

134. Säurekatalysierte Umlagerung von 9-Hydroxyfuranoeremophilanen zu Eremophilanlactonen¹⁾²⁾

von Peter Siegenthaler³⁾ und Markus Neuenschwander*

Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

(2. V. 96)

Acid-Catalyzed Rearrangement of 9-Hydroxyfuranoeremophilanes to Eremophilanlactones

9-Hydroxyfuranoeremophilanes 1–3 are the main components of freshly harvested rhizomes of *P. hybridus* (*furanopetasin chemovar*, Table, Fig. 1). They easily and quantitatively rearrange in the presence of traces of acid to give an epimeric mixture of 8-H-eremophilanlactones 4–6 (eremophilenolides, Table, Figs. 4 and 5). Besides subsequent oxidation (see 4 → 7), this is the most important reaction occurring during drying and storage of rhizomes of *P. hybridus* (Figs. 1 and 3). A reasonable mechanism of the rearrangement is presented, and spectroscopic structure elucidation of 8-H-eremophilanlactones is discussed.

1. Einleitung. – Nachdem in den fünfziger Jahren die Entdeckung der spasmolytischen Aktivität eines Pestwurz-Extraktes den Anlass zu intensiven phytochemischen Untersuchungen gab, stiessen *Aebi et al.* und *Stoll et al.* [3–7] sowie später *Neuenschwander et al.* [8] [9] bei der Isolierung von Inhaltsstoffen aus *Petasites hybridus* schweizerischer Herkunft auf mehrere Verbindungen des Sesquiterpenester-Typs, wobei man *Petasin* als wirksames spasmolytisches Prinzip erkannte [10]. Demgegenüber berichteten *Novotný et al.* 1961 erstmals von der Isolierung mehrerer Furanoeremophilane und Eremophilanlactone aus *P. hybridus* tschechoslowakischer Provenienz und gelangten zur Überzeugung, dass diese Pflanze in zwei Chemovarietäten existiere [11] [12]. Nachdem aufgrund ihrer spasmolytischen und analgetischen Wirkung bis anhin die sogenannte *Petasin-Chemovarietät* zur Herstellung von Phytopharmaka Verwendung fand, rückt nun auch die *Furanopetasin-Chemovarietät* ins Zentrum des Interesses [13]. So eröffnen die kürzlich experimentell nachgewiesenen ulkus- und zytoprotektiven Eigenschaften und die Entdeckung der Leukotriensynthese-Hemmung von Extrakten neue Perspektiven in der Phytotherapie. Dabei weisen neueste Untersuchungen darauf hin, dass die in den verwendeten Extrakten enthaltenen Eremophilanlactone für diese Effekte verantwortlich sind [14] [15].

Das Inhaltsstoffmuster eines Extraktes aus frisch geernteten, schonend zu Drogenpulver verarbeiteten und unter Licht- und O₂-Ausschluss gelagerten Rhizomen der *P. hy-*

¹⁾ 14. Mitt. über *Petasites*-Inhaltsstoffe; 13. Mitt.: [1].

²⁾ Die systematischen Namen für Furanoeremophilane 1–3 und Eremophilanlactone ('Eremophilenolide') 4–6 lauten: 7-R-3,4a,5-Trimethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydronaphtho[2,3-*b*]furan-9-ol (1–3) und 7-R-3,4a,5-Trimethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydronaphtho[2,3-*b*]furan-2(4*H*)-on (4–6, vgl. *Exper. Teil*). Im *Allg. Teil* werden die in der Literatur verwendeten Trivialnamen Furanoeremophilane und Eremophilanlactone ('Eremophilenolide') mit der in *Schema 1* und 2 angegebenen Numerierung verwendet.

³⁾ Teil der Dissertation [2].

bridus zeichnet sich durch das Vorhandensein einiger weniger Hauptinhaltsstoffe aus, wobei es sich um die Verbindungen 9 β -Hydroxyfuranooeremophilan (1), Furanopetasin (2 β -(Angelyloxy)-9 β -hydroxyfuranooeremophilan, 2) und 2 β -[3-(Methylthio)acryloyloxy]-9 β -hydroxyfuranooeremophilan (3) handelt (Tab. und Fig. 1, oben) [1]. Demgegenüber weisen Extrakte aus 'Radix petasitidis'-Handelsdroge eine wesentlich komplexere Zusammensetzung auf. So finden sich im Chromatogramm eines Handelsrogenextraktes neben den bereits im Frischextrakt enthaltenen Verbindungen des 9-Hydroxyfuranooeremophilan-Typs 1–3 zusätzlich die Signale von Verbindungen unbekannter Struktur (Fig. 1, unten).

In dieser Arbeit berichten wir über die Isolierung und Strukturaufklärung dieser Verbindungen und zeigen, dass es sich dabei um Sekundärprodukte handelt, welche im Verlauf der Trocknung und/oder Lagerung der 'Radix petasitidis'-Handelsdroge aus den genuin vorhandenen 9-Hydroxyfuranooeremophilanen hervorgehen. Ferner stellen wir eine einfache Methode zur Herstellung dieser pharmakologisch interessanten Eremophilanlactone vor.

2. Isolierung und Strukturaufklärung der Eremophilanlactone 4–7. – Zur Isolierung der Hauptinhaltsstoffe dienten vorzerkleinerte Rhizomstücke der Handelsdroge 'Radix petasitidis', welche in einer Zentrifugalmühle nach *Retsch* fein gemahlen und im *Soxhlet* unter vermindertem Druck mit CH₂Cl₂ extrahiert wurden. Nach Entfernung des Extrak-

Tabelle. Strukturen von isolierten Verbindungen aus Frischdrogenmaterial der *P. hybridus* und aus 'Radix petasitidis'-Handelsdroge^{a)}

	9-Hydroxyfuranooeremophilane	(8 α H)-Lactone	(8 β H)-Lactone	8 β -Hydroxylactone
Rest R				
H	1	4 α	4 β	7 ^{a)}
	2	5 α ^{b)}	5 β	^{a)}
	3	6 α ^{b)}	6 β ^{b)}	^{a)}

^{a)} Wir nehmen an, dass 7 durch Oxidation von 4 in Luftkontakt gebildet wird. Das entsprechende 8 α -Hydroxy-Epimer von 7 sowie analoge Oxidationsprodukte von 5 und 6 konnten bisher nicht isoliert werden. Die spektroskopischen Daten von 7 sind denjenigen von 4 β sehr ähnlich [2]. So absorbieren im ¹H-NMR-Spektrum die Signale der diagnostisch wichtigen CH₃-Gruppen (CH₃(13): 1,79 (s); CH₃(14): 1,05 (s); CH₃(15): 0,79 ppm (d)) praktisch identisch wie diejenigen von 4 β , während H–C(8) fehlt und durch ein OH-Signal bei 4,1 ppm ersetzt worden ist.

^{b)} Diese Verbindungen liessen sich aufgrund der geringen Konzentrationen im Handelsrogenextrakt nicht isolieren. Sie konnten jedoch aus den entsprechenden 9-Hydroxyfuranooeremophilanen hergestellt und im Handelsrogenextrakt nachgewiesen werden (vgl. Kap. 5).

⁴⁾ Spektroskopische Daten von 1–7, Abbildungen der Spektren und eingehende Diskussion der Strukturaufklärung vgl. [2].

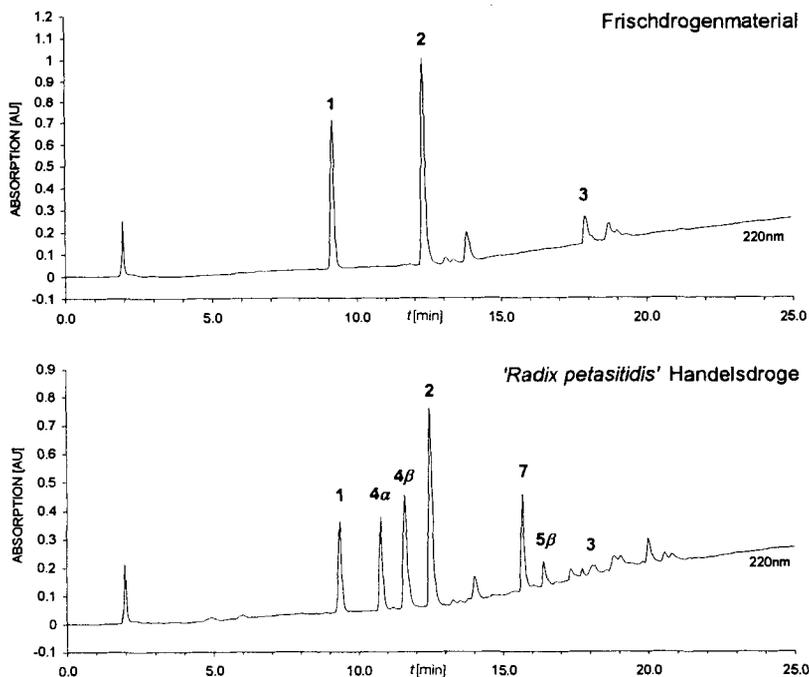


Fig. 1. Analytische HPLC-Chromatogramme⁵⁾ eines Frischextraktes aus schonend verarbeiteten Rhizomen der *P. hybridus* (oben) sowie eines Extraktes aus luftgetrockneter '*Radix petasitidis*'-Handelsdroge (unten)

tionsmittels resultierte ein gelbbrauner, zähflüssiger Extrakt, dessen Ausbeute rund 4,1% bezüglich der Trockendroge betrug. Eine erste Vortrennung des Extrakts in 11 Zonen erfolgte mittels Mitteldruck-Flüssig-Chromatographie (MPLC) an Kieselgel, die Isolierung der 9-Hydroxyfuranooeremophilane **1–3**⁶⁾ sowie der Eremophilanlactone **4–7** gelang mittels semipräparativer Normalphasen- und Umkehrphasen-HPLC (vgl. *Exper. Teil*).

