

NEUARTIGE SESQUITERPENLACTONE AUS *PULICARIA CRISPA**

FERDINAND BOHLMANN, KARL-HEINZ KNOLL und NASR A. EL-EMARY†

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin, Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12, W. Germany;
† University of Assiut, Faculty of Pharmacy, Egypt

(Eingegangen am 30 December 1978)

Key Word Index—*Pulicaria crispa*; Inuleae; Compositae; new xanthanolides; new pseudoguaianolide; new type of seco-sesquiterpene lactone.**Abstract**—The investigation of *Pulicaria crispa* afforded, in addition to known xanthanolides, three new ones, a new pseudoguaianolide epoxide and a new type of seco-sesquiterpene lactone. The structures were elucidated by spectroscopic methods.

EINLEITUNG

Die Gattung *Pulicaria* (Tribus Inuleae, Subtribus Inulinae) umfaßt ca 40 Arten. Über ihre Inhaltsstoffe ist noch recht wenig bekannt. Bisher sind nur weit verbreitete Acetylenverbindungen [1], einige Thymol-Derivate [1] und aus einer Art Flavone [2] isoliert worden. Da die Unterteilung der Tribus botanisch sehr problematisch ist [3], sind wir seit einiger Zeit damit beschäftigt, möglichst viele Vertreter dieser Tribus chemisch zu charakterisieren. Wir haben jetzt *Pulicaria crispa* (Sect. Francoeuria) näher untersucht.

DISKUSSION UND ERGEBNISSE

Die oberirdischen Teile der in Ägypten heimischen *Pulicaria crispa* Sch. Bip. (= *Francoeuria crispa* Cass.) enthalten neben den auch aus anderen Vertretern der Tribus Inuleae isolierten Xanthanoliden **1**, **2**, **4**, **5**, **7** und **8** drei weitere derartige Lactone, denen nach den spektroskopischen Daten die Konstitutionen **3**, **6** und **9** zukommen dürften (s. Tabelle 1). Die *cis*-bzw. *trans*-

Tabelle 2. ^1H -NMR-Signale von **10** (270 MHz, CDCl_3)

		J (Hz)
1 α -H	<i>dd</i> 2.71	1 α ,2 α = 7
2 α -H	<i>ddd</i> 2.00	1 α ,2 β = 13
2 β -H	<i>ddd</i> 1.40	2 α ,2 β = 13
3 α -H	<i>dd(br)</i> 2.49	2 α ,3 α = 9
3 β -H	<i>ddd</i> 2.36	2 α ,3 β = 1.5
6 α -H	<i>dd</i> 2.64	2 β ,3 α = 11
6 β -H	<i>ddd</i> 1.54	2 β ,3 β = 9
7 α -H	<i>ddddd</i> 3.00	3 α ,3 β = 20
8 β -H	<i>ddd</i> 4.30	6 α ,6 β = 15
9 α -H	<i>ddd</i> 2.36	6 α ,7 α = 6
9 β -H	<i>dd</i> 2.06	6 β ,7 α = 12
13-H	<i>d</i> 6.25	7 α ,8 β = 9
13'-H	<i>d</i> 5.57	7 α ,13 = 3.5
14-H	<i>d</i> 2.81	7 α ,13' = 3
14'-H	<i>dd</i> 3.04	8 β ,9 α = 12
15-H	<i>s</i> 1.06	8 β ,9 β = 3
		9 α ,14' = 2
		14,14' = 4

* 214. Mitt. in der Serie "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 213. Mitt. Bohlmann, F., Zdero, C., Zeisberg, R. und Sheldrick, W. S. (1979) *Phytochemistry* 18 (im Druck).

Tabelle 1. ^1H -NMR-Daten von **3**, **6** und **9** (270 MHz, CDCl_3 , TMS als innerer Standard)

	3	6	9
2-H	<i>dd</i> 5.10		<i>dd</i> 5.22
4-H	<i>ddq</i> 4.88	<i>ddq</i> 3.80	<i>ddq</i> 4.85
5-H	<i>dd(br)</i> 5.83	<i>dd(br)</i> 5.58	<i>dd(br)</i> 5.87
7-H	<i>ddddd</i> 3.23	<i>m</i> 2.55	<i>m</i> 2.52
8-H	<i>ddd</i> 4.63	<i>ddd</i> 4.26	<i>ddd</i> 4.38
13-H	<i>d</i> 6.28	<i>d</i> 6.16	<i>d</i> 6.17
13'-H	<i>d</i> 5.53	<i>d</i> 5.44	<i>d</i> 5.45
14-H	<i>d</i> 1.14	<i>d</i> 1.14	<i>d</i> 1.11
15-H	<i>d</i> 1.24	<i>d</i> 1.22	<i>d</i> 1.25
OAc	<i>s</i> 2.05	—	<i>s</i> 2.06
	<i>s</i> 2.04	—	<i>s</i> 2.04

