

Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, XXVIII¹⁾

Über ein neues Sesquiterpen-Derivat aus *Artemisia pontica* L.

Ferdinand Bohlmann*, Dieter Schumann und Christa Zdero

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

Eingegangen am 27. August 1973

Die polaren Anteile des Wurzelextrakts von *Artemisia pontica* L. enthalten ein neues Sesquiterpen-diol, das mit Isofraxidin verknüpft ist. Die Struktur **2** wird durch die spektroskopischen Daten des Naturstoffs und einiger Derivate geklärt.

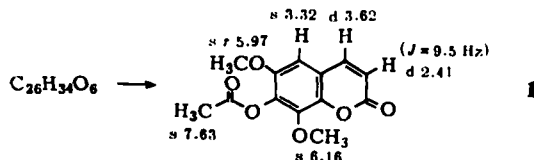
Naturally Occuring Terpene Derivatives, XXVIII¹⁾

On a New Sesquiterpene Derivative from *Artemisia Pontica* L.

The polar parts of the root extract from *Artemisia pontica* L. contain a new sesquiterpene-diol, which is linked with isofraxidin. The structure **2** is established by means of the spectroscopic data of the natural product and of some derivatives.

Die Wurzeln von *Artemisia pontica* L. (Fam. *Compositae*, Tribus *Anthemideae*) enthalten neben Acetylenverbindungen²⁾ eine gut kristallisierende Verbindung mit der massenspektroskopisch ermittelten Summenformel $C_{26}H_{34}O_6$. Das UV-Spektrum mit Maxima bei 337 und 294 nm deutet auf das Vorliegen eines Cumarin-Derivates hin, das nach dem NMR-Spektrum offenbar trisubstituiert sein muß [τ 3.33 (1), d 2.40 und d 3.69 ($J = 9.5$ Hz)]. Zwei Substituenten sind OCH_3 -Gruppen (τ 6.01 und 6.12), während der dritte Rest sehr komplex ist und nach der Summenformel die Zusammensetzung $C_{15}H_{25}O_2$ besitzen muß. Das deutet auf eine Verknüpfung des Cumarins mit einem Sesquiterpen hin.

Durch saure Hydrolyse in Eisessig/Acetanhydrid erhält man ein Acetoxy-dimethoxycumarin, das mit Isofraxidin-acetat identisch ist. Leider wird jedoch unter diesen Bedingungen der aliphatische Teil zerstört.



Demnach muß der aliphatische Teil ätherartig in 7-Stellung angeordnet sein. Im Massenspektrum beobachtet man entsprechend als Basispeak auch bei 11 eV $C_{11}H_{10}O_5$, was zweifellos dem Isofraxidin-Ion entspricht. NMR- und Massenspektrum bestätigen die Vermutung, daß es sich beim aliphatischen Teil um einen Sesquiterpen-Rest han-

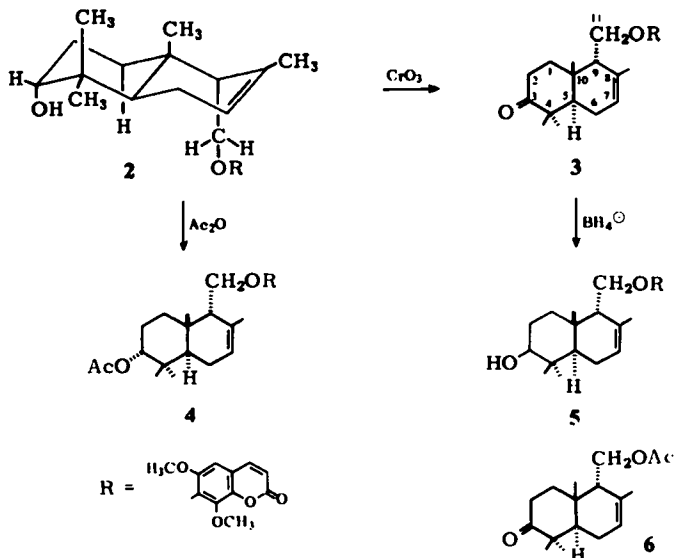
¹⁾ XXVII. Mitteil.: F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. 106, 3614 (1973).