Strukturaufklärung am Beispiel von 5α und 5β. Die Strukturaufklärung der isolierten Eremophilanlactone **4–7** geschah unter Zuhilfenahme NMR-spektroskopischer Methoden (¹H- und ¹³C-NMR inkl. 2D-Pulsfolgen) und basiert auf der gesicherten Struktur der 9-Hydroxyfuranooeremophilane **1–3**⁴⁾.

Im ¹H-NMR-Spektrum von Furanopetasin **2** (= 2β-(Angeloyloxy)-9β-hydroxyfuranooeremophilan; Fig. 2, oben) erscheinen die Signale des Angelicasäure-Rests als *qq* bei 6,04 ppm (H-C(18)), als *d* bei 1,99 ppm (CH₃(19)) sowie als enges *m* bei 1,90 ppm (CH₃(20)). Die anguläre CH₃-Gruppe (CH₃(14)) absorbiert als scharfes *s* bei 1,10 ppm, während CH₃(15), welche als *d* erwartet wird, überraschenderweise ein breites Signal bei 0,89 ppm erzeugt⁷⁾. Das Strukturelement des Furan-Rings gibt sich an den im COSY-Spektrum koppelnden Signalen von H-C(12) bei 7,13 und CH₃(13) bei 1,92 ppm zu erkennen. Wichtig für die Strukturzuordnung sind zudem H_x-C(9) bei 4,72 ppm sowie das charakteristische *AB*-System von CH₂(6) mit $J(AB) = 16,2$ Hz. Schlüssel für die Festlegung

⁵⁾ Chromatographische Bedingungen vgl. *Exper. Teil*.

⁶⁾ 9-Hydroxyfuranooeremophilane lassen sich sehr viel einfacher aus Frischextrakten von schonend verarbeiteten Rhizomen von *P. hybridus* gewinnen, welche keine Eremophilanlactone enthalten und einen sehr hohen Gehalt an **1–3** aufweisen (vgl. Fig. 1, oben) [1].

⁷⁾ Auch im Spektrum von **3** erscheint das Signal dieser CH₃-Gruppe als breites *s*, während im Spektrum von **1** das erwartete *d* mit $J(4,15) = 6,6$ Hz beobachtet wird.

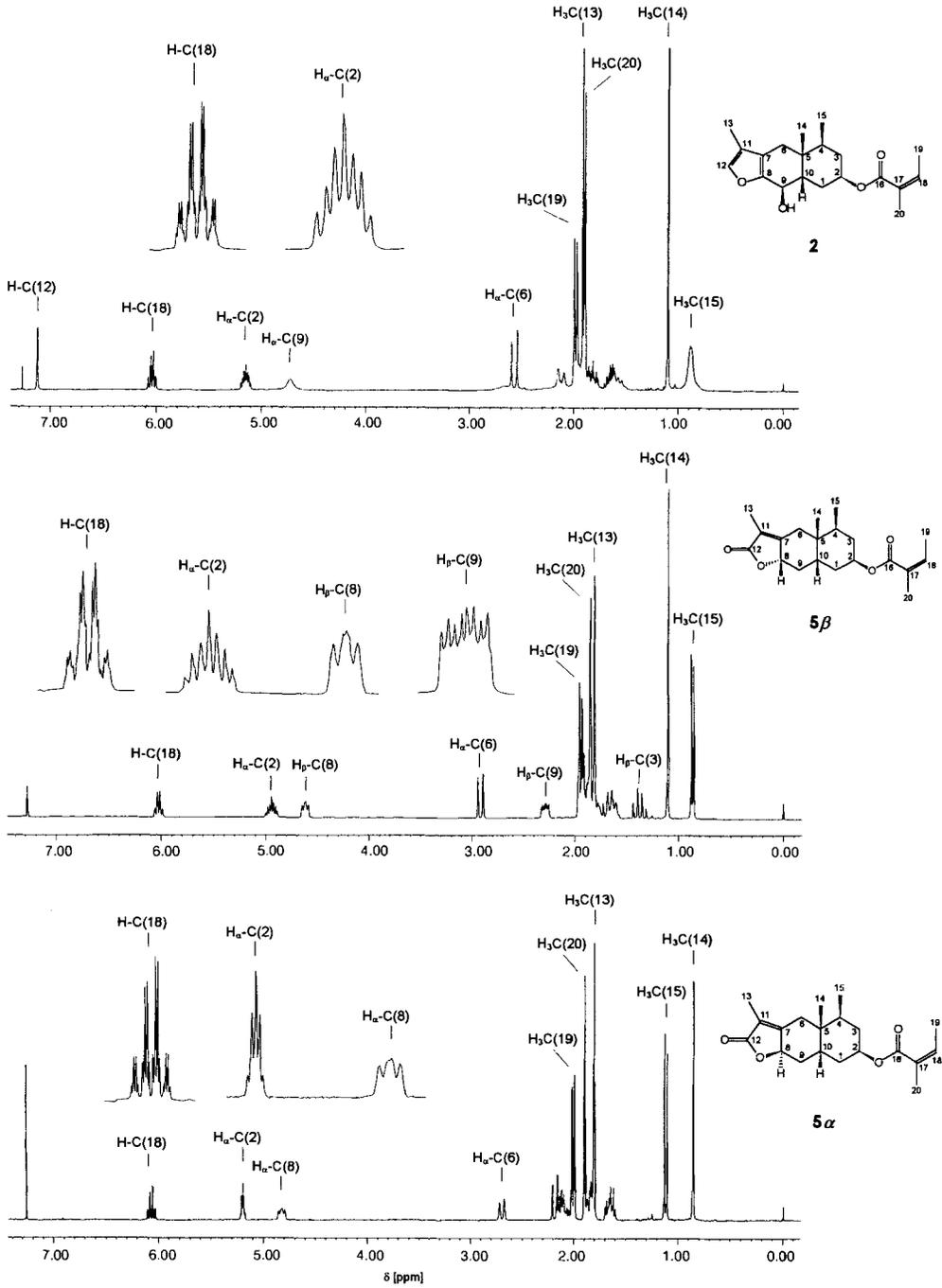


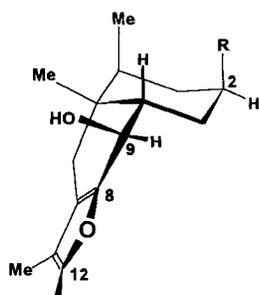
Fig. 2. ¹H-NMR-Spektren (300 MHz, CDCl₃) von **2** (oben), **5 β** (Mitte) und **5 α** (unten)

der Konfiguration des Säure-Rests an C(2) ist $H_x-C(2)$, welches als tt mit zwei *trans*-diaxialen Kopplungen ($J \approx 10$ Hz) und zwei *ae*-Kopplungen ($J \approx 5$ Hz) bei 5,15 ppm erscheint. Damit ist $H_x-C(2)$ axial und der Säure-Rest R äquatorial angeordnet. Weitere Kopplungsargumente sowie die typischen Signallagen von $CH_3(14)$ bei 1,10 ppm und $CH_3(15)$ bei 0,89 ppm lassen darauf schliessen, dass die beiden Sechsringe von **2** *cis*-verknüpft sind, wobei die '*steroid-like*'-Konformation [16] (vgl. *Schema 1*, oben rechts) dominiert. Die beobachtete Koaleszenz des Signals von $CH_3(15)$ in 1H -NMR sowie der Signale zahlreicher C-Atome der beiden Sechsringe im ^{13}C -NMR stützen ein Konformerengleichgewicht (*Schema 1*, oben) mit einem geringen Anteil der '*non-steroid-like*'-Konformation. Der intensive Crosspeak des ROESY-Spektrums von **2** beweist die räumliche Nachbarschaft der Protonen $H_x-C(2)$ und $H_x-C(9)$, was nur mit der postulierten '*steroid-like*'-Konformation mit Substituenten in β -Stellung kompatibel ist (*Schema 1*).

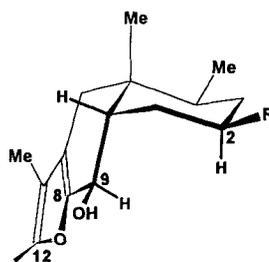
Schema 1. Konformationen der 9-Hydroxyfuranoeremophilane **1–3** (oben)
sowie der 8-H-Eremophilanlactone **4–6** (unten)

9-Hydroxyfuranoeremophilane **1–3**

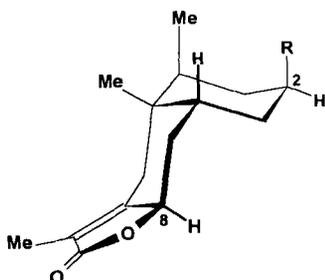
'*non-steroid-like*'-Konformation



'*steroid-like*'-Konformation

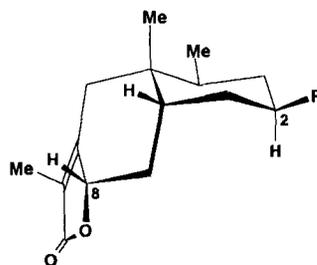


'*non-steroid-like*'-Konformation



(8 α H)-Eremophilanlactone **4 α –6 α**

'*steroid-like*'-Konformation



(8 β H)-Eremophilanlactone **4 β –6 β**

Im Vergleich zu **2**⁸⁾ weisen die beiden Eremophilanlactone **5 α** und **5 β** sehr ähnliche UV-Spektren auf, und im MS besteht die Hauptfragmentierung ebenfalls in einer Eliminierung des Säure-Rests aus dem Molekül-Ion der Masse 332⁹⁾. Im IR-Spektrum von **5 α** und **5 β** fällt zusätzlich zur (C=O)-Streckschwingung des Angelicasäureesters bei 1715 cm^{-1} die intensive (C=O)-Bande des α,β -ungesättigten Fünfring-Lactons bei 1762 cm^{-1} auf,

⁸⁾ Man beachte, dass sich **2** bei Säure-Katalyse in quantitativer Reaktion zum Epimerengemisch von **5 α** und **5 β** umlagert. Dabei wird die *cis*-Verknüpfung der beiden Sechsringe sowie die Konfiguration der CH_3 -Gruppe und des Säure-Rests nicht tangiert (vgl. später).

