten auf. Bemerkenswert ist der starke $M - 2$ -Peak, eine Dehydrierungstendenz der

¹⁰⁾ R. R. Fraser, Can. J. Chem. **38**, 552 (1960).

¹¹⁾ R. Tschesche, K. Annen und P. Welzel, Chem. Ber. **104**, 3556 (1971).

OH-Gruppe am C-2 zum entsprechenden γ -Ketoester **9** anzeigend. Die Fragmentierung dieses aus **8** durch Jones-Oxidation mit Chrom(VI)-oxid in Aceton erhaltenen γ -Ketoesters **9** ist daher recht ähnlich. Das H an C-3 liefert jetzt im NMR ein scharfes Singulett bei $\delta = 6.30$ ppm. Im UV tritt der verlängerte Chromophor des konjugierten ungesättigten Ketoesters bei $\lambda = 245$ nm als Schulter der Hauptabsorption bei $\lambda_{\text{max}} = 207$ nm auf, im IR zeigt sich die zusätzliche C=O-Absorption bei 1670 cm^{-1} . Das 3,4-Epoxid **10** ist jedoch mit *m*-Chlorperbenzoësäure in Äther unter Zusatz von Pyridin in schlechter Ausbeute (ca. 10%) faßbar.

Versuche, durch Ozonspaltung zu weiteren definierten Abbauprodukten zu kommen, hatten wenig Erfolg, da stets ein Gemisch von Verbindungen auftrat, aus dem auch nach Chromatographie und Veresterung keine kristallisierten Verbindungen zu erhalten waren. Ein solches Verhalten wird bereits bei anderen ähnlichen Diterpenen beschrieben^{2,12)}. Es wurden zwar Derivate erhalten, bei denen nach spektroskopischen Aussagen vor allem die Doppelbindung im ungesättigten Lacton-Fünfring angegriffen wurde, jedoch auch solche, bei denen der Angriff zunächst an der Doppelbindung im Ring A erfolgt war.

Die Allylbromierung von **6** mit *N*-Bromsuccinimid und die anschließende Dehydrobromierung¹³⁾ erbrachte in 74 proz. Ausbeute den Δ^1 -ungesättigten Methylester **11**. Die zusätzliche Konjugation verschiebt die Absorption im UV bathochrom nach $\lambda_{\text{max}} = 293.5$ nm, wobei gleichzeitig ein hypochromer Effekt auftritt ($\epsilon = 5019$).

Das NMR-Spektrum weist eine Verschiebung der Methylgruppensignale aus (vgl. Abschnitt Stereochemie und Experimentellen Teil). Weiterhin ergaben Doppelresonanzuntersuchungen am Vier-Spin-System im Ring A folgende Zuordnung und Kopplung: 10-H erscheint als Dublett bei $\delta = 1.89$ ppm. Eine Allylkopplung mit 2-H wird nicht beobachtet. Das Oktett (Doppelquartett) bei 5.94 ppm ist 1-H zuzuordnen, dessen Signal durch vicinale bzw. allylische Kopplung mit 10-H, 2-H bzw. 3-H aufgespalten ist. Durch die Kopplung mit den benachbarten Protonen 1-H und 3-H wird für 2-H ein Quartett bei $\delta = 6.22$ ppm erhalten. Das Quartett (Doppeldublett) von 3-H bei $\delta = 6.67$ ppm ergibt sich aus der Aufspaltung mit dem vicinalen 2-H und dem allylischen 1-H.

Daraus kann für den Ring A des Marrubiagenins ein carbocyclischer Sechsring abgeleitet werden. Die Substitution des kondensierten Ringes B wurde durch Massenspektrometrie erschlossen.

Massenspektrometrie

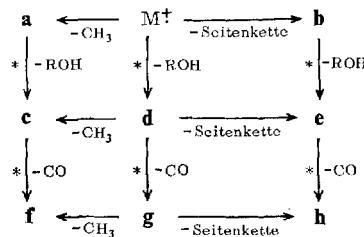
Das Molekül-Ion des Marrubiagenins — das gilt zugleich auch für die meisten seiner Derivate — zerfällt unter schrittweisem Abbau der einzelnen Substituenten am Decalingerüst. Es treten zahlreiche Fragmentierungen auf, die durch Verlust von H_2O , CO, Methyl oder der Seitenkette entstehen und teils einzeln oder in Kombination erfolgen. Eine Übersicht liefert das nachfolgende Schema.

In den Methylestern findet entsprechend dem H_2O -Verlust aus der Säure eine Methanol-Eliminierung statt. In den 13,14-Dihydroverbindungen entspricht die Seitenkette 113 Masseneinheiten ($\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2$) gegenüber 111 ($\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2$) in den ungesättigten Verbindungen.

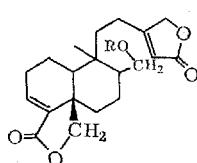
¹²⁾ J. T. Pinhey, R. F. Simpson und I. L. Batey, Aust. J. Chem. **25**, 2621 (1972).

¹³⁾ R. Joly und J. Warnant, Bull. Soc. Chim. France **1958**, 336, 368.

Massenspektrometrische Fragmentierungen von Marrubiagenin und Derivaten:

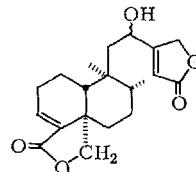


Marrubiagenin bzw. seine Derivate zeigen im oberen Massenbereich Ionen, die aus der Abspaltung einer Methylgruppe oder der Seitenkette resultieren. Eine Kombination wird nicht beobachtet. Da *O*-Acetylmarubialacton **12a** mit C-19- und Olearin¹²⁾ (**13**) mit zusätzlicher C-20-Methylgruppe hier keinen Methylverlust zeigen, darf angenommen werden, daß die Abspaltung der allylständigen C-18-Methylgruppe zu den Ionen **a**, **c**, **f** führt.



