

## NEUE SESQUITERPENLACTONE UND THYMOL-DERIVATE AUS INULA-ARTEN\*

FERDINAND BOHLMANN und CHRISTA ZDERO

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

(Eingegangen 14 Januar 1977)

**Key Word Index**—*Inula britannica*; *I. conyzoides*; *I. spiraeifolia*; Compositae; new sesquiterpene lactones; new thymol derivatives.

**Abstract**—The investigation of three *Inula* species affords, besides known compounds, two new sesquiterpene lactones and two new thymol derivatives. The chemotaxonomic situation in this genus is still very complicated.

### EINLEITUNG

Bis jetzt sind ca 20 Arten der Gattung *Inula* untersucht worden. Neben dem weitverbreiteten Pentainen 1 [1] findet man vor allem verschiedene Typen von Sesquiterpenlactonen [2–18] sowie einige Triterpene und Flavone. Einige Arten enthalten auch Thymol-Derivate [19, 20]. Ein klares Bild, welche Verbindungen für die Gattung als charakteristisch anzusehen sind, zeichnet sich noch nicht ab.

### ERGEBNISSE

Die Wurzeln von *I. britannica* enthalten neben 1, den Nerolestern 2 und 3 und den Thymol-Derivaten 4 und 5 einen Alkohol, dessen spektroskopische Daten nur mit der Konstitution 6 vereinbar sind.

Die oberirdischen Teile enthalten Spuren von 1, Linolensäure sowie die Lactone 7 (23) und 8 (24), deren Strukturen sich durch ihre Schmelzpunkte und dem Vergleich ihrer NMR-Spektren mit dem in (29) wiedergegebenen ergeben. Eingehende Entkopplungsexperimente bestätigen die angegebene Konfiguration.

Bei der weniger polaren, ölichen Verbindung handelt es sich wahrscheinlich um einen weiteren Vertreter der *cis,cis*-Germacrolide. Bei Raumtemperatur sind im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum viele Signale sehr stark verbreitert, so daß erst bei 135° eindeutige Entkopplungsexperimente möglich sind. Das gilt auch für das bei der Acetylierung erhaltene Acetat. Alle Daten sind gut vereinbar mit der Konstitution 9, einem 15-Desoxy-*cis,cis*-artemisiifolin. Versuche, ein kristallisiertes Derivat für eine Röntgen-Struktur-Analyse zu erhalten, sind leider gescheitert. Alle Daten sind jedoch denen der beiden bisherigen *cis,cis*-Germacrolide [25, 26] sehr ähnlich.

Bei dem zweiten, kristallisiert erhaltenen Lacton ähnelt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sehr dem des genau analysierten vom Isoalantolacton. Jedoch ist klar zu erkennen, daß an C-2 und C-3 O-Funktionen stehen müssen. Die beobachteten Kopplungen sind nur vereinbar mit einer 2 $\alpha$ -Senecioyloxy- und einer 3 $\beta$ -Hydroxy-

Tabelle 1. <sup>1</sup>H-NMR-Daten von 6 und 16 (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz, δ-Werte, TMS als innerer Standard)

	6	16
2-H	s(br) 6.86	s(br) 7.07
5-H	d 7.34	d 7.59
6-H	d(br) 7.06	d(br) 7.23
7-H	s 2.36	s 5.10
9-H	d 3.20	d 4.60
9'-H	d 2.79	d 4.20
10-H	d 3.92	d 3.07
10'-H	d 3.84	d 2.81
3-OR	qq 2.83 d 1.33	qq 2.87 d 1.33
7-OR	—	qq 2.61 d 1.20
10-OR	—	qq 2.52 d 1.12 d 1.10

J<sub>5,6</sub> = 8 Hz; J<sub>9,9'</sub> = 5; J<sub>10,10'</sub> = 12; COCHMe<sub>2</sub>J = 7.

