

# 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. conyza*; *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, öligen 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 2α-Seneciocyloxy- und einer 3β-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	<i>s</i> ( <i>br</i> ) 6.86	<i>s</i> ( <i>br</i> ) 7.07
5-H	<i>d</i> 7.34	<i>d</i> 7.59
6-H	<i>d</i> ( <i>br</i> ) 7.06	<i>d</i> ( <i>br</i> ) 7.23
7-H	<i>s</i> 2.36	<i>s</i> 5.10
9-H	<i>d</i> 3.20	<i>d</i> 4.60
9'-H	<i>d</i> 2.79	<i>d</i> 4.20
10-H	<i>d</i> 3.92	<i>d</i> 3.07
10'-H	<i>d</i> 3.84	<i>d</i> 2.81
3-OR	<i>qq</i> 2.83	<i>qq</i> 2.87
	<i>d</i> 1.33	<i>d</i> 1.33
7-OR	—	<i>qq</i> 2.61
		<i>d</i> 1.20
10-OR	—	<i>qq</i> 2.52
		<i>d</i> 1.12
		<i>d</i> 1.10

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

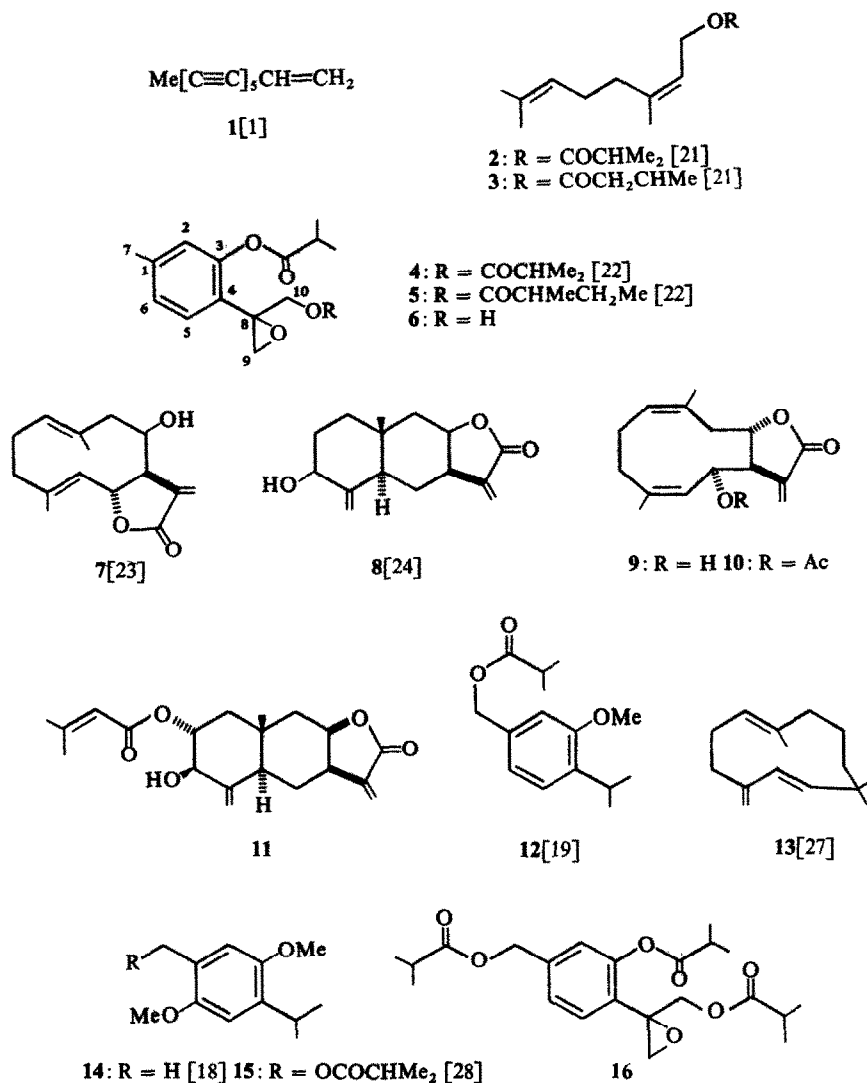
Tabelle 2. <sup>1</sup>H-NMR-Daten von 9–11 (270 MHz, δ-Werte)