12 : R = H (*Marrubialacton*)

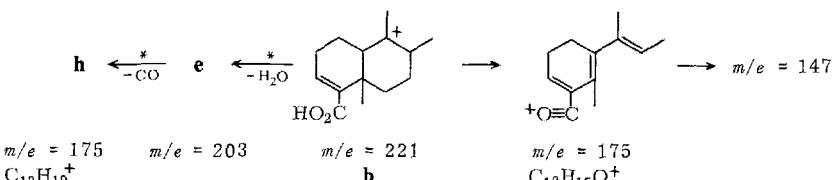
12a: R = Acetyl



13: Olearin

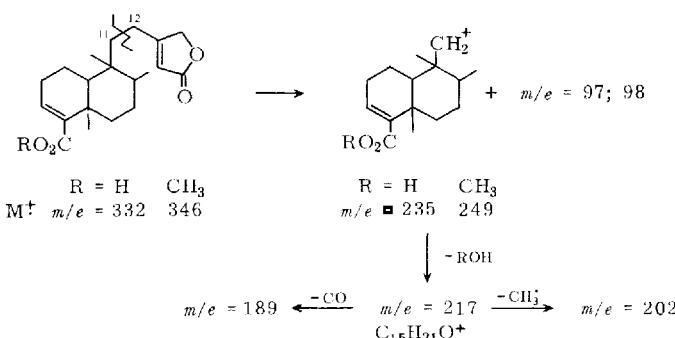
Die Spaltung der 9,11-Bindung führt unter Verlust der Seitenkette zum Ion **b**, aus dem durch H₂O- und CO-Abspaltung Ion **h** mit *m/e* = 175 entsteht. Hochauflösung ergibt für **b** die Summenformel C₁₄H₂₁O₂, aus der damit Art und Länge der Seitenkette sowie ein Hinweis auf das Decalingerüst hervorgehen.

Nach Hochauflösung besteht der Peak *m/e* = 175 zu 67% aus dem Ion C₁₃H₁₉⁺ und zu 33% aus dem Ion C₁₂H₁₅O⁺. Für das letztergenannte Ion ist folgende Struktur plausibel: Nach Abspaltung der Seitenkette erfolgt Bindungsbruch zwischen C-7 und C-8 sowie zwischen C-5 und C-6 unter Wassereliminierung. Die 13,14-Dihydroverbindungen weisen keine Verschiebung nach *m/e* = 177 auf, so daß das Ion C₁₂H₁₅O⁺ nicht den Lactonteil enthält.

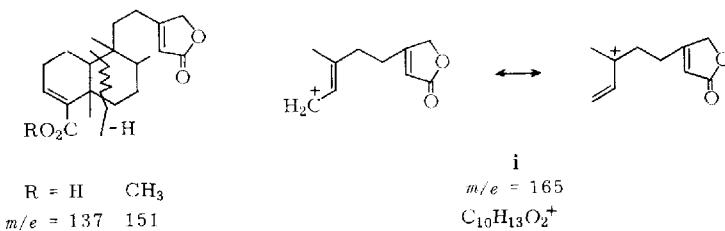


Das Auftreten dieses Ions liefert gleichzeitig eine Bestätigung für die Stellung der sekundären CH₃-Gruppe an C-8. Stände die Methylgruppe an C-7 oder C-6, so

müssen benachbarte Bindungen gespalten werden, oder es müßte ein Ion anderer Zusammensetzung auftreten. Die Allylspaltung zur 13,14-Doppelbindung, der Bindungsbruch zwischen C-11 und C-12, führt zur Entstehung von $m/e = 235$ bzw. 249, das seinerseits durch Eliminierung von H_2O bzw. Methanol, der CH_3 -Gruppe C-18 und von CO die Ionen $m/e = 217$, 202 und 189 ergibt. Wie erwartet tritt diese Fragmentierungsfolge nur bei den $\Delta^{13,14}$ -ungesättigten Verbindungen auf, jedoch nicht in den Dihydroderivaten.



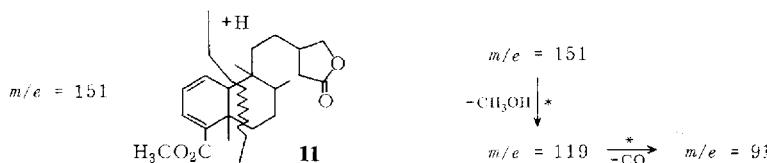
Das Ion $m/e = 137$ in Marrubiagenin (3) und seinem 13,14-Dihydroderivat **5** ist in den entsprechenden Methylestern nach $m/e = 151$ verschoben. Zur Bildung dieses Ions sind Spaltung der 9,10- und 5,6-Bindung erforderlich. Doppelte Spaltungen des Ringes B erklären auch das Auftreten des Ions $m/e = 165$, für das die Hochauflösung die Summenformel $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2$ ergibt. Es enthält den abgespaltenen Lactonring, da die Dihydroderivate die Verschiebung nach $m/e = 167$ und der Methylester **4** keine Verschiebung nach $m/e = 179$ zeigen. Das Ion entspricht wohl **i**, dem Ringspaltung zwischen C-9 und C-10 sowie zwischen C-7 und C-8 zugrunde liegt:



Das Auftreten von **i** bestätigt ebenfalls die Stellung der sekundären CH_3 -Gruppe am C-8, lediglich bei Position am C-6 könnte es bei einer C-6/C-7-Spaltung zur Bildung eines Ions dieser Zusammensetzung kommen.

Das Dien **11** ergibt als Basispeak $m/e = 151$. Dieses Ion entsteht durch Bruch der zu den Doppelbindungen allylständigen Verknüpfungen C-9 → C-10 und C-5 → C-6 unter gleichzeitiger Wasserstoffaufnahme.

Übergangs-Ionen zeigen die Eliminierung von Methanol und CO an, die zur Bildung des stabilen Benzyl- bzw. Tropylium-Ions mit $m/e = 91$ führen können.



Marrubiagenin erweist sich also als Diterpen des Kolavantyps²⁾ mit umgelagertem Labdangerüst.

Stereochemie

Der positive Cotton-Effekt ($\lambda = 293 \text{ nm}$, $\Delta\epsilon = +14.8$) des CD beim konjugierten Dien 11 entspricht einem $\pi-\pi^*$ -Elektronenübergang im Dienchromophor mit rechts gerichtetem Schraubensinn¹⁴⁾. Bei Ringverknüpfung A/B ergeben sich daher 3 Konfigurationsisomere, und zwar zwei *cis*-Formen und eine *trans*-Form. An Moleküllmodellen lässt sich zeigen, daß nur in einer der *cis*-Formen die 3 Protonen mit ihren C-Atomen 1, 2 und 10 etwa in einer Ebene liegen. In den anderen Isomeren steht das 10-H fast senkrecht darüber. Damit erklärt sich die fehlende oder nur äußerst geringe Allylkopplung der Protonen 10-H und 2-H im NMR. Diese *cis*-Konfiguration erklärt ferner am besten die Verschiebungen der C-19-Methylgruppe im NMR in den Derivaten des Marrubiagenins.