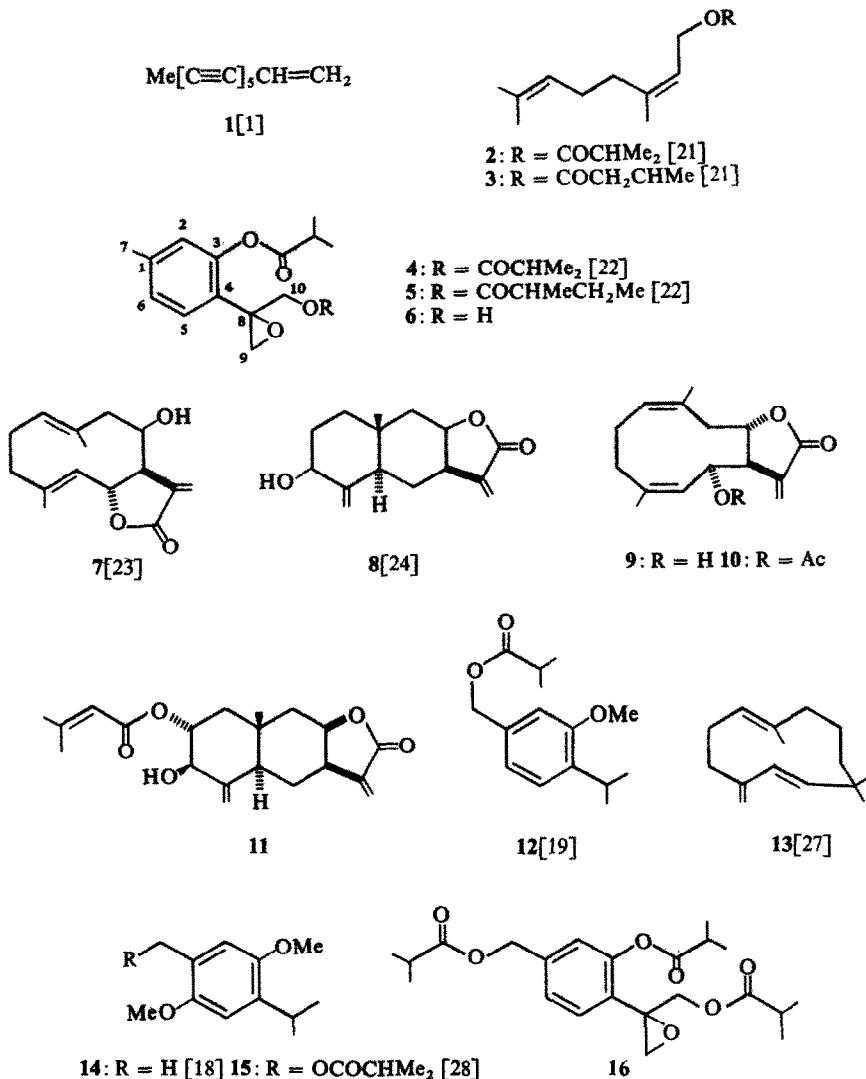
Tabelle 2. <sup>1</sup>H-NMR-Daten von 9–11 (270 MHz, δ-Werte)

	9 DMSO 135°	10 DMSO 120°	11 CDCl <sub>3</sub>
1-H	t(br) 5.06	t(br) 5.11	dd 1.98 (β)
2-H	m 2.27	m 2.19	ddd 4.79
3-H	d(br) 2.70 m 2.14	m 2.30	d(br) 4.03
5-H	d(br) 4.92	d(br) 4.97	d(br) 1.88 m 1.83 (α)
6-H	dd 4.11	dd 5.27	ddd 1.35 (β)
7-H	dddd 2.83	dddd 3.15	ddd(br) 3.00
8-H	m 4.11	m 4.28	ddd 4.52
9-H	m 2.14	m 2.30	dd 2.30 (β) dd 1.52 (α)
13-H	d 6.16	d 6.21	d 6.17
13'-H	d 6.14	d 5.86	d 5.63
14-H	s(br) 1.64	s(br) 1.69	s 0.93
15-H	s(br) 1.64	s(br) 1.71	s(br) 5.41 s(br) 4.80
OR		s 2.05	qq 5.71 d 2.18 d 1.92

9/10 J(Hz): 1,2 = 7; 3,3' = 14; 5,6 = 9; 6,7 = 10; 7,8 = 3;  
7,13 = 3

11: J(Hz) 1 $\alpha$ ,1 $\beta$  = 14; 1 $\alpha$ ,2 $\beta$  = 11; 1 $\beta$ ,2 $\beta$  = 5; 2 $\beta$ ,3 $\alpha$  = 10;  
5 $\alpha$ ,6 $\beta$  = 13; 5 $\alpha$ ,6 $\alpha$  = 2; 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$  = 6; 6 $\beta$ ,7 $\alpha$  = 12; 7 $\alpha$ ,8 $\alpha$  = 5;  
7 $\alpha$ ,13 = 7 $\alpha$ ,13' = 1; 8 $\alpha$ ,9 $\alpha$  = 5; 8 $\alpha$ ,9 $\beta$  = 1.5; 9 $\alpha$ ,9 $\beta$  = 16.

\* 104. Mitt. in der Serie 'Natürlich vorkommende Terpen-Derivate', 103. Mitt. Bohlmann, F. und Silva, M. (1977) *Phytochemistry* 16 im Druck.



Schema 1.

Gruppe. Demnach kommt dem Naturstoff die Konstitution 11 zu. Das früher (5) isolierte Britannin haben wir nicht gefunden.