²⁾ F. Bohlmann, C. Arndt und H. Bornowski, Chem. Ber. 93, 1937 (1960).

deln dürfte. Jedoch lassen sich eindeutige Aussagen über die Struktur erst nach Messung der NMR-Spektren in verschiedenen Lösungsmitteln und unter Zusatz von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ beim Naturstoff sowie bei einigen Derivaten machen.

Zunächst war die Natur der zweiten O-Funktion zu klären. Im NMR-Spektrum erkennt man ein relativ schmales Multipllett bei τ 6.56 (1), das zusammen mit einer IR-Bande bei 3580 cm^{-1} auf das Vorliegen einer axialen OH-Gruppe schließen läßt. Mit Acetanhydrid erhält man entsprechend ein *O*-Acetat, während mit Chromsäure/Pyridin ein Keton entsteht, das mit Boranat den epimeren Alkohol mit äquatorialer Stellung der OH-Gruppen liefert. Da der Sesquiterpenteil nur eine Doppelbindung enthält [m τ 4.50 (1)], die noch eine Methylgruppe trägt [s (br) τ 8.21 (3)], muß ein bicyclisches Sesquiterpenderivat vorliegen. Entsprechend liefert die Hydrierung eine Tetrahydroverbindung, da neben der aliphatischen die Pyronring-Doppelbindung hydriert wird.

Während das NMR-Spektrum des Naturstoffs in CDCl_3 keine Anhaltspunkte über die Verknüpfungsstelle des aliphatischen Restes erkennen läßt, sieht man in C_6D_6 Signale, die das Vorliegen der Gruppierung $\text{>CH}-\text{CH}_2\text{OR}$ erfordern [dd τ 5.65 (1) ($J = 10 + 5\text{ Hz}$) und dd 6.11 (1) ($J = 10 + 1.8$)]. Außerdem beobachtet man in den NMR-Spektren das Vorhandensein von Signalen für drei quartäre Methylgruppen, die im Keton alle zu tieferen Feldern verschoben werden, was beim Zusatz von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ verstärkt wird. Diese Tatsachen, zusammen mit dem Auftreten eines ddd τ 7.43 (1) ($J = 12, 12 + 4\text{ Hz}$) für ein axiales H, lassen sich am besten mit den Strukturen 2–5 in Einklang bringen, da so das axiale H an C-1 in den Deshielding-Bereich der O-Funktion gerät. Es handelt sich bei dem Naturstoff 2 also um ein 7-*O*-(3-Hydroxydriemen-11-yl)isofraxidin:



In der Tabelle sind die NMR-Daten zusammengestellt, wobei nicht zugeordnete Multiplets nicht aufgenommen worden sind.

Tab. NMR-Signale von 2-5 (τ -Werte)