	9 DMSO 135°	10 DMSO 120°	11 CDCl <sub>3</sub>
1-H	<i>t</i> ( <i>br</i> ) 5.06	<i>t</i> ( <i>br</i> ) 5.11	<i>dd</i> 1.98 (β)
2-H	<i>m</i> 2.27	<i>m</i> 2.19	<i>ddd</i> 4.79
3-H	<i>d</i> ( <i>br</i> ) 2.70	<i>m</i> 2.30	<i>d</i> ( <i>br</i> ) 4.03
	<i>m</i> 2.14		
5-H	<i>d</i> ( <i>br</i> ) 4.92	<i>d</i> ( <i>br</i> ) 4.97	<i>d</i> ( <i>br</i> ) 1.88
			<i>m</i> 1.83 (α)
6-H	<i>dd</i> 4.11	<i>dd</i> 5.27	<i>ddd</i> 1.35 (β)
7-H	<i>ddd</i> 2.83	<i>ddd</i> 3.15	<i>ddd</i> ( <i>br</i> ) 3.00
8-H	<i>m</i> 4.11	<i>m</i> 4.28	<i>ddd</i> 4.52
			<i>dd</i> 2.30 (β)
9-H	<i>m</i> 2.14	<i>m</i> 2.30	<i>dd</i> 1.52 (α)
13-H	<i>d</i> 6.16	<i>d</i> 6.21	<i>d</i> 6.17
13'-H	<i>d</i> 6.14	<i>d</i> 5.86	<i>d</i> 5.63
14-H	<i>s</i> ( <i>br</i> ) 1.64	<i>s</i> ( <i>br</i> ) 1.69	<i>s</i> 0.93
15-H	<i>s</i> ( <i>br</i> ) 1.64	<i>s</i> ( <i>br</i> ) 1.71	<i>s</i> ( <i>br</i> ) 5.41
OR		<i>s</i> 2.05	<i>s</i> ( <i>br</i> ) 4.80
			<i>qq</i> 5.71
			<i>d</i> 2.18
			<i>d</i> 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) 1α,1β = 14; 1α,2β = 11; 1β,2β = 5; 2β,3α = 10; 5α,6β = 13; 5α,6α = 2; 6α,7α = 6; 6β,7α = 12; 7α,8α = 5; 7α,13 = 7α, 13' = 1; 8α,9α = 5; 8α,9β = 1.5; 9α,9β = 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. conyza* enthalten ebenfalls 1 sowie die Thymol-Derivate 4 und 12, die oberirdischen Teile 1 und Linolensäure, aber keine Lactone. Die Wurzeln von *I. spiraefolia* 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 Substanzmangel 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, Pseudogujanolide, Guajanolide, sowie einige stärker abgewandelte). Am häufigsten sind allerdings die 8-Eudesmanolide. Thymolderivate sind evt. verbreiteter

als bisher bekannt, da sie vielleicht bei älteren 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-Elmer-Polarimeter, CHCl<sub>3</sub>. Die frisch zerkleinerten Pflanzenteile extrahiert 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 conyzia* 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-epoxythymolisobutyryl (6). Farbloses Öl. IR: OH 3620; PhOR 1760, 1615  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $M^+$   $m/e$  250.1205 (1.5%) (ber. für  $C_{14}H_{18}O_4$  250.1204);  $-\text{CH}_2\text{OH}$  219(11);  $-\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$  162(59);  $\text{Me}_2\text{CHCO}^+$  71(58); 71  $-\text{CO}$  43(100).

15-Desoxy-cis,cis-artemisiifolin (9). Zähes farbloses Öl. IR: OH 3620; Methylenlacton 1765, 1657  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $M^+$   $m/e$  248.141 (9%) (ber. für  $C_{15}H_{20}O_3$  248.141);  $\text{H}_2\text{O}$  230 (8)  $\text{C}_7\text{H}_9^+$  93(100).

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

15 mg 9 erwärmte man mit 1 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  30 Min auf  $70^\circ$ . Nach Abdampfen des Anhydrids reinigte man durch DC (E-P 1:1) und erhielt 14 mg farbloses Öl. IR: Methylenlacton 1770; OAc 1745  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $M^+$   $m/e$  290.152 (2%) (ber. für  $C_{17}H_{22}O_4$  290.152);  $\text{MeCO}^+$  43(100).

3 $\beta$ -Hydroxy-2 $\alpha$ -seneciolyoxy-isolantolacton (11). Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp.  $222/3^\circ$ . IR: OH 3500; Methylenlacton 1770,  $\text{C}=\text{C CO}_2\text{R}$  1770, 1650  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $M^+$   $m/e$  346 (0.5%); 346  $-\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$  246.126 (40) (ber. für  $C_{15}H_{18}O_3$  246.126); 246  $\text{H}_2\text{O}$  228 (4);  $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$  83(100).

7,10-Diisobutyryloxy-thymolisobutyryl (16). Farbloses Öl. IR: PhOAc 1765;  $\text{CO}_2\text{R}$  1740  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $M^+$   $m/e$  406, 197 (3%) (ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_7$  406.199);  $-\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$  316(43); 316  $-\text{O}=\text{C}=\text{C Me}_2$  248(14);  $\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}^+$  71(100); 71  $\text{CO}$  43(95).

#### LITERATUR

- Bohlmann, F., Burkhardt, T. und Zdero, C. 1973 *Naturally Occurring Acetylenes*. Academic Press, London.
- Mehra, M. M., Deshpande, K. G., Ghatge, 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 Hsueh Hsueh 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.
- Stagno 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., Shreter, 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.
- Lugovskaya, S., Plekhanova, N. und Orovbaev, 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.
- Yoshioko, H., Mabry, T. J. und Timmermann, N. (1973) *Sesquiterpene Lactones* Spektrum Nr 11 und 101. University of Tokyo Press, Tokyo.