Die Wurzeln von *I. conyzoides* enthalten ebenfalls 1 sowie die Thymol-Derivate 4 und 12, die oberirdischen Teile 1 und Linolensäure, aber keine Lactone. Die Wurzeln von *I. spiraeifolia* ergeben wiederum 1 und 4, sowie Isohumulen (13), 14, 15 und ein weiteres Thymol-Derivat, dem die Konstitution 16 zukommt. Die oberirdischen Teile liefern neben 1 ein sehr polares Sesquiterpenlacton, dem die Konstitution 16 zukommt. Die oberirdischen Teile liefern neben 1 ein sehr polares Sesquiterpenlacton, dessen Konstitution aus Substanzmanget nicht geklärt werden konnte.

Überblickt man die bisher aus *Inula*-Arten isolierten Verbindungen, so fällt auf, daß Sesquiterpenlactone zwar sehr verbreitet sind, daß jedoch sehr verschiedene Typen vorkommen (8-Eudesmanolide, Germacrolide, Pseudoguajanolide, Guajanolide, sowie einige stärker abgewandelte). Am häufigsten sind allerdings die 8-Eudesmanolide. Thymolderivate sind evtl. verbreiteter

als bisher bekannt, da sie vielleicht bei ältern Arbeiten z.T. nicht berücksichtigt wurden. Eine Sonderstellung nimmt *I. royleana* ein, da hier Diterpene vom Abietan-Typ gefunden wurden [15]. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, welche Verbindungen hier als charakteristisch anzusehen sind.

#### EXPERIMENTELLES

<sup>1</sup>H-NMR. Bruker WH 270, δ-Werte, TMS als innerer Standard; MS. Varian MAT 711 mit Datenverarbeitung, 70 eV, Direkteinlaß. Optische Rotation. Perkin-Ellmer-Polarimeter, CHCl<sub>3</sub>. Die frisch zerkleinerten Pflanzenteile extrahierte man mit Et<sub>2</sub>O-Petrol (1:2) und trennte die erhaltenen Extrakte zunächst grob durch SC (Si gel, Akt. St. II) und weiter durch DC (Si gel, GF 254). Als Laufmittel dienten Et<sub>2</sub>O-Petrol (=E-P)-Gemische. Bereits bekannte Substanzen identifizierte man durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren.

*Inula britannica* L. Angezogen aus Samen vom Bot. Garten Nijmegen, Herbar Nr. 76/387. 150 g Wurzeln ergaben 6 mg 1, 5 mg 2 und 3 (ca 1:1), 30 mg 4, 30 mg 5 und 5 mg 6 (E-P 1:1). 2 kg oberirdische Teile lieferten Spuren von 1, 50 mg Linolensäure, 5 mg 7, 5 mg 8, 30 mg 9 und 3 mg 11.

*Inula conyzoides DC.* Angezogen aus Samen vom Bot. Garten Nijmegen, Herbar Nr. 76/385. 50 mg Wurzeln ergaben 1 mg 1, 50 mg 12 und 5 mg 4, 50 g oberirdische Teile Spuren von 1 und 100 mg Lineolensäure.

*Inula spiraeifolia L.* Angezogen aus Samen vom Bot. Garten Nijmegen, Herbar Nr. 76/386. 80 g Wurzeln lieferten 4 mg 1, 10 mg 13, 15 mg 14, 15 mg 15, 10 mg 4 und 10 mg 16 (E-P 1:1). 150 g oberirdische Teile ergaben Spuren von 1 und 5 mg eines nicht geklärten Methylenlactons.

*10-Hydroxy-8,9-epoxythymolisobutyrate (6).* Farbloses Öl. IR: OH 3620; PhOR 1760, 1615 cm<sup>-1</sup>. MS: M<sup>+</sup> m/e 250.1205 (1.5%) (ber. für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> 250.1204); —CH<sub>2</sub>OH 219(11); —C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>H 162(59); Me<sub>2</sub>CHCO<sup>+</sup> 71(58); 71 —CO 43(100).

*15-Desoxy-cis,cis-artemisiifolin (9).* Zähres farbloses Öl. IR: OH 3620; Methylenlacton 1765, 1657 cm<sup>-1</sup>. MS: M<sup>+</sup> m/e 248.141 (9%) (ber. für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> 248.141); H<sub>2</sub>O 230 (8) C<sub>7</sub>H<sub>9</sub> 93(100).

$$[\alpha]_{D}^{24} = \frac{589}{+35} \quad \frac{578}{+38} \quad \frac{546 \text{ nm}}{+43^\circ} \quad (c = 3.0)$$

15 mg 9 erwärmte man mit 1 ml Ac<sub>2</sub>O 30 Min auf 70°. Nach Abdampfen des Anhydrids reinigte man durch DC (E-P 1:1) und erhielt 14 mg farbloses Öl. IR: Methylenlacton 1770; OAc 1745 cm<sup>-1</sup>. MS: M<sup>+</sup> m/e 290.152 (2%) (ber. für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> 290.152); MeCO<sup>+</sup> 43(100).