Im völlig hydrierten Tetrahydromarrubiagenin (7) erfolgt die Resonanz der C-19-Methylprotonen bei $\delta = 0.93 \text{ ppm}$, die Abschirmung durch die Δ^3 -Doppelbindung verschiebt diese um 13.5 Hz zu höherem Feld. Eine weitere diamagnetische Verschiebung um 9 Hz im Dien 11 ist durch den zusätzlichen Abschirmungseffekt der Δ^1 -Doppelbindung erkläbar. Deshalb dürfte wohl die C-19-Methylgruppe im Abschirmungskegel der Doppelbindungen liegen. Dies kann nur in dem einen *cis*-Isomeren der Fall sein, wobei sich die CH₃-Gruppe als axialer Substituent unterhalb der Ebene des Ringes A befinden muß.

Im Tetrahydroderivat 7 und im Epoxid 10 liegt die 17-Carboxylgruppe am sp³-hybridisierten C-4 nicht mehr in der Ringebene von A. Bei *trans*-verknüpften Ringen A und B kann in keinem Fall ein starker anisotroper Entschirmungseffekt der Carboxylgruppe zu bemerken sein. Die paramagnetischen Verschiebungen des C-19-Methyl-Signals um 0.15 bzw. 0.22 ppm können nur erfolgen, wenn sich Carboxyl- und Methylgruppe einander nähern. Beide Substituenten müssen sich dazu auf der gleichen Seite des Ringes A befinden. Da die Substituenten in verschiedenen Ringen sind, ist diese Wechselwirkung über sechs C-Atome wohl diaxial und nur bei *cis*-Verknüpfung der Ringe möglich.

Das C-18-Methylsignal ist im γ -Ketosäureester 9 gegenüber dem Dien 11 paramagnetisch um über 40 Hz verschoben. Dieser Befund wird erklärlich, wenn diese Methylgruppe in der für 11 dargelegten Konformation sich im Abschirmkegel der Ketogruppe befindet. Für die Methylgruppe C-20 und die Seitenkette erscheint eine äquatoriale α -Lage plausibel, wenn man die vorliegenden biogenetischen Vorstellungen auf diesem Gebiet zugrunde legt¹⁵⁾.

14) A. Moscowitz, E. Charney, U. Weiss und H. Ziffer, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 4661 (1961).

15) A. C. Oehlschläger und G. Ourisson in Terpenoids in Plants, S. 83, Academic Press, London and New York 1967; R. McCrindle und K. H. Overton, The Chemistry of the Cyclic Diterpenoids in Advan. Org. Chem., Vol. 5, S. 47, Interscience Publishers, New York, London, Sydney 1965; J. T. King, S. Rodrigo und S. C. Wallwork, J. C. S. Chem. Commun. **1969**, 683, sowie dortige Zitate.

Weiterhin weisen die positiven Cotton-Effekte des ungesättigten γ -Ketoesters **9** für den $\pi\text{-}\pi^*$ -Übergang der $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ -Gruppe (260 nm, $\Delta\epsilon = +2.25$) und für den $n\text{-}\pi^*$ -Carbonylübergang (354 nm, $\Delta\epsilon = +0.63$) Übereinstimmung mit denen eines entsprechenden α,β -ungesättigten Ketons, dargestellt aus Cistodiol¹⁶⁾, auf, in dem die Ringe A und B ebenfalls *cis*-verknüpft sind. Diese Aussage aus dem Vorzeichen des Cotton-Effektes jedoch ist nicht verbindlich, da sie von der Konformation der Ringe abhängt, die wiederum durch Substituenten beeinflußbar ist¹⁷⁾.

Marrubialacton

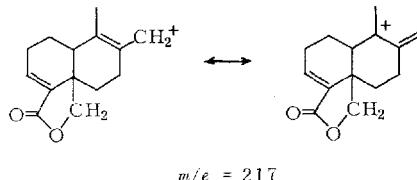
Marrubialacton (**12**) wurde vornehmlich mittels seines 20-*O*-Acetyllderivates in der Struktur bestimmt, da es selbst zu schwerlöslich ist. 20-*O*-Acetyl marrubialacton (**12a**) geht dagegen in unpolaren Lösungsmitteln, z. B. Benzol, leicht in Lösung.

Im IR (CHCl_3) zeigt **12a** im Gegensatz zur starken H-Brückenbindung von **12** keine OH-Absorption mehr, dagegen sind die Banden der olefinischen C—H- und C=C-Valenzschwingungen bei 3010 bzw. 1638 cm^{-1} , die der Carbonylschwingung bei 1751 cm^{-1} mit Schultern bei 1783 und 1733 sowie bei 1682 cm^{-1} zu erkennen, die den ungesättigten Lactonen und der Acetatgruppe zuzuordnen sind. Die C—O-Valenzschwingung des Acetatrestes findet sich bei 1213 cm^{-1} .

Das NMR-Spektrum von **12a** weist große Ähnlichkeit mit dem des Marrubiagenins (**3**) auf. Es fehlen jedoch das Singulett der C-18- und das Dublett der C-20-Methylgruppe. Dafür finden sich die zwei Doublets eines AB-Spektrums bei $\delta = 3.82$ und 4.60 ppm mit $J_{AB} = -8 \text{ Hz}$. Sie sind den 2 Protonen am C-18 zuzurechnen.

Die acetylierte Hydroxylgruppe am C-20 gibt Anlaß für den nicht aufgelösten AB-Teil eines ABX-Spektrums bei $\delta = 4.23 \text{ ppm}$, der durch die Kopplung der diastereotopen Protonen am C-20 mit dem Proton am chiralen C-8 hervorgerufen wird. Einstrahlexperimente ergaben die Resonanzen bei $\delta = 4.13 \text{ ppm}$ für 20-H_A und $\delta = 4.32 \text{ ppm}$ für 20-H_B mit der Kopplungskonstante $J_{AB} = -12 \text{ Hz}$. Für die Protonen an den C-Atomen 3, 14, 16 gilt die Interpretation, wie sie für Marrubiagenin erfolgte.