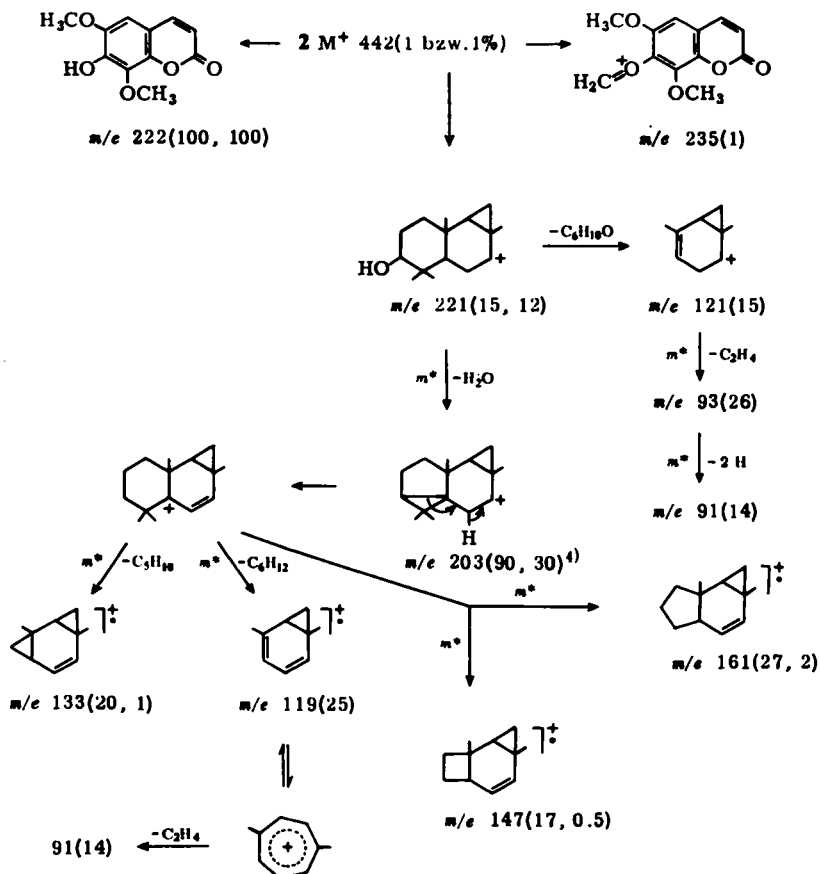
	2 (CDCl ₃)	+ Eu(fod) ₃ Δ	C ₆ D ₆	3 (CDCl ₃)	+ Eu(fod) ₃ Δ	4 (CDCl ₃)	+ Eu(fod) ₃ Δ	5 (CDCl ₃)	C ₆ D ₆
1-H _a	ddd 7.43 a)	?	ddd 7.35 ^{a)}	m 7.4	?	ddd 7.50 a)	?	?	?
3-H	m 6.56	1.36	m 6.58	—	—	m 5.29	1.52	m(br) 6.61	m(br) 6.70 a)
7-H	m 4.50	0.17	m 4.53	m 4.47 ^{d)}	0.27	m 4.56	0.12	m 4.51	m 4.59
11-H	dd 5.70 b)	0.58	dd 5.65 b)	dd 5.83 b,e)	0.46	dd 5.79 b)	0.43	dd 5.84 b)	dd 5.86
11-H'	(6.08) ^{e)}	0.40	dd 6.11 a) ^{f)}	dd 6.13 a,e)	0.47	(6.09) ^{d)}	0.25	dd 6.11 a)	dd 6.15 a) ^{f)}
8-CH ₃	s(br) 8.21	0.16	s(br) 8.17	8.20	0.24	s(br) 8.24	0.11	s(br) 8.22	8.21
4-CH ₃	s 9.06, 9.04	0.13, 0.23	9.16, 9.02	8.95, 8.90	0.52, 0.67	9.02, 8.89	0.1, 0.03	9.10, 9.04	9.11, 9.04
10-CH ₃	9.01	0.27	9.02	8.82	0.77	8.88	0.23	8.99	9.00
H _A	d 3.69	0.24	d 4.05	d 3.74	1.23	d 3.66	0.68	d 3.66	d 4.07
H _B	d 2.40	0.05	d 3.34	d 2.45	0.36	d 2.40	0.25	d 2.41	d 3.31
HC	s 3.33	0.11	s 4.01	s 3.38	0.27	s 3.32	0.25	s 3.33	s 3.96
OCH ₃	s 6.01, 6.12	0.24, 0.12	s 6.21, 6.58	s 6.07, 6.20	0.58, 0.13	s 6.03, 6.13	0.32, 0.16	s 6.00, 6.12	s 6.23, 6.65
OAc						s 7.95	1.25		

a) $J = 12, 12 + 4$ Hz. b) $J = 10 + 5$ Hz. c) Überlagert durch die OCH₃-Signale. d) $J = 10 \dots 1.8$ Hz.
e) Wird bei Einstrahlung von 7.8 zum d. f) Wird bei Einstrahlung von 8.20 zum s. g) Wird bei Einstrahlung von 8.20 zum d; $J_{AB} = 9.5$ Hz.

Bei der bereits erwähnten Hydrierung von **2** erhält man zwei Isomere, da der Wasserstoff von beiden Seiten an die Doppelbindung angelagert wird. Obwohl nicht beide Isomere rein erhalten werden konnten und auch eine Konfigurationszuordnung nicht möglich war, kann man aus dem NMR-Spektrum entnehmen, daß die Signale für die $\text{>CHCH}_2\text{OR}$ -Gruppierung deutlich verschieden sind. Das Hauptprodukt zeigt dd τ 5.74 ($J = 9 + 4$ Hz) und dd 6.03 ($J = 9 + 6$), während sich für das zweite Isomere das tiefer liegende Doppeldublett bei τ 5.80 ($J = 9.5 + 5$ Hz) erkennen läßt. Bemerkenswert ist die Umkehrung in der Größe der Kopplungen. Während im NMR-Spektrum von **2** das tiefer liegende Signal die größere vicinale Kopplung aufweist, ist die Situation im Hydrierungsprodukt umgekehrt. Das gilt auch für das synthetisch dargestellte Ketoacetat **6**³⁾ [dd 5.96 (1) ($J = 12 + 2.6$ Hz) und dd 6.17 (1) ($J = 12 + 6$)].