*3β-Hydroxy-2α-senecioyloxy-isooalantolacton (11).* Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 222/3°. IR: OH 3500; Methylenlacton 1770, C=CO<sub>2</sub>R 1770, 1650 cm<sup>-1</sup>. MS: M<sup>+</sup> m/e 346 (0.5%); 346 —C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>H 246.126 (40) (ber. für C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> 246.126); 246 H<sub>2</sub>O 228 (4); C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>CO<sup>+</sup> 83(100).

*7,10-Diisobutyryloxy-thymolisobutyrate (16).* Farbloses Öl. IR: PhOAc 1765; CO<sub>2</sub> R 1740 cm<sup>-1</sup>. MS: M<sup>+</sup> m/e 406, 197 (3%) (ber. für C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub> 406.199); —C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>H 316(43); 316—O=C=CM<sub>2</sub> 248(14); C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CO<sup>+</sup> 71(100); 71 CO 43(95).

#### LITERATUR

- Bohlmann, F., Burkhardt, T. und Zdero, C. 1973 *Naturally Occurring Acetylenes*. Academic Press, London.
- Mehra, M. M., Deshpande, K. G., Ghate, B. B. und Bhattacharyya, S. C. (1967) *Tetrahedron* **23**, 2469.
- Marshall, J. A. und Cohen, N. (1964) *J. Org. Chem.* **29**, 3727.
- Marshall, J. A., Cohen, N. und Arenson, K. R. (1965) *J. Org. Chem.* **30**, 762.
- Chugunov, P. V., Sheichenko, V. T., Ban'kovskii, A. I. und Rybalko, K. S. (1971) *Khim. Prir. Soedin* **7**, 276.
- Jen-Hung Chu und Pao-Chin Yang (1959) *Hua Hsüeh Hsüeh Pao* **25**, 179.
- Konovalova, O. A., Rybalko, K. S., und Sheichenko, V. I. (1974) *Khim. Prir. Soedin* **578**.
- Nikonova, L. P. und Nikonov, G. K. (1972) *Khim. Prir. Soedin* **3** 289.
- Stagni d'Alcontres, G., Gattuso, M., Aversa, M. C. und Caristi, C. (1973) *Gazz. Chim. Ital.* 239.
- Kiseleva, E. Ya., Sheichenko, V. I., Rybalko, K. S., Kalabin, G. A. und Bankovskii, A. I. (1971) *Khim. Prir. Soedin* **7**, 263.
- Evstratova, R. I., Sheichenko, V. I. und Rybalko, K. S. (1974) *Khim. Prir. Soedin* **10**, 730.
- Nikonova, L. P. (1973) *Khim. Prir. Soedin* **9**, 558.
- Kiseleva, E. Ya., Sheichenko, V. I., Rybalko, K. S., Shrreter, A. I. und Pakalus, D. (1969) *Khim. Prir. Soedin* **5**, 444.
- Raghavan, R. (1969) *Indian J. Chem.* **7**, 310.
- Edwards, O. E., Feniak, G. und Los, M. (1961) *Can. J. Chem.* **40**, 1540.
- Nikonova, L. P. und Nikonov, G. K. (1972) *Khim. Prir. Soedin* **8**, 679.
- Lugowskaya, S., Plekhanova, N. und Orovaev, K. (1976) *Khim. Prir. Soedin* **12**, 110.
- Bohlmann, F. und Czerson, H. (1977) *Phytochemistry* **16**, im Druck.
- Anthonsen, T. und Kjoesen, B. (1972) *Acta Chem. Scand.* **25**, 390.
- Shtacher, G. und Kashman, Y. (1971) *Tetrahedron* **27**, 1343.
- Bohlmann, F., Zdero, C. und Faass, U. (1973) *Chem. Ber.* **106**, 2904.
- Bohlmann, F., Niedballa, U. und Schulz, J. (1969) *Chem. Ber.* **102**, 864.
- Dolejs, L. und Herout, V. (1962) *Coll. Czech. Chem. Commun.* **27**, 2654.
- Herz, W., Subramaniam, P. S. und Geissman, T. A. (1968) *J. Org. Chem.* **33**, 3743.
- Bohlmann, F. und Zdero, C. (1975) *Chem. Ber.* **108**, 1902.
- Bohlmann, F. und Ehlers, D. (1977) *Phytochemistry* **16**, 137.
- Bohlmann, F., Zdero, C. und Grenz, M. (1974) *Chem. Ber.* **107**, 3928.
- Bohlmann, F., Jakupovic, J. und Lonitz, M. (1977) *Chem. Ber.* **110**, 301.
- Yoshioka, H., Mabry, T. J. und Timmermann, N. (1973) *Sesquiterpene Lactones Spektrum* Nr 11 und 101. University of Tokyo Press, Tokyo.