Im Massenspektrum zeigen Marrubialacton (**12**) und sein *O*-Acetyl derivat **12a** das Molekül-Ion $m/e = 346$ bzw. 388. Metastabile Übergänge belegen die Abspaltung von Wasser aus **12** bzw. Keten und Wasser oder Essigsäure aus **12a**. Die weitere Abtrennung der Seitenkette mit 111 Masseneinheiten führt dann zum Ion $m/e = 217$. Für dieses ist die folgende Resonanzstruktur (McLafferty-Olefin) wahrscheinlich. Da Olearin¹²⁾ (**13**) mit der OH-Gruppe am C-12 hier die Verschiebung nach $m/e = 219$ zeigt, ist ersichtlich, daß Marrubialacton die OH-Gruppe in den Ringen A und B enthält.



Das CD-Spektrum von 20-*O*-Acetyl marrubialacton (**12a**) weist gegenüber Olearin (**13**) einen inversen Cotton-Effekt auf, der auf einer umgekehrten Konfiguration am C-5 beruhen muß. Es würden sich damit die zwei Möglichkeiten der *cis*- und der *trans*-AB-Ringverknüpfung

¹⁶⁾ G. Berti, O. Livi und D. Segnini, Tetrahedron Lett. **17**, 1401 (1970).

¹⁷⁾ G. Sratzke, Tetrahedron **21**, 421 (1965).

fung ergeben. Das *trans*-Isomere besitzt sehr starke Ringspannung, da der axiale Hydroxymethyl-Substituent mit der in der Ringebene von A liegenden Carboxylgruppe zum γ -Lacton geschlossen werden muß. Nur das *cis*-Isomere ermöglicht eine weitgehend spannungsfreie Anordnung, wodurch auch die Beständigkeit gegenüber siedendem Methanol eine Erklärung findet. Über die sterische Lage der weiteren Substituenten sind Aussagen z.Z. nicht möglich.

Unter der Annahme einer weitgehend analogen biogenetischen Bildung des Marrubialactons und des Marrubiogenins ergibt sich für das erstere auf Grund der spektroskopischen Daten die wahrscheinliche Struktur **12**, eines 16,18,20-Trihydroxykolaväsure-15,16;17,18-dilactons.

Wir danken Herrn Dozent Dr. P. Welzel für vielfache Anregungen und Unterstützung, Herrn Prof. Dr. G. Snatzke für seine Hilfe bei der Interpretation von Spektren und Herrn Dr. G. Eckhardt für die Aufnahme der Massenspektren und Ratschläge zu deren Auswertung. Der Firma H. Finzelberg's Nachf., Andernach, sind wir dankbar für die Beschaffung des Pflanzenmaterials und Frau Prof. Dr. L. Langhammer, Berlin, für dessen Identifizierung. Den Herren Dr. Sukh Dev, Nat.-Chcm., Poona (Indien), Prof. G. Berti, Univ. Pisa (Italien) und Prof. J. T. Pinhey, Univ. Sidney (Australien), gilt ein besonderer Dank für die Überlassung von Vergleichssubstanzen und Spektren. Ebenso sei Herrn Prof. Dr. G. Legler für die Überlassung des Präparates von β -Glucosidase gedankt.

Dem Landesamt für Forschung beim Ministerpräsidenten des Landes Nordrhein-Westfalen sei für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, der Universität Bonn für die Gewährung eines Promotionsstipendiums (an H.-U. P.), der Stiftung Volkswagenwerk und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die zur Verfügung gestellten Spektrometer besonders gedankt.

Experimenteller Teil

Für die Untersuchungen dienten folgende Geräte: Schmelzpunkte: Mikroskopheiztisch nach Weygand (Leitz); optische Drehungen: Polarimeter 141 von Perkin-Elmer; UV: Cary 14 Photospektrometer; IR: Perkin-Elmer Spektrometer, Modell 221; CD: Dichrograph II von Roussel-Jouan, Paris; NMR: Bruker-Protonenspektrometer HX 90 MHz oder Varian A-60 mit Tetramethylsilan als internem Standard; MS: MS 9 (A.E.I.), direkte Substanzeinführung bei einer Ionenquellentemp. von 190 oder 200°C und einer Elektronenenergie von 70 eV. Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn, ausgeführt. Zur analytischen Dünnschicht¹⁸⁾ und präp. Schichtchromatographie¹⁹⁾ nach Tschesche et al.²⁰⁾ wurde Kieselgel PF₂₅₄ und PF₂₅₄₊₃₆₆ (Merck) verwendet. Die Anfärbung erfolgte mit 30 proz. Schwefelsäure bei 200°C. Zur Säulenchromatographie diente Kieselgel der Fa. Gebr. Herrmann, Köln, zur Papierchromatographie das Papier von Schleicher & Schüll Nr. 2043 b, angefärbt wurde mit Anilinphthalat nach Partridge²¹⁾.

Marrubiasid (1) und **Marrubialacton (12)**: 2 kg getrocknete Blüten und Blätter von *Leonurus marrubiastrum* L. (Ungarn, Blütezeit 1969) wurden nach Zerkleinern (Ultra-Turrax) mit CH₂Cl₂/CH₃OH (1:1) erschöpfend extrahiert. Nach Verdampfen der Lösungsmittel und Aufnehmen in wenig Methanol blieb eine grau-grüne Masse ungelöst zurück, die abfiltriert, mit wenig CH₂Cl₂ von Chlorophyll und unpolaren Substanzen befreit und dann in siedendem CH₃OH gelöst wurde. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden mehrfach umkristallisiert,

¹⁸⁾ E. Stahl, Chemiker-Ztg. **82**, 875 (1958); R. Tschesche, W. Freytag und G. Snatzke, Chem. Ber. **92**, 3053 (1959).

¹⁹⁾ H. Halpaap, Chem. Ing.-Techn. **35**, 488 (1963).

²⁰⁾ R. Tschesche, G. Biernoth und G. Wulff, J. Chromatogr. (Amsterdam) **12**, 342 (1963).