Offenbar werden die Signale der $\text{>CHCH}_2\text{OR}$ -Gruppe durch die Art der Nachbargruppe stark beeinflußt, was wahrscheinlich auf Änderungen der Konformation zurückzuführen ist.

Auch die Massenspektren sind gut vereinbar mit den angegebenen Strukturen. Für **2** läßt sich folgendes Schema angeben (70 und 11 eV):



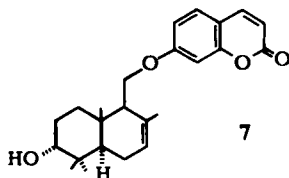
Analoges Verhalten beobachtet man für **3** und **4**.

³⁾ R. Kramer, Diplomarbeit, Techn. Univ. Berlin 1973.

⁴⁾ Vgl. J. Karliner, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, J. Org. Chem. 31, 710 (1966).

Ähnliche Verbindungen wie **2**, das wir auch aus *Artemisia abrotanum* isoliert haben, haben russische Autoren in *Umbelliferen* gefunden⁵⁾. Das NMR-Spektrum des Conferols (**7**) ist weitgehend identisch mit dem von **2**. Es unterscheidet sich nur in einigen Signalen charakteristisch von dem von **2**. Vor allem fehlt das ddd τ 7.43, was verständlich ist, da die CH₂OR-Gruppe in **7** quasi-äquatorial angeordnet ist.

Auch die Signale für die CH₂OR-Gruppe sind etwas verschieden. Insgesamt wird jedoch die für **2** angenommene Konfiguration durch den Vergleich der NMR-Spektren gestützt. Auch die Massenspektren von **2** und **7**³⁾ sind weitgehend analog.



In allen Fällen handelt es sich bei den aus *Umbelliferen* isolierten Sesquiterpencumarinen um Umbelliferon-Derivate, die für diese Familie charakteristisch sind. Da dagegen bei *Artemisia*-Arten *Fraxidin* und *Isofraxidin* relativ häufig vorkommen⁶⁾, ist die Parallele bemerkenswert.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die Förderung dieser Arbeit. Herrn Prof. Dr. M. Perelson danken wir für das Vergleichsspektrum.

Experimenteller Teil

Die UV-Spektren in Äther wurden mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in CCl₄ bzw. CHCl₃ mit dem Beckman IR-9, die NMR-Spektren in CDCl₃ bzw. C₆D₆ mit dem Varian HA 100 bzw. XL 100 (TMS als innerer Standard, τ -Werte) und die Massenspektren mit dem AEI MS 9 bzw. Varian-MAT 711 mit Datenverarbeitung (Direkteinlaß) aufgenommen. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) verwandte man SiO₂PF 254 und Äther/Petroläther (=Ä/PÄ)-Gemische als Laufmittel. Herrn Dr. H. Schwarz danken wir für die genaue Analyse der Massenspektren.

Isolierung von 7-O-(3-Hydroxydrimen-11-yl)isofraxidin (2) aus Artemisia pontica L.: 2.5 kg frisch zerkleinerte Wurzeln extrahierte man zweimal mit Ä/PÄ (1:2) und trennte den erhaltenen Extrakt durch Chromatographie. Neben Ponticaepoxid²⁾ eluierte man mit Äther **2**, 210 mg Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 129.5°C, $[\alpha]_D^{25} = +201^\circ$ ($c = 1.0$, Aceton). – UV: $\lambda_{\max} = 337, 294, 207$ nm ($\epsilon = 6900, 10500, 37400$). – IR: OH 3580; CO 1750 cm⁻¹. – MS: M⁺ m/e 442.235 (ber. für C₂₆H₃₄O₆ 442.2345).