⁹⁾ Die weiteren MS-Fragmentierungen sind für **5 α** und **5 β** sehr ähnlich, unterscheiden sich jedoch deutlich von **2**.

während die OH-Streckschwingung von **2** bei 3618 cm^{-1} fehlt. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **5 α** und **5 β** geben im Gegensatz zu **2** keine Hinweise auf Koaleszenzphänomene: Im ^1H -NMR-Spektrum sowohl von **5 α** (Fig. 2, unten) wie von **5 β** (Fig. 2, Mitte) erzeugt $\text{CH}_3(15)$ ein scharfes *d*. Ebenso enthalten die ^{13}C -NMR-Spektren von **5 α** und **5 β** bei Protonen-Rauschentkopplung scharfe *s*'s. Dies weist darauf hin, dass beide Eremophilanlactone in vergleichsweise starren Konformationen existieren.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **5 β** (Fig. 2, Mitte) zeigt die typischen Absorptionen des Angelicasäure-Rests bei 6,03, 1,86 und 1,95 ppm. Verglichen mit dem Spektrum von **2** (Fig. 2, oben)⁸⁾ fehlen die Signale von H–C(12) bei 7,13 und H_α –C(9) bei 4,72 ppm, dafür erscheint ein neues breites *dd* von H–C(8) bei 4,62 ppm, welches zusammen mit dem IR-Befund das Fünfringlacton-Strukturelement belegt. Sowohl **5 β** als auch **2** zeichnen sich durch sehr ähnliche Signallagen der beiden CH_3 -Gruppen $\text{CH}_3(14)$ und $\text{CH}_3(15)$ sowie durch eine identische Aufspaltung des Schlüsselprotons H_x –C(2) in ein *tt* mit $J \approx 11$ und $J' \approx 5,5$ Hz aus. Somit steht H_x –C(2) axial (und der Säure-Rest äquatorial) und koppelt mit je einem axialen und einem äquatorialen Proton an C(1) und C(3). Das ebenfalls axial stehende H_β –C(3) absorbiert als *q*-ähnliches Signal bei 1,37 ppm mit $J \approx 11$ Hz, was wiederum belegt, dass H_x –C(4) axial und $\text{CH}_3(15)$ äquatorial stehen. Die sehr ähnlichen Signallagen und Aufspaltungsmuster der Schlüsselprotonen von **5 β** und **2** lassen den Schluss zu, dass die dominierenden Konformationen in beiden Fällen sehr ähnlich sind (vgl. Schema 1, rechts). Somit liegt auch **5 β** in der 'steroid-like'-Konformation vor (vgl. Schema 1), was eine Folge des in β -Position stehenden H–C(8) (breites *dd* bei 4,62 ppm [16–18]¹⁰⁾) ist. Mit dieser Zuordnung stehen insbesondere die Aufspaltungen des *ddd* von H_β –C(9) bei 2,29 ppm ($J = 12,5, 6,5, 3,3$ Hz) in Übereinstimmung.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **5 α** sind im Vergleich zu **5 β** folgende Unterschiede zu erkennen. Das *d* von $\text{CH}_3(15)$ bei 1,13 ppm und das *s* von $\text{CH}_3(14)$ bei 0,86 ppm haben ihre Plätze vertauscht (vgl. Fig. 2), was aufgrund der Literatur ([16–18]) bereits dafür spricht, dass **5 α** in der 'non-steroid-like'-Konformation (vgl. Schema 1) vorliegt. Dies wird eindrücklich durch das Kopplungsmuster des Schlüsselprotons H_x –C(2) bestätigt, welches als *quint*. mit $J \approx 3,2$ Hz aufspaltet, da es mit den Nachbarprotonen an C(1) und C(3) je zwei *ea*- und zwei *ee*-Kopplungen eingeht.

3. Veränderung des Sesquiterpenmusters bei der Trocknung und Lagerung von Frischpflanzenmaterial. – In einem ersten Schritt ging es darum, den vermuteten Umlagerungsprozess, welcher im Verlauf der Trocknung und Lagerung von Drogenmaterial abläuft, zu simulieren. Dazu wurden tiefgefrorene Rhizomknollen der *P. hybridus* zu einem 'Frischpflanzenbrei' zerkleinert und im Trockenschrank bei 60° getrocknet. Zur Verfolgung der Umlagerung und zur Identifizierung der entstehenden Umlagerungsprodukte wurden während der Trocknung in periodischen Abständen Proben entnommen, extrahiert und mittels analytischer HPLC analysiert.

Aus Fig. 3 wird ersichtlich, dass die Konzentration der im Ausgangsmaterial vorhandenen 9-Hydroxyfuranoeremophilane **1** und **2** im Verlauf der Lagerung deutlich abnehmen, wobei die Umlagerung von **1** wesentlich rascher abläuft als jene von **2**. Gleichzeitig erscheinen mehrere mit Pfeilen markierte Signale von Sekundärprodukten, welche grösstenteils den aus 'Radix petasitidis'-Handelsdroge isolierten Eremophilanlactonen entsprechen. Dieselben Sekundärprodukte entstehen, wenn das beschriebene Experiment mit gefriergetrocknetem Drogenpulver durchgeführt wird. Dabei ist die beobachtete Umlagerungsgeschwindigkeit 3–4mal kleiner, und weiter bilden sich neben den erwähnten Sekundärprodukten grosse Mengen an polaren Verbindungen, welche nicht isoliert wurden.

Zusammenfassend zeigen die Versuche (Fig. 3), dass die identifizierten Eremophilanlactone Sekundärprodukte sind, welche sich einerseits während der Trocknung der Frischdroge und andererseits im Verlauf der Lagerung der getrockneten Droge aus entsprechenden 9-Hydroxyfuranoeremophilanen bilden.

¹⁰⁾ Dies ist ^1H -NMR-spektroskopisch nur schwer zu beweisen (vgl. die sehr ähnlichen Aufspaltungen von H_β –C(8) von **5 β** sowie von H_x –C(8) von **5 α**).

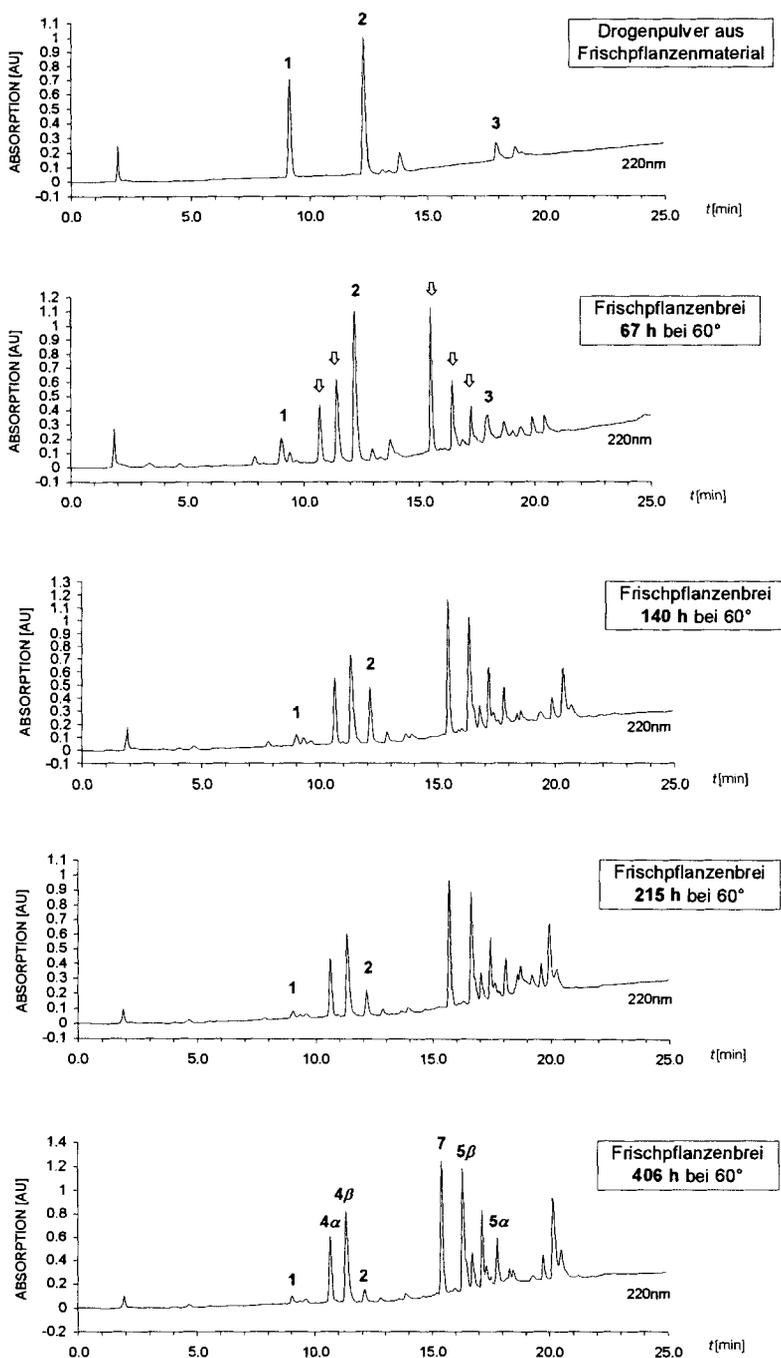


Fig. 3. Veränderung der Inhaltsstoffzusammensetzung bei der Lagerung von *P. hybridus*-Frischpflanzenbrei im Trockenschrank bei 60°C⁵⁾