²¹⁾ S. M. Partridge, Nature (London), **164**, 443 (1949).

man erhielt 700 mg farblose Nadeln von **12**. Das Filtrat wurde mit etwa 400 g Aktivkohle bei 35°C entfärbt, auf 0.8 Liter eingengt und mit je 0.5 Liter Petroläther (60–95°C) dreimal ausgeschüttelt. Aus der CH₃OH-Phase ergaben sich ca. 40 g Rohextrakt. Der in Benzol unlösliche Rückstand (ca. 28 g) wurde an 1 kg Kieselgel im System CHCl₃/CH₃OH/H₂O (100:5:1 bis 12:5:1) chromatographiert. Durch DC ließen sich 12 Fraktionen unterscheiden. Aus 200 mg der nicht kristallisierenden 3. Fraktion erhielt man nach Feinchromatographie (CHCl₃/CH₃OH/H₂O 50:5:1) an Kieselgel Impfkristalle für die Gesamtfaktion. Nach Kristallisation und Umkristallisieren ergaben sich 6.5 g Marrubiasid (**1**) als farblose Quader. Schmp. 149–150°C (aus CH₃OH/H₂O).

UV (Acetonitril) in nm (ε): 211 (23400); 272 (2260). — CD (Acetonitril) in nm (Δε): 246 (+5.72); 218 (−5.43). — IR (KBr): 3540, 3500–3100 (OH); 1785, 1735, 1705 (C=O); 1630 (C=C); 1075, 1035 cm⁻¹ (C—O). — ¹H-NMR (Pyridin): δ = 0.63 ppm (3H, d, J = 6 Hz, CH₃-20); 0.75 (3H, s, CH₃-19); 1.32 (3H, s, CH₃-18); 2.98 (1H, m, W_{1/2} ca. 22 Hz); 3.88–4.40 (5H, Signalkomplex); 4.78 (2H, d, J = 1.6 Hz, CH₂-16); 5.92 (1H, m, W_{1/2} ca. 5 Hz, 14-H); 6.33 (6H, Signalkomplex). — MS: m/e = 332 (9.7, M⁺ — Glucose); 314 (60.3); 299 (100.0); 286 (10.5); 221 (18.9); 203 (33.3); 175 (21.2).

C₂₆H₃₈O₉ (494.6) Ber. C 63.14 H 7.75 Gef. C 62.81 H 7.80

2',3',4',6'-Tetra-O-acetylmarubiasid (2): 250 mg **1** wurden in 7 ml Pyridin und 4 ml Acetanhydrid über Nacht unter Zusatz eines Körnchens 4-Dimethylaminopyridin²²⁾ stehen gelassen. Die durch Eis/Wasser zersetzte Reaktionslösung wurde nach Ansäuern mit verd. Salzsäure mit CH₂Cl₂ extrahiert und die lipoide Phase nach Waschen mit 5 proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser über Natriumsulfat filtriert. Nach Umkristallisation aus CH₃OH/H₂O erhielt man 270 mg (79%) feine, farblose Kristallnadeln, Schmp. 134 bis 135°C.

UV (Acetonitril) in nm (ε): 208.5 (22960). — CD (Acetonitril) in nm (Δε): 303 (0.09); 248.5 (+3.73); 220.5 (−4.0). — IR (CHCl₃): 3020 (=C—H); 1765, 1745 (C=O); 1630 (C=C); 1380 (C—CH₃); 1230; 1075; 1035 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82 ppm (3H, d, J = 6 Hz, CH₃-20); 0.86 (3H, s, CH₃-19); 1.27 (3H, s, CH₃-18); 2.05 (6H), 2.07 (3H, s), 2.11 (3H, s) (4 Acetyl der Glucose); 3.92 (1H, m, 5'-H); 4.25 (2H, dq, AB-Teil eines ABX-Spektrums, J_{6',6'} = −14 Hz, J_{6'(A),5'} = 4.8 Hz, J_{6'(B),5'} = 3 Hz, CH₂-6'); 4.78 (2H, d, J = 1.6 Hz, CH₂-16); 5.04–5.44 (3H, Signalkomplex, 2'-, 3'- und 4'-H); 5.78 (1H, d, J = 8 Hz, 1'-H); 5.86 (1H, teilweise verdeckt, 14-H); 6.68 (1H, m, t-artig, J = 4 Hz, 3-H). — MS: m/e = 331 (64.1); 271 (5.3); 211 (3.4); 169 (100); 109 (41.0).

C₃₄H₄₆O₁₃ (662.7) Ber. C 61.65 H 7.00 Gef. C 60.90 H 7.05

Marrubiagenin (3): 4.40 g **1** wurden mit 80 ml Benzol und je 40 ml Methanol und 5 proz. Salzsäure 2.5 h unter Rückfluß erhitzt²³⁾. Nach Abziehen der organischen Phase extrahierte man mit CH₂Cl₂. Die CH₂Cl₂-Lösung wurde nach Waschen mit Wasser über Natriumsulfat filtriert. Aus dem Rohprodukt (2.94 g) erhielt man nach Kristallisation aus Methanol/Wasser und CH₂Cl₂/Petroläther (60–95°C) 2.30 g (78%) prismatische Kristalle. **3** entstand auch durch enzymatische Spaltung mit β-Glucosidase. Schmp. 184–185°C (aus CH₃OH/H₂O).

UV (Acetonitril) in nm (ε): 209 (20010). — CD (Methanol) in nm (Δε): 243 (+6.38); 215 (−2.16); in Acetonitril: 244 (+5.18); 220 (−3.33). — IR (CHCl₃): 3500–2500 (OH); 3020 (=C—H); 1781, 1745, 1678 (C=O); 1632 (C=C); 1410, 1385 (C—CH₃); 1265; 1167; 1135; 1030 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.77 ppm (3H, d, J = 6.4 Hz, CH₃-20); 0.83 (3H, s, CH₃-19); 1.27 (3H, s, CH₃-18); 2.79 (1H, m, W_{1/2} ca. 13 Hz); 4.77 (2H, d, J =

²²⁾ W. Steglitz und G. Höfle, Angew. Chem. **81**, 1001 (1969).

²³⁾ E. S. Rothmann, E. Wall und H. A. Walens, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5791 (1952).