C₂₆H₃₄O₆ (442.5) Ber. C 70.57 H 7.75 Gef. C 70.38 H 7.86

Hydrierung: 20 mg **2** in 10 ml Eisessig hydrierte man unter Zusatz von 20 mg PtO₂. Nach Abfiltrieren des Katalysators erhielt man aus Ä/PÄ 10 mg farblose Kristalle, Schmp. 163°C. – UV: $\lambda_{\max} = 284, 207$ nm ($\epsilon = 1800, 34200$). – IR: OH 3620; CO 1753 cm⁻¹. – NMR: CH₃ s 9.09 (3), 9.06 (6), d 8.84 (3) ($J = 7$ Hz); PhCH₂CH₂CO AB m 7.15 (4); >CH(OH) m 6.50 (1); OCH₃ s 6.19 (3), 6.08 (3); –CH₂OR dd 6.03 (1) ($J = 9 + 6$) und dd 5.74 (1) ($J = 9 + 4$); arom. H s 3.55 (1). Die Mutterlauge enthielt nach dem NMR ein Isomerengemisch.

C₂₆H₃₈O₆ (446.5) Ber. C 69.93 H 8.66 Gef. C 69.66 H 8.74

⁵⁾ V. V. Vandyshev, E. Y. Sklyar, M. E. Perelson, M. D. Moroz und M. G. Pimenov, Khim. Priv. Soedin **1972**, 669 670.

⁶⁾ T. A. Geisman und M. A. Irwin, Pure Appl. Chem. **21**, 167 (1970).

Acetylierung: 20 mg **2** erwärmte man 1 h mit 3 ml Acetanhydrid auf 70°C. Nach Abdampfen des Überschusses erhielt man aus Ä/PÄ farblose Kristalle, Schmp. 130–131°C (**4**), Ausb. 80%. — UV: $\lambda_{\max} = 337, 294 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6900, 37000$). — IR: CO 1748 (br), 1250 cm^{-1} . — MS: $M^+ m/e$ 484.245 (ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_7$ 484.246) (2.5%); 222 (100); — Cumarinrest 263 (**4**); 263 — $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ 221 (**4**); 221 — H_2O 203 (95).

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (484.6) Ber. C 69.41 H 7.49 Gef. C 69.29 H 7.47

Oxidation zum Keton 3: 40 mg **2** in 5 ml absol. Pyridin rührte man 12 h bei 20°C mit 150 mg CrO_3 . Nach Zugabe von Äther wurde neutralgewaschen und der Eindampfrückstand aus Ä/PÄ kristallisiert, Schmp. 132°C (**3**), Ausb. 80%.

$$[\alpha]_{22}^{\lambda} = \frac{589}{+156.3} \quad \frac{578}{+166} \quad \frac{546}{+193} \quad \frac{436 \text{ nm}}{+405^{\circ}} \quad (c = 1.26/\text{CHCl}_3)$$

MS: $M^+ m/e$ 440.220 (1%) (ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_6$ 440.220); 222 (100); — Cumarinteil 219 (19.5); 219 — H_2O 201 (**6**); 219 — C_3H_6 177 (**6**); 219 — C_4H_8 163 (**5**); 219 — $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$ 135 (**6**); 219 — $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ 121 (**18**); 135 — 2H 133 (**12**); 121 — 2H 119 (**15**).

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (440.5) Ber. C 70.89 H 7.32 Gef. C 70.68 H 7.44

Reduktion von 3: 20 mg **3** in 5 ml CH_3OH reduzierte man mit 20 mg NaBH_4 . Nach 5 min wurde angesäuert und ausgeäthert. Den Eindampfrückstand kristallisierte man aus CCl_4 , farblose Kristalle, Schmp. 135°C (**5**), Ausb. 70%.

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (442.5) Ber. C 70.57 H 7.75 Gef. C 70.80 H 7.81

Saure Spaltung von 3: 30 mg **3** in 4 ml Eisessig und 1 ml Acetanhydrid erwärmte man unter Zusatz von 0.1 ml konz. Schwefelsäure 2 h auf 100°C. Nach Zugabe von Äther wurde neutralgewaschen und der Rückstand durch DC (Ä/PÄ 1:1) getrennt. Man erhielt in 55proz. Ausb. **1**, farblose Kristalle aus Ä/PÄ, Schmp. 144.4°C, keine Depression des Schmp. mit authentischem Isofraxidin-acetat, ebenso waren die NMR-Spektren identisch.

[326/73]