4. Verhalten von Frischextrakten bei Säurebehandlung. – Zur Untersuchung der Stabilität von gelösten Gesamtextrakten lagerte man ethanolische Extrakt-Lösungen der *P. hybridus* in luftdicht verschlossenen Septum-Probefläschchen bei Raumtemperatur sowie im Trockenschrank bei 60°. Wiederum wurden in periodischen Abständen Proben entnommen und analysiert. Dabei zeigte sich, dass Extrakte in Lösung auch über eine Zeitspanne von mehreren Wochen stabil waren und keinerlei Umlagerungstendenzen zeigten. Zur Untersuchung der Labilität von 9-Hydroxyfuranoeremophilanen gegenüber Säuren fügte man den ethanolischen Gesamtextrakt-Lösungen geringe Mengen konzentrierter HCl bei. Dabei lagerten sich die im Extrakt ursprünglich vorhandenen 9-Hydroxyfuranoeremophilane 1–3 unmittelbar nach der Säurezugabe vollständig zu den entsprechenden 8α H/ 8β H-Eremophilanlactonen 4 α /4 β , 5 α /5 β und 6 α /6 β um (Fig. 4).

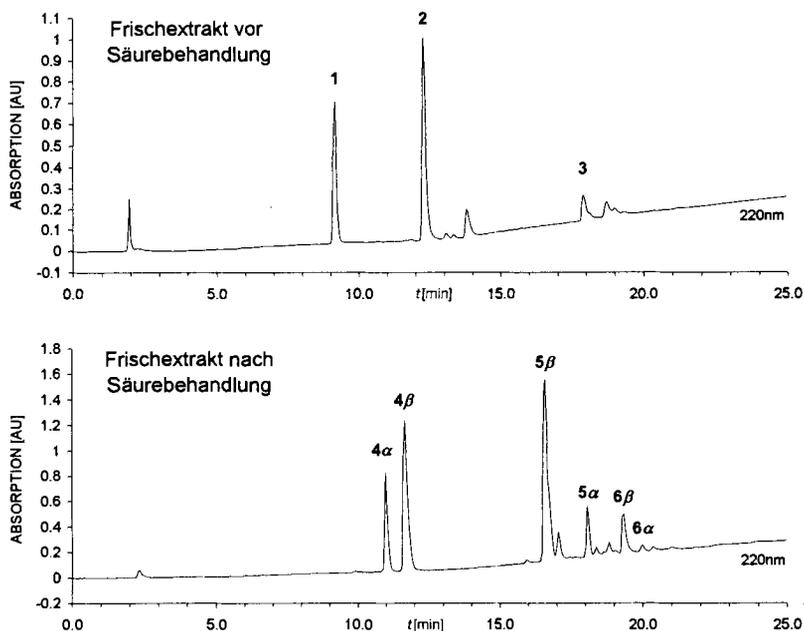


Fig. 4. Analytische HPLC-Chromatogramme⁵⁾ eines Frischextraktes vor (oben) und nach Behandlung mit HCl (unten)

Dieses Ergebnis belegt, dass zahlreiche der bei der Trocknung und der Lagerung der Droge nachgewiesenen neuen Verbindungen (vgl. Fig. 1, Fig. 3 (unten) und Tab.) sehr leicht beim Kontakt der 9-Hydroxyfuranoeremophilane 1–3 mit Säurespuren entstehen können. Andererseits dürfte 7 (und analoge Oxidationsprodukte von 5 und 6¹¹⁾) durch Luftoxidation von 4 gebildet werden, da das Signal von 7 im Chromatogramm bei Abwesenheit von Luftsauerstoff fehlt (vgl. Fig. 4, unten).

5. Säurekatalysierte Umsetzung reiner 9-Hydroxyfuranoeremophilane. – Die in Kap. 4 beschriebene Säurelabilität lässt sich zur Umsetzung reiner 9-Hydroxyfurano-

¹¹⁾ Die zu 7 (vgl. Tab.) analogen Oxidationsprodukte von 5 und 6 konnten bisher nicht isoliert werden.

eremophilane ausnützen: zu diesem Zweck fügte man Lösungen der reinen Ausgangsverbindungen 1–3 in EtOH geringe Mengen HCl bei und isolierte bzw. analysierte die entstandenen Reaktionsprodukte. Zur Beurteilung der Reaktion sowie zur Abschätzung der Isomerenverhältnisse¹²⁾¹³⁾ wurden die Rohprodukte mittels analytischer HPLC untersucht. Fig. 5 zeigt, dass die Umlagerungen 1 → 4, 2 → 5 und 3 → 6 quantitativ und ohne die Bildung von Nebenprodukten ablaufen.

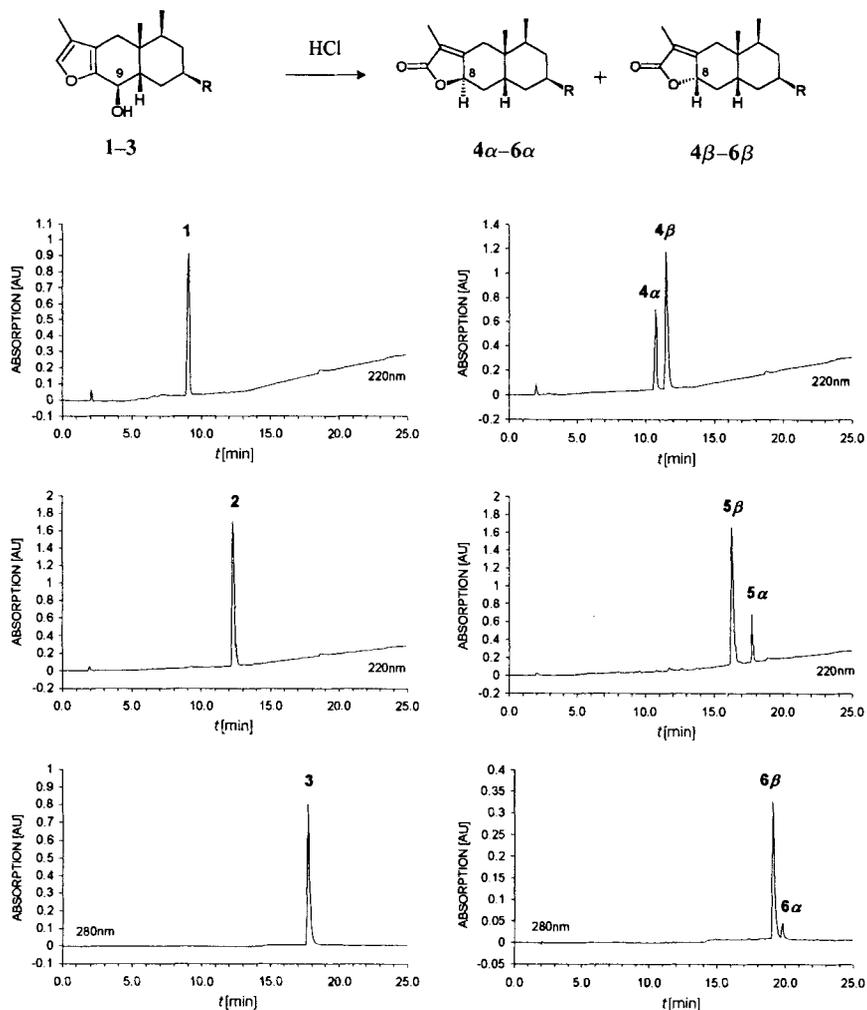


Fig. 5. Analytische HPLC-Chromatogramme⁵⁾ der 9-Hydroxyfuraneremophilane (linke Seite) sowie der entstandenen Eremophilanlactone nach Säurebehandlung (rechte Seite)

¹²⁾ Die Isomerenverhältnisse¹³⁾ lassen sich recht genau über die Signalfächen-Verhältnisse in den Chromatogrammen bestimmen, da entsprechende (8αH)- und (8βH)-Eremophilanlactone ein nahezu identisches Absorptionsverhalten aufweisen (vgl. Fig. 5).

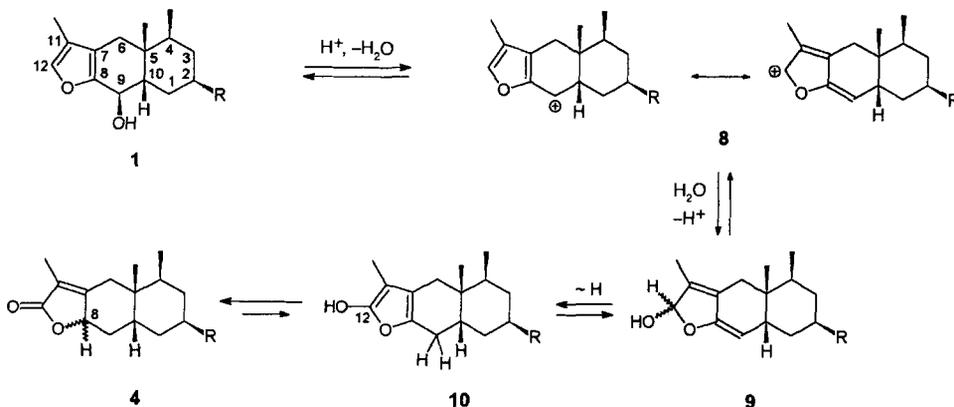
¹³⁾ Verhältnis 4β/4α 7:3, Verhältnis 5β/5α 17:3, Verhältnis 6β/6α 30:3.