1.6 Hz, $\text{CH}_2\text{-}16$); 5.85 (1H, t, $J = 1.6$ Hz, 14-H); 6.82 (1H, m, t-artig, $J = 4$ Hz, 3-H); 11.48 (1H, b, (ex), $W_{1/2}$ ca. 20 Hz, CO_2H). Aus Doppelresonanz: $\delta = 1.43$ ppm (1H, 8-H), 2.29 (2H, $\text{CH}_2\text{-}2$). — MS: $m/e = 332$ (35.9, M^+); 317 (12.2); 314 (98.3); 299 (100); 286 (14.6); 271 (21.0); 235 (4.8); 221 (21.4); 217 (13.6); 203 (56.6); 202 (16.3); 189 (4.9); 175 (22.7); 165 (20.3); 137 (27.8); 125 (57.3); 111 (46.8).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (332.4) Ber. C 72.26 H 8.49

Gef. C 72.36 H 8.60

Mol.-Masse 332.1990 (ber. 332.1987; Massenspektrum)

Bestimmung des Zuckers: In der neutralisierten, wäsr. Hydrolysephase wurde papierchromatographisch D-Glucose nachgewiesen. R_F 0.57 (Essigester/Pyridin/Wasser 3.6:1:1.15). Zur präparativen Gewinnung wurde an Kieselgel (Chloroform/Methanol/Wasser 65:35:10) chromatographiert. $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ$ ($c = 1.30$, Wasser).

Marrubiagenin-methylester (4): 500 mg **3** wurden in 20 ml Methanol mit äther. Diazomethanlösung verestert. Nach 30 min entfernte man überschüss. Diazomethan und Äther im N_2 -Strom. Nach Reinigung an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 50:1) wurde aus CH_2Cl_2 /Petroläther (60—95°C) und $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ kristallisiert. 415 mg (79%) farblose Prismen, Schmp. 106—107°C (aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$).

UV (Acetonitril) in nm (ϵ): 211 (21400). — CD (Acetonitril) in nm ($\Delta\epsilon$): 242 (+6.36); 211.5 (−3.1). — IR (CHCl_3): 1778, 1740, 1700 (C=O); 1630 (C=C), 1435; 1265; 1175; 1135; 1098; 1040 cm^{-1} ; in CCl_4 : 1775, 1742, 1710 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.78$ ppm (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-}20$); 0.85 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-}19$); 1.26 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-}18$); 2.58 (1H, m, $W_{1/2}$ ca. 13 Hz); 3.73 (3H, s, CO_2CH_3); 4.77 (2H, d, $J = 1.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-}16$); 5.87 (1H, t, $J = 1.6$ Hz, 14-H); 6.55 (1H, m, t-artig, $J = 4$ Hz, 3-H). — MS: $m/e = 346$ (7.7, M^+); 331 (12.3); 314 (100); 299 (76.9); 286 (9.6); 271 (23.1); 249 (1.4); 235 (13.5); 217 (8.8); 203 (28.8); 202 (20.5); 189 (5.6); 175 (21.9); 165 (12.9); 151 (20.0); 139 (27.7).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (346.5) Bcr. C 72.80 H 8.73

Gef. C 72.58 H 8.77 Mol.-Masse 346 (Massenspektrum)

13,14-Dihydromarrubiagenin (5): 1 g **3** wurde in 60 ml Methanol mit 100 mg Palladium/Aktivkohle (6.3 proz.) unter Röhren bei Raumtemp. unter Einleiten von Wasserstoff (2 Blasen/s) in einer Frittenwaschflasche 2 h hydriert. Nach Abfiltrieren und Nachwaschen des Katalysators wurde die Lösung eingeengt. Die Verbindung kristallisierte auf Zusatz von Wasser. Aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ Ausb. 90% prismatische Kristalle, Schmp. 174—175°C.

UV (Acetonitril) in nm (ϵ): 216 (10300). — CD (Acetonitril) in nm ($\Delta\epsilon$): 244 (+5.08); 214 (−2.76). — IR (CHCl_3): 3500—2500 (OH); 1768, 1675 (C=O); 1625 cm^{-1} (C=C). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.75$ ppm (3H, d, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-}20$); 0.78 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-}19$); 1.23 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-}18$); 3.83 (1H, dd, A-Teil eines ABX-Spektrums, $J_{16A,16B} = -9$ Hz, $J_{16A,13} = 6.6$ Hz, 16-H_A); 4.47 (1H, dd, B-Teil eines ABX-Spektrums, $J_{16B,16A} = -9$ Hz, $J_{16B,13} = 7.4$ Hz, 16-H_B); 6.82 (1H, m, t-artig, $J = 4$ Hz, 3-H); 10.88 (1H, b, (ex), $W_{1/2}$ ca. 15 Hz, CO_2H). — MS: $m/e = 334$ (10.4, M^+); 316 (100); 301 (74.7); 288 (6.3); 273 (7.5); 221 (41.3); 203 (92); 175 (33.3); 167 (13.2); 137 (35.3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (334.4) Ber. C 71.82 H 9.04

Gef. C 71.83 H 9.00 Mol.-Masse 334 (Massenspektrum)

13,14-Dihydromarrubiagenin-methylester (6): 500 mg **5** wurden wie bei **4** verestert. Ausb. 420 mg (80%) kräftige Prismen, Schmp. 102—103°C (aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$).

IR (CHCl_3): 1770, 1700 cm^{-1} (C=O); in CCl_4 : 1782, 1710 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.72$ ppm (3H, d, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-}20$); 0.77 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-}19$); 1.22 (3H, s,

$\text{CH}_3\text{-}18)$; 3.67 (3 H, s, CO_2CH_3); 3.88 (1 H, m, $W_{1/2}$ ca. 25 Hz, 16-H_A); 4.40 (1 H, m, $W_{1/2}$ ca. 25 Hz, 16-H_B); 6.43 (1 H, m, t-artig, $J = 4$ Hz, 3-H). — MS: $m/e = 348$ (54.3, M^+); 333 (7.4); 316 (100); 301 (84.9); 288 (7.5); 273 (6.4); 235 (20.0); 203 (30.2); 175 (15.5); 167 (5.8); 166 (7.9); 151 (15.3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (348.5) Ber. C 72.38 H 9.26

Gef. C 72.39 H 9.12 Mol.-Masse 348 (Massenspektrum)

3,4,13,14-Tetrahydromarrubiagenin (7): 400 mg **1** wurden in 40 ml Eisessig unter Zusatz von 2 mol 70 proz. Perchlorsäure¹¹⁾ mit 40 mg Platin(IV)-oxid bei 30°C 20 h wie bei **5** hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators entfernte man den Eisessig mehrmals nach Zusatz von je 20 ml Wasser und Toluol azeotrop im Rotationsverdampfer, womit gleichzeitig die hydrolytische Spaltung erreicht wurde. Trennung von **5** wurde durch präp. Schichtchromatographie (Benzol/Methanol 40:5, dreifach entwickelt) und durch dreifaches Umkristallisieren aus Methanol/Wasser erreicht. Man erhielt 130 mg (48%) kristalline Körnchen. Schmp. 178–179°C (aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$).