Somit lassen sich Eremophilanlactone des Typs 4–6 sehr einfach und mit hohen Ausbeuten durch säurekatalytische Behandlung von 1–3 herstellen. Da bei der Reaktion an C(8) ein Chiralitätszentrum gebildet wird, entstehen in allen Fällen je zwei Diastereoisomere¹³⁾ (Fig. 5). Dabei überwiegt in allen Fällen das (8 β H)-Epimer, wobei sich das Verhältnis β/α -Epimer nach Fig. 5 mit zunehmender Grösse des Restes R deutlich zugunsten des (8 β H)-Epimers verändert.

6. Diskussion. – Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass sich 9-Hydroxyfuraneremophilane 1–3, welche die Hauptkomponenten von Frischextrakten von *P. hybridus* (Furanopetasin-Chemovarietät) darstellen [1] [2], in Gegenwart von Säurespuren sehr leicht und quantitativ zu 8-H-Eremophilanlactonen 4–6 umlagern. Dieses Ergebnis ist angesichts der zunehmenden pharmakologischen Bedeutung der Eremophilanlactone (vgl. Einleitung) von erheblichem Interesse. Andererseits zeigt sich, dass bei der Beurteilung des Inhaltsstoffmusters von *P. hybridus* dann Vorsicht geboten ist, wenn gelagerte Drogen untersucht werden (vgl. Fig. 1 und 3).

Für die beobachtete Umlagerung lässt sich ein einleuchtender Reaktionsmechanismus angeben, welcher am Beispiel von 1 \rightarrow 4 formuliert sei (Schema 2). Wir nehmen an, dass der erste Schritt in einer säurekatalysierten H₂O-Eliminierung aus 1 besteht, wobei das hochdelokalisierte Kation 8 gebildet wird. Wiedereintritt von H₂O an C(12) (8 \rightarrow 9), 1,5-H-Verschiebung (9 \rightarrow 10) und ‘Ketonisierung’ (10 \rightarrow 4) führt in wenigen Stufen zum Lacton 4. Da im letzten Schritt an C(8) ein neues Chiralitätszentrum entsteht, ist – in Übereinstimmung mit dem Experiment – mit Epimerengemischen (vgl. 4) zu rechnen.

Schema 2. Plausibler Reaktionsmechanismus der Umlagerung 1 \rightarrow 4 (R = H)



Wie Fig. 5 zeigt, verschiebt sich das Epimerenverhältnis β/α ¹³⁾ mit zunehmender Grösse des Restes R in der Reihe 4 < 5 < 6 zugunsten des β -Epimers. Dies dürfte stereochemische Gründe haben und sollte sich aufgrund des vorgeschlagenen Mechanismus erklären lassen. Modellbetrachtungen sowie die Ergebnisse der NMR-Analyse (vgl. oben) lehren, dass für 9-Hydroxyfuraneremophilane 1–3 in Lösung ein schnelles *konformationelles Gleichgewicht* zwischen der sogenannten ‘steroid-like’- und ‘non-steroid-like’-Konformation [16] existiert, wobei sich die Lage des Gleichgewichtes auf der Seite des energetisch günstigeren ‘steroid-like’-Konformers mit äquatorialen Substituenten R be-

findet (*Schema 1*, oben). Auch die Decalin-Systeme der Eremophilanlactone **4–6** nehmen – abhängig von der Konfiguration am C(8) – die zwei erwähnten Konformationen ein (*Schema 1*, unten), wobei diese jedoch vergleichsweise starr sind [17] [18].

Aufgrund des vorgeschlagenen Mechanismus (*Schema 2*) tritt die Epimerisierung im letzten Schritt **10** → **4** ein, wobei für das 12-Hydroxyfuranoeeremophilan **10** ein ähnliches konformationelles Gleichgewicht existieren dürfte wie für 9-Hydroxyfuranoeeremophilane **1–3** (*Schema 1*, oben)¹⁴). Entscheidend für das Epimerenverhältnis dürfte die Zugänglichkeit von C(8) bei der mit der 'Ketonisierung' **10** → **4** einhergehenden Umprotonierung sein, welche durch den Angriff eines Säuremoleküls an C(8) eingeleitet wird. Für beide Konformationen von **10** – besonders ausgeprägt aber für die bei grossem Rest R das konformationelle Gleichgewicht bestimmende 'steroid-like'-Konformation (vgl. *Schema 1*, oben rechts)¹⁴) – dürfte der elektrophile Angriff von der Aussenseite her (β) günstiger sein als von der 'Kavität' her (α). Dies erklärt in qualitativer Weise die beobachtete Abhängigkeit des β/α -Verhältnisses von der Grösse des Restes R.

P. S. dankt der Firma *Max Zeller Söhne AG*, Romanshorn, für die zur Verfügung gestellten Drogenmuster sowie für die Übernahme der Druckkosten seiner Doktorarbeit.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – IR: *Perkin-Elmer* Modell 1600 FT-IR (NaCl-Flüssigzelle, 0,2 mm). NMR: *Bruker AC-300* und *Bruker DRX-400*. MS: *Varian-MAT CH7A*.

2. Herstellung von Frischpflanzenextrakten, Isolierung der 9-Hydroxyfuranoeeremophilane 1–3. – Vgl. [1].

3. Spektroskopische Daten der 9-Hydroxyfuranoeeremophilane 1–3¹⁵. – 3.1. *9 β -Hydroxyfuranoeeremophilan* (= *3,4a,5-Trimethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydronaphtho[2,3-b]furan-9 β -ol*; **1**). IR (CCl₄): 3617w, 2932m, 1455w, 1386w, 1259w–m, 1098w–m, 1011w–m, 814w. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,13 (s, 1 H); 4,56 (br. s, 1 H); 2,64 (d, J = 16,4, 1 H); 1,98 (m, 1 H); 1,92 (s, 3 H); 1,81 (m, 1 H); 1,7–1,3 (mehrere m, total 7 H); 1,04 (s, 3 H); 0,90 (d, J = 6,6, 3 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)¹⁶): 149,2 (s); 138,9 (d); 119,5 (s); 118,7 (s); 66,6 (d); 37,5 (d); 30,3 (t); 29,5 (t); 24,4 (q); 15,5 (q); 8,0 (q). MS: 235 (5), 234 (34, M⁺), 216 (10), 201 (4), 177 (18), 163 (4), 159 (8), 145 (9), 125 (10), 124 (100), 123 (19), 110 (3), 109 (10), 105 (3), 96 (7), 95 (7), 91 (9), 81 (4), 79 (3), 77 (3), 67 (4), 43 (3), 41 (3), 28 (6), 18 (21), 17 (3).

3.2. *Furanopetasin* (= *2 β -(Angeloyloxy)-9 β -hydroxyfuranoeeremophilan* = *9 β -Hydroxy-3,4a,5-trimethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydronaphtho[2,3-b]furan-7-yl (Z)-2-Methylbut-2-enoate*; **2**). IR (CCl₄): 3618w, 2960w–m, 1713m, 1456w, 1384w, 1352w, 1260w–m, 1233m, 1152w–m, 1100w–m, 1040w–m, 1012w–m, 818w. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,13 (s, 1 H); 6,04 (qq, J = 7,4, 1,5, 1 H); 5,15 (tt, J = 10,0, 5,0, 1 H); 4,72 (br. s, 1 H); 2,57 (d, J = 16,2, 1 H); 2,12 (m, 1 H); 1,99 (m, 3 H); 1,92 (s, 3 H); 1,9 (s, 3 H); 1,9–1,5 (mehrere m, total 6 H); 1,10 (s, 3 H); 0,89 (br. s, 3 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)¹⁶): 167,7 (s); 148,8 (s); 139,1 (d); 137,2 (d); 128,2 (s); 119,3 (s); 118,3 (s); 69,6 (d); 65,4 (d); 38,2 (t); 34,9 (t); 30,5 (d); 30,2 (t); 28,5 (s); 22,6 (q); 20,7 (q); 16,4 (q); 15,8 (q); 8,0 (q). MS: 332 (22, M⁺), 249 (8), 237 (5), 233 (19), 232 (96), 231 (9), 217 (7), 215 (8), 214 (19), 204 (14), 199 (13), 189 (6), 175 (8), 173 (7), 164 (10), 163 (17), 162 (8), 161 (9), 159 (6), 150 (9), 147 (6), 145 (7), 137 (36), 136 (5), 135 (6), 125 (19), 124 (100), 123 (27), 121 (5), 119 (5), 110 (6), 109 (61), 108 (12), 107 (17), 96 (9), 95 (10), 93 (8), 91 (7), 83 (17), 81 (5), 67 (11), 55 (18), 18 (6).

3.3. *2 β -[3-(Methylthio)acryloyloxy]-9 β -hydroxyfuranoeeremophilan* (= *9 β -Hydroxy-3,4a,5-trimethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydronaphtho[2,3-b]furan-7-yl (Z)-3-(Methylthio)prop-2-enoate*; **3**). IR (CCl₄): 2926w–m, 1699m, 1570w–m, 1358w–m, 1262w–m, 1212m, 1168m, 1100w–m, 1013w–m, 818w. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,12 (s, 1 H); 7,06 (d, J = 10,0, 1 H); 5,83 (d, J = 10,0, 1 H); 5,14 (tt, J = 10,0, 5,0, 1 H); 4,71 (br. s, 1 H); 2,56 (d, J = 16,2,

¹⁴) Man beachte, dass bei **10** die OH-Gruppe nicht an C(9), sondern an C(12) sitzt.

¹⁵) Abbildungen der Spektren sowie NMR-Zuordnungen vgl. [2].

¹⁶) Wegen Koaleszenzphänomenen können nicht alle ¹³C-Resonanzen sicher lokalisiert werden.

1 H); 2,40 (s, 3 H); 2,1–1,5 (mehrere *m*, total 10 H), darin 1,91 (s, 3 H); 1,09 (s, 3 H); 0,86 (br. s, 3 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)¹⁶⁾: 166,2 (s); 151,9 (d); 148,8 (s); 139,0 (d); 119,3 (s); 118,3 (s); 113,3 (d); 69,7 (d); 65,5 (d); 38,3 (t); 34,8 (t); 31,0 (d); 30,2 (t); 28,5 (s); 22,3 (q); 19,3 (q); 16,5 (q); 8,1 (q). MS: 351 (9), 350 (43, M⁺), 249 (13), 233 (31), 232 (99), 231 (12), 227 (5), 217 (9), 216 (6), 215 (31), 214 (97), 213 (7), 204 (14), 200 (12), 199 (67), 189 (7), 185 (12), 175 (10), 173 (13), 172 (7), 171 (10), 164 (9), 163 (22), 162 (7), 161 (9), 159 (16), 157 (6), 150 (7), 147 (7), 146 (8), 145 (14), 137 (28), 135 (5), 125 (12), 124 (70), 123 (22), 121 (6), 119 (10), 110 (8), 109 (61), 108 (15), 107 (14), 105 (5), 101 (39), 96 (5), 95 (9), 93 (9), 91 (8), 85 (6), 84 (54), 82 (13), 81 (5), 73 (6), 67 (8), 56 (8), 54 (6), 52 (5), 43 (5), 18 (6).

4. Isolierung der Sesquiterpen-Inhaltsstoffe aus 'Radix petasitidis' Handelsdroge. – Das kommerziell erhältliche, getrocknete und granuliert Drogenmaterial mit der Bezeichnung 'Radix petasitidis/Pestwurzeln, Muster Nr. 694' von der Firma DIXA AG, St. Gallen, wurde mit einer Zentrifugalmühle nach Retsch (Typ ZM1, Ringsieb mit 0,5-mm-Lochdurchmesser) pulverisiert und im 500-ml-Soxhlet in 100-g-Portionen bei ca. 500 Torr mit 1200 ml CH₂Cl₂ (Romil, für HPLC) bei 28–30° während 12 h erschöpfend extrahiert. Nach Entfernung des Lsgm. i. RV. bei max. 30° trocknete man die hochviskosen Gesamtextrakte i. HV. bei ca. 10⁻³ Torr. Die MPLC-Vortrennung erfolgte auf dem System B-680 von Büchi. Pumpe: B-681 mit 6-Weg-Umstellventil (20-ml-Teflon-Probeschlaufe); Säule: B-685 (36 × 460 mm, mit Vorsäule); stationäre Phase: LiChroprep® Si 60 (Merck, 15–25 µm); mobile Phase: Gradient Hexan-Fraktion/AcOEt (Romil, für HPLC); Fraktionensammler: B-684 (mit 4 Racks à 30 50-ml-Gläser); Detektor: UV-Filterphotometer mit 220/254-nm-Festfilter (Knauer, Typ 97.00); Schreiber: Kompensations-Linienschreiber (Knauer, Typ 42.00); Spritze: 20-ml-Einwegspritze (Ersta); Spritzenfilter: Alltech (Serie 6000, Nylon 66, Ø 25 mm, 0,45 µm). Zur Vortrennung wurden rund 7 g des Gesamtextraktes in ca. 15 ml Hexan/AcOEt 90:10 (v/v) gelöst und bei einem Fluss von rund 45 ml/min (Säulendruck ca. 20–25 bar) chromatographiert, wobei die Polarität des Lsgm. durch Zugabe von AcOEt stufenweise erhöht wurde. Die 75 Fraktionen wurden anhand des aufgezeichneten Chromatogrammes (Detektion bei 220 nm) und DC-Kontrolle (Detektion mittels Anisaldehyd-Sprühreagens¹⁷⁾) zu 11 Zonen (A–K) vereinigt, i. RV. vom Lsgm. befreit und i. HV. bei ca. 10⁻³ Torr getrocknet. Die Isolierung der Reinverbindungen erfolgte mit Hilfe folgender HPLC-Apparatur: Pumpen: T-414 (Kontron); Pumpensteuerung: HPLC-Controller C457 (Kontron, mit Aktiv-Mixer M800); Injektor: Rheodyne 7125 (100-µl-Probeschlaufe); Säulen: RSil Silica D (Bio Rad, 5 µm, 250 × 10 mm), RoSil CN (Bio Rad, 5 µm, 250 × 10 mm) und Nucleosil 7 C₁₈ (Macherey-Nagel, 7 µm, 250 × 10 mm); Detektor: Uvikon 720 LC (Kontron); Schreiber: Uvikon Recorder 21 (Kontron); Injektionsspritze: 100-µl-Glasspritze (Hamilton); HPLC-Lsgm.-Filter: Whatman Glass-Microfibre Filter GF/F (Ø 25 mm).

Die Isolierung der Reinverbindungen **4α**, **4β**, **5β** und **7** erfolgte mit obenerwähntem Säulenmaterial (RSil Silica D = Si; RoSil CN = CN; Nucleosil 7 C₁₈ = Nu) mit verschiedenen mobilen Phasen (= LM), Beladungen (= B [mg]) und Flussraten (= F [ml/min]) bei einer Detektionswellenlänge von 220 nm für **4**, **5** und **7** bzw. 280 nm für **6**.

Isolierung von 4α und 4β: Die Zone E bestand aus **4α**, **4β** und **2**. In einer Vortrennung wurde **4α** und **4β** von **2** abgetrennt (Säule: Si; LM = Hexan/t-BuOMe 75:25; F = 7,0; B = 20). Es resultierte Fraktion E-1 (mit **4α** und **4β**) und Fraktion E-2 mit **2**. Fraktion E-1 wurde zur Trennung von **4α** und **4β** weiter chromatographiert (Säule CN; LM = Hexan/t-BuOMe 85:15; F = 7,0; B = 5). Durch einmaliges Recyclieren (Säule Si; LM = Hexan/t-BuOMe 85:15; F = 7,0; B = 2,5) erhielt man reines **4α** (Säule Si; LM = Hexan/t-BuOMe 85:15; F = 7,0; B = 2,5) bzw. **4β** (Säule CN; LM = Hexan/t-BuOMe 88:12; F = 6,0; B = 3).

Isolierung von 7: Die Zone H enthielt hauptsächlich **7**. Nach einer ersten Anreicherung (Säule CN; LM = Hexan/t-BuOMe 60:40; F = 7,0; B = 9) liess sich **7** durch einmaliges Recyclieren (Säule CN; LM = Hexan/t-BuOMe 65:35; F = 7,0; B = 5) rein isolieren.

Isolierung von 5β: Die Zone J enthielt neben **5β** mehrere Nebenverbindungen. In einer Vortrennung (Säule Si; LM = Hexan/t-BuOMe 65:35; F = 6,0; B = 9) wurde **5β** stark angereichert und durch zweimaliges Recyclieren (Säule Nu; LM = H₂O/THF 57:43; F = 6,0; B = 9 bzw. 4) rein isoliert.

5. Verfolgung von Umlagerungsexperimenten im Trockenschrank mittels anal. HPLC. – Als Ausgangsmaterial für Umlagerungsexperimente dienten frisch geerntete, zu einem Frischpflanzenbrei zerkleinerte Rhizomknollen der *P. hybridus* aus Todtmoos-Au (Schwarzwaldgebiet, Deutschland) oder daraus gewonnenes, gefriergetrocknetes Rhizom-Drogenpulver¹⁸⁾, welches in einer Kristallisierschale im Trockenschrank bei 60° gelagert wurde. In periodischen Abständen wurden Proben von ca. 200 mg entnommen, in einem 3-ml-Glühröhrchen in 2 ml CH₂Cl₂ (Romil, für HPLC) aufgeschlämmt und 10 min im Ultraschallbad (Bender & Hobein, Bransonic 32) behandelt. Die Extrakt-Lsg. wurde in eine 2-ml-Einwegspritze (Ersta) aufgenommen, durch einen Spritzenfilter (Alltech Serie

¹⁷⁾ Herstellung des Anisaldehyd-Sprühreagens: 0,5 ml Anisaldehyd, 10 ml Eisessig, 85 ml MeOH und 5 ml konz. H₂SO₄ werden in dieser Reihenfolge gemischt.

¹⁸⁾ Experimentelle Details vgl. [1].

6000, Nylon 66, Ø 25 mm, 0,45 µm) in ein Probefläschchen filtriert und das Lsgm. am N₂-Strom entfernt. Zur qual. HPLC der Extrakte wurden diese im Eluenten gelöst und auf einer HPLC-Apparatur mit einem Waters-991 Photodioden-Array-Detektor chromatographiert¹⁹).

6. Umsetzung von 9-Hydroxyfuranoeremophilanen 1–3 und Isolierung der entstehenden Eremophilanlactone. – Unter Rühren wurden zu einer Lsg. von jeweils 500 µmol des entsprechenden 9-Hydroxyfuranoeremophilans in 40 ml EtOH (*Fluka p.a.*, abs.) langsam 5 Tropfen HCl (*Siegfried purum*, 37%) zuge tropft, wobei die Färbung der Edukt-Lsg. kurzzeitig von blassgelb zu dunkelgelb änderte und die Reaktion unmittelbar nach beendeter HCl-Zugabe vollständig abgelaufen war (DC-Kontrolle). Bei der Entfernung des Lsgm. i. RV. stellte sich eine Farbänderung nach intensiv kobaltblau ein. Die teilkristallinen Isomergemische wurden 60 min i. HV. bei 10⁻³ Torr getrocknet. Zur Charakterisierung der Umlagerungsprodukte wurden die (8αH)- bzw. (8βH)-Eremophilanlactone mittels semipräp. HPLC isoliert (apparative Details vgl. *Abschn. 4*).