CD (Äthanol) in nm ($\Delta\epsilon$): 219 (+0.91). — IR (CHCl_3): 3500–2500 (OH); 1765, 1690 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.78$ ppm (3 H, d, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-}20$); 0.93 (3 H, s, $\text{CH}_3\text{-}19$); 1.10 (3 H, s, $\text{CH}_3\text{-}18$); 3.90 (1 H, dd, A-Teil eines ABX-Spektrums, $J_{16\text{A},16\text{B}} = -9$ Hz, $J_{16\text{A},13} = 6.5$ Hz, 16-H_A); 4.42 (1 H, dd, B-Teil eines ABX-Spektrums, $J_{16\text{B},16\text{A}} = -9$ Hz, $J_{16\text{B},13} = 7.4$ Hz, 16-H_B); 9.59 (1 H, b, (ex) $W_{1/2}$ ca. 30 Hz, CO_2H). — MS: $m/e = 336$ (1.2, M^+); 318 (27.1); 303 (4.2); 290 (9.2); 275 (3.8); 223 (75.6); 205 (100.0); 177 (87.0).

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (336.5) Mol.-Masse 336 (Massenspektrum)

2-Hydroxymarrubiagenin-methylester (8): 500 mg **4** wurden in 20 ml trockenem Äther mit etwa 10 ml äther. Perbenzoësäurelösung (120 Mol-%) bei Raumtemp. im Dunkeln 2 Tage gerührt. Danach wurde mit Natriumsulfatlösung, 5 proz. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen und die Lösung eingeengt. Nach Trennung durch präparative Schichtchromatographie (Methylenchlorid/Methanol 40:1) erhielt man neben 330 mg nicht umgesetztem **4** 140 mg **8**. Schmp. 155–156°C (aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Petroläther}$).

UV (Acetonitril) in nm (ϵ): 208 (21037). — CD (Acetonitril) in nm ($\Delta\epsilon$): 214 (−5.28); 248 (+3.17). — IR (CHCl_3): 3510 (OH, frei); 3300 (OH, assoziiert); 3010 (−C=H); 1780, 1745, 1713 (C=O); 1635 (C=C); 1440; 1430; 1230 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.76$ ppm (3 H, s, $\text{CH}_3\text{-}19$); 0.77 (3 H, d, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-}20$); 1.36 (3 H, s, $\text{CH}_3\text{-}18$); 3.72 (3 H, s, CO_2CH_3); 4.75 (2 H, d, $J = 1.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-}16$); 4.78 (1 H, m, verdeckt, $W_{1/2}$ ca. 20 Hz, 2-H); 5.81 (1 H, t, $J = 1.6$ Hz, 14-H); 6.40 (1 H, d, $J = 4$ Hz, 3-H). — MS: $m/e = 362$ (3.5, M^+); 361 (7.5); 360 (12.8); 345 (12.2); 330 (30.4); 328 (25.6); 315 (14.9); 301 (46.2); 285 (20.9); 249 (15.9); 235 (14.9); 217 (30.3); 189 (23.4); 168 (100).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (362.5) Mol.-Masse 362 (Massenspektrum)

2-Oxomarrubiagenin-methylester (9): 40 mg **8** in 5 ml Aceton wurden mit 0.4 ml Jones-Reagenz bei 0°C umgesetzt (ca. 2 min gerührt). Durch Methanolzugabe wurde das überschüss. Reagenz zerstört. Nach Verdünnen mit 15 ml Wasser entfernte man die organischen Lösungsmittel und extrahierte die wäsr. Phase mit Chloroform. Die vereinigten Chloroform-Phasen wurden nach Waschen mit 5 proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser über Natriumsulfat filtriert und eingeengt. Die Reinigung durch präp. Schichtchromatographie (Benzol/Chloroform/Methanol 30:10:1.5, dreifach entwickelt) ergab 20 mg **9**. Eine Kristallisation des farblosen, hochviskosen Öls gelang nicht.

UV (Äthanol) in nm (ϵ): 207 (19125); Schulter 245 (4636). — CD (Äthanol) in nm ($\Delta\epsilon$): 260 (+2.25); 354 (+0.63). — IR (CHCl_3): 1780, 1745, 1718, 1670 (C=O); 1630 (C=C); 1435; 1425; 1240 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.74$ ppm (3 H, s, $\text{CH}_3\text{-}19$); 0.86 (3 H, d,

$J = 6$ Hz, CH₃-20); 1.53 (3 H, s, CH₃-18); 3.85 (3 H, s, CO₂CH₃); 4.76 (2 H, d, $J = 1.6$ Hz, CH₂-16); 5.87 (1 H, t, $J = 1.6$ Hz, 14-H); 6.30 (1 H, s, 3-H). — MS: $m/e = 360$ (9.3 M $^+$); 328 (23.3); 301 (40.9); 249 (15.5); 217 (31.6); 189 (24.2); 179 (15.5); 168 (100).

C₂₁H₂₈O₅ (360.4) Mol.-Masse 360 (Massenspektrum)

3,4-Epoxymarrubiagenin-methylester (10): 350 mg **4** in 3 ml Chloroform wurden mit 300 mg *m*-Chlorperbenzoësäure (ca. 70 proz.) in 8 ml Chloroform versetzt und nach Zusatz von 3 Tropfen Pyridin 48 h bei Raumtemp. gerührt. Danach verdünnte man mit weiteren 10 ml Chloroform und wusch mit 10 proz. Natriumsulfatlösung, 5 proz. Natriumhydrogencarbonatlösung sowie mit Wasser. Nach präp. Schichtchromatographie (Chloroform/Methanol 40:0.5, zweifach entwickelt) erhielt man 30 mg (ca. 10%) **10**.