Trennung von 4α und 4β: Zur Trennung von 4α und 4β vgl. *Abschn. 4*.

Trennung von 5α und 5β: In einer Vortrennung (Säule *Si*; *LM* = Hexan/*t*-BuOMe 62:38; *F* = 7,5; *B* = 20) wurde 5α bzw. 5β stark angereichert. Die Reinisolierung von 5α (Säule *Si*; *LM* = Hexan/*t*-BuOMe 55:45; *F* = 7; *B* = 1) erfolgte durch einmaliges Recyclieren. Zur Isolierung von 5β vgl. *Abschn. 4*.

Trennung von 6α und 6β: In einer Vortrennung (Säule *CN*; *LM* = Hexan/*t*-BuOMe 20:80; *F* = 6,4; *B* = 4,4) wurde 6α bzw. 6β stark angereichert. Die Reinisolierung von 6α (Säule *CN*; *LM* = Hexan/*t*-BuOMe 20:80; *F* = 6,4; *B* = 7) und 6β (Säule *CN*; *LM* = Hexan/*t*-BuOMe 15:85; *F* = 6,6; *B* = 5,6) erfolgte durch einmaliges Recyclieren.

Die Wägung sowie eine Analyse der Umlagerungsprodukte mit Hilfe anal. HPLC (vgl. *Abschn. 6*) zeigte, dass die Umsetzung jeweils quantitativ war. Weiter liessen sich die Isomerenverhältnisse der entstandenen (8αH)- und (8βH)-Eremophilanlactone aufgrund des nahezu identischen Absorptionsverhaltens auf einfache Weise durch den Vergleich der erzeugten Signalfächen abschätzen (vgl. *Fig. 5*).

7. Spektroskopische Daten der Eremophilanlactone 4α, 4β, 5α, 5β, 6α, 6β, 7¹⁵. – 7.1. (8αH)-Eremophilanolid (= (8αH)-3,4a,5-Trimethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydronaphtho[2,3-b]furan-2(4H)-on; 4α). IR (CCl₄): 2938m, 2872w-m, 1759s, 1688w-m, 1454w-m, 1384w, 1316w, 1260w, 1086w-m, 1035m, 844w, 588w. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4,84 (m, 1 H); 2,84 (d, *J* = 13,6, 1 H); 2,11 (m, 2 H); 1,9–1,4 (mehrere m, total 12 H), darin 1,79 (s, 3 H); 1,02 (d, *J* = 7,4, 3 H); 0,80 (s, 3 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 174,9 (s); 163,0 (s); 121,7 (s); 78,0 (d); 39,6 (s); 38,4 (d); 36,1 (d); 35,5 (t); 33,9 (t); 29,0 (t); 28,5 (t); 24,6 (q); 20,6 (t); 15,4 (q); 8,0 (q). MS: 235 (27), 234 (92, M⁺), 206 (7), 205 (6), 191 (6), 189 (7), 164 (5), 161 (19), 160 (11), 147 (5), 145 (6), 135 (8), 133 (7), 126 (13), 125 (68), 124 (35), 123 (84), 122 (31), 121 (14), 119 (11), 113 (5), 112 (54), 111 (25), 110 (100), 109 (51), 108 (43), 107 (21), 105 (12), 95 (28), 93 (26), 91 (15), 83 (7), 82 (31), 81 (45), 79 (15), 77 (8), 69 (10), 68 (5), 67 (26), 55 (17), 54 (6), 53 (10), 43 (7), 41 (15), 18 (23).

7.2. (8βH)-Eremophilanolid (= (8βH)-3,4a,5-Trimethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydronaphtho[2,3-b]furan-2(4H)-on; 4β). IR (CCl₄): 2937w-m, 2870w, 1761m-s, 1694w, 1448w, 1384w, 1316w, 1260w, 1085w, 1037w-m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4,65 (m, 1 H); 2,90 (d, *J* = 13,6, 1 H); 2,09 (m, 1 H); 1,9–1,2 (mehrere m, total 13 H), darin 1,81 (s, 3 H); 1,04 (s, 3 H); 0,80 (d, *J* = 6,3, 3 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 175,0 (s); 161,2 (s); 120,5 (s); 80,4 (d); 40,2 (d); 39,8 (s); 36,4 (t); 35,0 (t); 30,6 (t); 30,0 (d); 26,6 (t); 21,6 (q); 20,6 (t); 16,0 (q); 8,2 (q). MS: 235 (8), 234 (40, M⁺), 205 (6), 189 (5), 161 (8), 135 (5), 133 (6), 126 (9), 125 (61), 124 (33), 123 (100), 122 (12), 121 (11), 119 (8), 112 (53), 111 (15), 110 (87), 109 (38), 108 (26), 107 (14), 105 (9), 95 (18), 93 (20), 91 (13), 83 (5), 82 (21), 81 (38), 79 (12), 77 (6), 69 (8), 67 (21), 55 (15), 53 (8), 43 (6), 41 (12), 18 (28), 17 (5).

7.3. (8αH)-2β-(Angeloyloxy)eremophilanolid (= (8αH)-3,4a,5-Trimethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-4H-naphtho[2,3-b]furan-7-yl (Z)-2-Methylbut-2-enoat; 5α). IR (CCl₄): 2930w-m, 1761s, 1715m, 1456w-m, 1386w-m, 1226m, 1162m, 1096m, 1036m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,08 (qq, *J* = 7,4, 1,5, 1 H); 5,21 (p, *J* = 3,2, 1 H); 4,83 (m, 1 H); 2,70 (d, *J* = 13,6, 1 H); 2,2–1,6 (mehrere m, total 18 H), darin 2,02 (m, 3 H), 1,91 (s, 3 H), 1,82 (s, 3 H); 1,13 (d, *J* = 7,7, 3 H); 0,86 (s, 3 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 174,7 (s); 167,2 (s); 161,9 (s); 138,4 (d); 127,9 (s); 122,4 (s); 77,7 (d); 69,2 (d); 39,3 (s); 37,3 (d); 34,6 (t); 33,7 (t); 32,2 (t); 32,1 (t); 31,3 (d); 24,1 (q); 20,8 (q); 18,2 (q); 15,7 (q); 8,1 (q). MS: 332 (4, M⁺), 234 (12), 233 (69), 232 (99), 231 (10), 218 (4), 217 (21), 215 (8), 214 (10), 204 (4), 203 (6), 199 (8), 191 (6), 190 (4), 189 (6), 188 (4), 187 (22), 186 (7), 177 (6), 176 (4), 171 (6),

¹⁹) Chromatographische Bedingungen: Säule: Nucleosil® 100-3 (Macherey-Nagel, 3 µm, 250/8/4, unmodifiziert); Detektion: DAD; Gradient: A = Hexan-Fraktion, B = *t*-BuOMe: 0–10 min: 7–22% B in A + B (linear, Fluss 1,5 ml/min), 10–22 min: 22–100% B in A + B (linear, Fluss 1,5 ml/min), 22–24 min: 100% B in A + B (isokratisch, Fluss 1,5 ml/min), 24–29 min: 7% B in A + B (isokratisch, Fluss 2,5 ml/min, Säulenkontinuation), ab 29 min: 7% B in A + B (isokratisch, Fluss 1,5 ml/min).

165 (6), 163 (7), 162 (8), 161 (6), 160 (4), 159 (21), 158 (11), 151 (6), 150 (5), 149 (4), 147 (5), 145 (6), 143 (5), 133 (8), 132 (13), 131 (5), 127 (4), 126 (36), 125 (11), 124 (4), 123 (4), 122 (11), 121 (59), 120 (13), 119 (40), 117 (5), 113 (4), 112 (27), 111 (9), 110 (15), 109 (20), 108 (26), 107 (26), 106 (12), 105 (13), 101 (4), 100 (7), 95 (8), 93 (17), 91 (11), 84 (6), 83 (60), 82 (10), 81 (8), 79 (8), 77 (4), 69 (4), 67 (5), 55 (32), 43 (4), 18 (4).

7.4. (*8βH*)-2β-(*Angeloyloxy*)*eremophilinolid* (= (*8βH*)-3,4*a*,5-*Trimethyl-2-oxo-4,4*a*,5,6,7,8,8*a*,9-octahydro-4H-naphtho[2,3-*b*]furan-7-yl (Z)-2-Methylbut-2-enoat*; **5β**). IR (CCl₄): 2962*m*, 1762*s*, 1715*m-s*, 1456*w-m*, 1352*w-m*, 1260*m*, 1230*m*, 1151*m*, 1084*m*, 1038*m-s*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,03 (*qq*, *J* = 7,4, 1,5, 1 H); 4,94 (*tt*, *J* = 11,0, 5,5, 1 H); 4,62 (*m*, 1 H); 2,92 (*d*, *J* = 14,5, 1 H); 2,29 (*m*, 1 H); 2,0–1,5 (mehrere *m*, total 16 H), darin 1,95 (*m*, 3 H), 1,86 (*s*, 3 H), 1,82 (*s*, 3 H); 1,37 (*m*, 1 H); 1,11 (*s*, 3 H); 0,87 (*d*, *J* = 7,0, 3 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 174,6 (*s*); 167,4 (*s*); 160,0 (*s*); 137,2 (*d*); 128,1 (*s*); 121,1 (*s*); 79,8 (*d*); 68,6 (*d*); 40,8 (*d*); 39,1 (*s*); 35,8 (*t*); 35,6 (*t*); 35,5 (*t*); 32,0 (*t*); 29,4 (*d*); 21,68 (*q*); 20,5 (*q*); 15,8 (*q*); 15,7 (*q*); 8,2 (*q*). MS: 333 (3), 332 (15, *M*⁺), 234 (17), 233 (99), 232 (31), 231 (3), 217 (7), 215 (10), 203 (3), 199 (3), 187 (10), 177 (4), 165 (11), 163 (5), 159 (8), 158 (3), 151 (5), 147 (4), 145 (4), 133 (4), 126 (15), 125 (4), 122 (3), 121 (21), 120 (4), 119 (13), 112 (6), 111 (3), 110 (6), 109 (8), 108 (19), 107 (14), 106 (4), 105 (6), 100 (12), 95 (6), 93 (8), 91 (5), 83 (38), 82 (4), 81 (5), 79 (3), 69 (3), 55 (16).

7.5. (*8αH*)-2β-[3-(*Methylthio*)*acryloyloxy*]eremophilinolid (= (*8αH*)-3,4*a*,5-*Trimethyl-2-oxo-4,4*a*,5,6,7,8,8*a*,9-octahydro-4H-naphtho[2,3-*b*]furan-7-yl (Z)-3-(Methylthio)prop-2-enoat*; **6α**). IR (CCl₄): 2926*w-m*, 1760*s*, 1699*m*, 1572*w-m*, 1458*w*, 1362*w-m*, 1260*w-m*, 1209*m-s*, 1166*m-s*, 1096*m*, 1035*m*, 994*w-m*, 950*w*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,07 (*d*, *J* = 10,0, 1 H); 5,82 (*d*, *J* = 10,0, 1 H); 5,19 (*p*, *J* = 3,2, 1 H); 4,82 (*m*, 1 H); 2,68 (*d*, *J* = 13,6, 1 H); 2,41 (*s*, 3 H); 2,2–1,5 (mehrere *m*, total 12 H), darin 1,81 (*s*, 3 H); 1,10 (*d*, *J* = 7,5, 3 H); 0,86 (*s*, 3 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 174,7 (*s*); 166,0 (*s*); 162,0 (*s*); 152,1 (*d*); 122,3 (*s*); 113,2 (*d*); 77,7 (*d*); 69,6 (*d*); 39,3 (*s*); 37,5 (*d*); 34,6 (*t*); 33,7 (*t*); 32,1 (*t*); 32,1 (*t*); 31,2 (*d*); 24,1 (*q*); 19,3 (*q*); 18,1 (*q*); 8,1 (*q*). MS: 350 (8, *M*⁺), 234 (16), 233 (99), 232 (27), 231 (3), 217 (8), 215 (4), 214 (3), 187 (10), 171 (3), 163 (3), 159 (9), 158 (3), 145 (3), 133 (4), 132 (4), 126 (13), 125 (4), 122 (4), 121 (24), 120 (6), 119 (22), 118 (21), 112 (10), 111 (3), 110 (6), 109 (9), 108 (10), 107 (14), 106 (5), 105 (7), 103 (9), 102 (4), 101 (79), 100 (9), 95 (5), 93 (10), 91 (7), 82 (3), 81 (4), 79 (5), 73 (7), 67 (3), 55 (3).

7.6. (*8βH*)-2β-[3-(*Methylthio*)*acryloyloxy*]eremophilinolid (= (*8βH*)-3,4*a*,5-*Trimethyl-2-oxo-4,4*a*,5,6,7,8,8*a*,9-octahydro-4H-naphtho[2,3-*b*]furan-7-yl (Z)-3-(Methylthio)prop-2-enoat*; **6β**). IR (CCl₄): 2962*w*, 1762*m*, 1699*w-m*, 1570*w*, 1261*w*, 1211*w-m*, 1166*w-m*, 1037*w-m*, 820*w*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,06 (*d*, *J* = 10,0, 1 H); 5,79 (*d*, *J* = 10,0, 1 H); 4,93 (*tt*, *J* = 11,0, 5,5, 1 H); 4,61 (*m*, 1 H); 2,91 (*d*, *J* = 14,0, 1 H); 2,39 (*s*, 3 H); 2,27 (*m*, 1 H); 2,0–1,5 (mehrere *m*, total 10 H), darin 1,81 (*s*, 3 H); 1,4 (*m*, 1 H); 1,09 (*s*, 3 H); 0,86 (*d*, *J* = 6,6, 3 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 174,5 (*s*); 165,9 (*s*); 160,0 (*s*); 152,0 (*d*); 121,0 (*s*); 113,0 (*d*); 79,8 (*d*); 68,6 (*d*); 40,7 (*d*); 39,0 (*s*); 35,8 (*t*); 35,5 (*t*); 35,5 (*t*); 31,9 (*t*); 29,3 (*d*); 21,5 (*q*); 19,1 (*q*); 15,7 (*q*); 8,2 (*q*). MS: 351 (4), 350 (21, *M*⁺), 249 (3), 234 (17), 233 (99), 232 (23), 231 (4), 217 (6), 215 (7), 187 (7), 165 (6), 163 (3), 159 (6), 151 (3), 147 (3), 145 (3), 133 (3), 126 (9), 125 (3), 122 (3), 121 (17), 120 (5), 119 (17), 118 (38), 112 (5), 111 (3), 110 (5), 109 (8), 108 (12), 107 (14), 106 (3), 105 (6), 103 (10), 102 (4), 101 (70), 100 (14), 95 (5), 93 (8), 91 (6), 81 (4), 79 (4), 74 (23), 73 (8), 69 (3), 67 (3), 55 (3).

7.7. *8β-Hydroxyeremophilinolid* (= *9αβ-Hydroxy-3,4*a*,5-trimethyl,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*,9-octahydro-4H-naphtho[2,3-*b*]furan-2(4H)-on*; **7**). IR (CCl₄): 2963*w*, 1772*w*, 1261*w*, 1094*w*, 1016*w*, 820*w*, 508*w*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4,07 (*br. s*, 1 H); 2,76 (*d*, *J* = 13,6, 1 H); 2,2–1,7 (mehrere *m*, total 8 H), darin 1,79 (*s*, 3 H); 1,5–1,1 (mehrere *m*, total 6 H); 1,05 (*s*, 3 H); 0,79 (*d*, *J* = 6,3, 3 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 173,0 (*s*); 159,4 (*s*); 122,4 (*s*); 104,2 (*s*); 40,3 (*s*); 39,5 (*d*); 38,9 (*t*); 35,0 (*t*); 30,5 (*t*); 29,6 (*d*); 26,1 (*t*); 21,4 (*q*); 20,5 (*d*); 16,0 (*q*); 8,2 (*q*). MS: 251 (30), 250 (81, *M*⁺), 233 (32), 232 (86), 223 (45), 222 (96), 217 (37), 207 (17), 205 (46), 204 (33), 203 (18), 190 (11), 189 (38), 177 (27), 176 (13), 175 (15), 165 (13), 163 (16), 162 (35), 161 (41), 152 (11), 151 (22), 150 (44), 149 (39), 148 (30), 147 (19), 141 (14), 136 (18), 135 (24), 134 (14), 133 (21), 128 (14), 127 (26), 126 (55), 125 (25), 124 (55), 123 (46), 122 (18), 121 (30), 119 (14), 110 (48), 109 (99), 108 (49), 107 (34), 105 (19), 98 (36), 95 (28), 93 (31), 91 (24), 83 (20), 82 (11), 81 (35), 79 (21), 77 (12), 70 (17), 69 (29), 67 (36), 55 (28), 53 (14), 43 (17), 41 (21).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Siegenthaler, M. Neuenschwander, *Pharm. Acta Helv.*, im Druck.
- [2] P. Siegenthaler, Dissertation, Universität Bern, 1995.
- [3] K. Bucher, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **1951**, 213, 69.
- [4] A. Aebi, J. Büchi, T. Waaler, E. Eichenberger, J. Schmutz, *Pharm. Acta Helv.* **1955**, 29, 277.
- [5] A. Stoll, R. Morf, A. Rheiner, J. Renz, *Experientia* **1956**, 12, 360.

- [6] A. Aebi, C. Djerassi, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1785.
- [7] D. Herbst, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4337.
- [8] M. Neuenschwander, A. Neuenschwander, E. Steinegger, P. Engel, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 609.
- [9] M. Neuenschwander, A. Neuenschwander, E. Steinegger, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 627.
- [10] A. Aebi, T. Waaler, J. Büchi, *Pharm. Weekbl.* **1958**, *93*, 397.
- [11] L. Novotný, V. Herout, F. Šorm, *Tetrahedron Lett.* **1961**, *20*, 697.
- [12] L. Novotný, J. Toman, F. Starý, A. D. Marquez, V. Herout, F. Šorm, *Phytochemistry* **1966**, *5*, 1281.
- [13] B. Meier, *Z. Phytother.* **1994**, *15*, 268.
- [14] K. Brune, D. Bickel, A. Peskar, *Planta Med.* **1993**, *59*, 494.
- [15] D. Bickel, T. Röder, H. J. Bestmann, K. Brune, *Planta Med.* **1994**, *60*, 318.
- [16] L. Novotný, M. Budešínský, J. Jizba, J. Harmatha, V. Lukeš, W. Lindner, R. Grosser, G. Snatzke, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1987**, *52*, 1786.
- [17] K. Naya, R. Kanazawa, M. Sawada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48* (11), 3220.
- [18] K. Naya, N. Nogi, Y. Makiyama, H. Takashina, T. Imagawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50* (11), 3002.