UV (Äthanol) in nm (ϵ): 208 (14960). — CD (Äthanol) in nm ($\Delta\epsilon$): 250 (+0.07). — IR (CHCl₃): 1778, 1745 (C=O); 1632 (C=C); 1435; 1260 cm⁻¹ (Epoxid). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.83$ ppm (3 H, d, $J = 6$ Hz, CH₃-20); 1.07 (3 H, s, CH₃-19); 1.24 (3 H, s, CH₃-18); 3.4 (1 H, m, nicht aufgelöst, $W_{1/2}$ ca. 6 Hz, 3-H); 3.74 (3 H, s, CO₂CH₃); 4.72 (2 H, d, $J = 1.6$ Hz, CH₂-16); 5.79 (1 H, t, $J = 1.6$ Hz, 14-H). — MS: $m/e = 362$ (0.5 M $^+$); 347 (9.8); 312 (22.4); 233 (19.8); 218 (12.4); 201 (9.4); 191 (2.2); 178 (18.9); 173 (23.7); 163 (13.7); 18 (100).

C₂₁H₃₀O₅ (362.5) Mol.-Masse 362 (Massenspektrum)

A1-13,14-Dihydromarrubiagenin-methylester (11): 348 mg **6** wurden in 40 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff mit 180 mg *N*-Bromsuccinimid unter Zugabe einer Spatelspitze Azobisisobutyronitril bis zum Starten der Reaktion leicht erwärmt. Nach Abklingen der Wärmeentwicklung wurde noch 1 min unter Rückfluß erhitzt. Man ließ abkühlen und filtrierte vom ausgefallenen Succinimid ab. Das erhaltene und getrocknete Rohprodukt wurde anschließend mit 30 ml über Diphosphorpentoxid destilliertem Dimethylformamid und sorgfältig getrockneten 300 mg Lithiumbromid und 60 mg Lithiumcarbonat unter N₂ 1.5 h auf 100°C erhitzt¹³⁾. Die erkaltete Reaktionslösung gab man anschließend in 100 ml Wasser/Eisessig (1:1). Das ausgefallene Rohprodukt wurde abfiltriert und ergab nach zweifacher Kristallisation aus Äthanol/Wasser 258 mg (74%) grobe Kristallnadeln von **11**. Schmp. 107–108°C (aus Äthanol/H₂O).

UV (Acetonitril) in nm (ϵ): 293.5 (5019). — CD (Acetonitril) in nm ($\Delta\epsilon$): 293 (+14.8); 219.5 (+2.5). — IR (CHCl₃): 1770, 1700 (C=O); 1595, 1563 (konjugiertes Dien); 1250, 1170 cm⁻¹ (C—O). — ¹H-NMR (CCl₄): $\delta = 0.67$ ppm (3 H, s, CH₃-19); 0.75 (3 H, d, $J = 6$ Hz, CH₃-20); 1.08 (3 H, s, CH₃-18); 1.89 (1 H, d, $J_{10,1} = 5.7$ Hz, 10-H); 3.62 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.92 (1 H, dd, A-Teil eines ABX-Spektrums, $J_{16A,16B} = -9$ Hz, $J_{16A,13} = 6.6$ Hz, 16-H_A); 4.46 (1 H, dd, B-Teil eines ABX-Spektrums, $J_{16B,16A} = -9$ Hz, $J_{16B,13} = 7.4$ Hz, 16-H_B); 5.94 (1 H, dq, $J_{1,2} = 9$ Hz, $J_{1,10} = 5.7$ Hz, $J_{1,3} = 1.2$ Hz, 1-H); 6.22 (1 H, q, $J_{2,1} = 9$ Hz, $J_{2,3} = 5.3$ Hz, 2-H); 6.67 (1 H, q, $J_{3,2} = 5.3$ Hz, $J_{3,1} = 1.2$ Hz, 3-H). — MS: $m/e = 346$ (3.2, M $^+$); 331 (0.5); 314 (13.8); 299 (12.2); 167 (6.5); 151 (100).

C₂₁H₃₀O₄ (346.5) Ber. C 72.80 H 8.73

Gef. C 72.77 H 8.74 Mol.-Masse 346 (Massenspektrum)

Marrubialacton (12): Schmp. 212–213°C (aus CH₃OH). Schwerlöslich in Alkoholen, Aceton, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Essigsäure, Benzol, Chloroform, Methylenechlorid, Essigester, Äther.

IR (KBr): 3600–3150 (OH), 3083 (=C—H), 1780, 1770, 1745, 1738, 1712 (C=O); 1625 cm⁻¹ (C=C). — MS: $m/e = 346$ (19.5, M $^+$); 328 (5.3); 314 (6.6); 231 (7.5); 217 (9.9); 205 (10.8); 187 (10.2); 175 (12.4); 159 (14.1); 98 (100).

C₂₀H₂₆O₅ (346.4) Ber. C 69.34 H 7.57

Gef. C 69.33 H 7.70 Mol.-Masse 346 (Massenspektrum)

20-O-Acetylmarubialacton (12a): 300 mg **12** wurden in 30 ml Pyridin und 10 ml Acetanhydrid unter Zusatz eines Körnchens 3-Dimethylaminopyridin²²⁾ bei 35°C 48 h stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgte analog der Darstellung von **2**. Nach Reinigung durch präp. Schichtchromatographie (Benzol/Methanol 40:1) ergaben sich 280 mg (83%) feine Nadeln mit Schmp. 73–74°C (aus Benzol).

UV (Acetonitril) in nm (ϵ): 208 (27280). — CD (Acetonitril) in nm ($\Delta\epsilon$): 251 (+2.76); 227 (-1.65). — IR (CHCl₃): 3010 (=C—H); 1751 mit Schultern bei 1783 und 1733, 1682 (C=O); 1638 (C=C); 1213 cm⁻¹ (Acetat). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 ppm (3H, s, CH₃-19); 2.05 (3H, s, 20-OCOCH₃); 3.82 (1H, d, A-Teil eines AB-Spektrums, J_{AB} = -8 Hz, 18-H_A); 4.23 (2H, m, $W_{1/2}$ ca. 15 Hz, nicht aufgelöst, AB-Teil eines ABX-Spektrums, CH₂-20); 4.60 (1H, d, B-Teil eines AB-Spektrums, J_{AB} = -8 Hz, 18-H_B); 4.77 (2H, d, $J_{16,14}$ = 1.6 Hz, CH₂-16); 5.85 (1H, t, J = 1.6 Hz, 14-H); 6.80 (1H, m, t-artig, J = 4 Hz, 3-H). — MS: m/e = 388 (29.3, M⁺); 370 (1.4); 358 (2.6); 299 (6.5); 231 (6.1); 217 (17.1); 78 (100).

C₂₂H₂₈O₆ (388.4) Mol.-Masse 388 (Massenspektrum)

[189/73]