J (Hz): bei **3**: 2,3 = 8; 2,3' = 6; 3,4 = 4, 15 = 7; 5,6 = 9; 5,6' = 6; 6,7 = 10; 6',7 = 3; 7,8 = 9; 7,13 = 3.5; 7,13' = 3; 8,9 = 11; 8,9' = 2.5; 10,15 = 7; bei **6**: 3,4 = 4, 15 = 7; 5,6 = 8; 5,6' = 3; 7,8 = 10; 7,13 = 3.5; 7,13' = 3; 8,9 = 12; 8,9' = 3; 10,14 = 7; bei **9**: 2,3 = 7; 3,4 = 4, 15 = 7; 5,6 = 9; 5,6' = 3; 7,8 = 10; 7,13 = 3.5; 7,13' = 3; 8,9 = 13; 8,9' = 3; 10,14 = 7.

Annelierung der Lactonringe erkennt man an der Lage des Signals für 7-H [4]. Offen sind jedoch die Konfigurationen an C-2 und C-4. Weiterhin erhält man ein Pseudoguaianolid, dem offenbar die Konstitution **10** zukommt. Die ^1H -NMR-Daten entsprechen weitgehend denen analoger Pseudoguaianolidketone (s. Tabelle 2). Für die Konfiguration an C-10 spricht die beobachtete W-Kopplung zwischen 9- und 14-H, die, wie Modellbetrachtungen zeigen, nur mit dieser Konfiguration vereinbar ist. Das Vorliegen eines 7,8-*trans*-Lactons folgt aus den beobachteten Kopplungskonstanten für $J_{7,8}$ und $J_{7,13}$, sowie $J_{8,9}$ und $J_{8,9'}$. Die Lage des Signals für 8-H stützt diese Annahme. Alle Zuordnungen wurden durch spektroskopische Doppelresonanzexperimente gesichert. Wir möchten **10** Pulicariolid nennen. Schließlich isoliert man noch ein Sesquiterpenlacton, bei dem es sich nach den ^1H -NMR-Spektren ebenfalls um ein Methylenlacton handeln muß (s. Tabelle 3). Jedoch zeigt die Verbindung im IR-Spektrum eine Bande bei 1732 cm^{-1} , so daß kein γ -Lacton vorliegen kann. Das NMR-Spektrum zeigt weiter, daß ein aromatischer Ring vorliegt, der offenbar trisubstituiert ist. Jedoch fallen alle drei Signale der aromatischen Protonen zusammen, so daß das Substitutionsmuster nicht erkennbar ist. Auch die Signale der beiden aromatischen Methylgruppen fallen zusam-

Tabelle 3. $^1\text{H-NMR}$ -Signale von **12** (270 MHz, CDCl_3)

		Δ^*	Δ^\dagger	$J(\text{Hz})$
1-3-H	<i>s(br)</i> 7.04	0.02	0.13	6,6' = 13
6-H	<i>dd</i> 3.03	0.13	0.62	6,7' = 6
6'-H	<i>dd</i> 2.78	0.11	0.59	6',7' = 8
7-H	<i>dddddd</i> 2.90	0.11	0.75	7,8' = 3
8-H	<i>ddddd</i> 1.95	0.13	0.66	7,8' = 9
8'-H	<i>ddddd</i> 1.75	0.16	0.9	7,13' = 1.5
9-H	<i>ddd</i> 4.48	0.16	0.75	7,13' = 1.5
9'-H	<i>ddd</i> 4.24	0.17	0.80	8,8' = 15
13-H	<i>dd</i> 6.42	0.36	2.76	8,9' = 6
13'-H	<i>dd</i> 5.38	0.10	0.80	8,9' = 3
14,15-H	<i>s(br)</i> 2.30	0.06	0.29	8,9' = 4 8,9' = 3 9,9' = 11 13,13' = 1

* Δ -Werte nach Zusatz von ca 0.05 Äquivalenten.

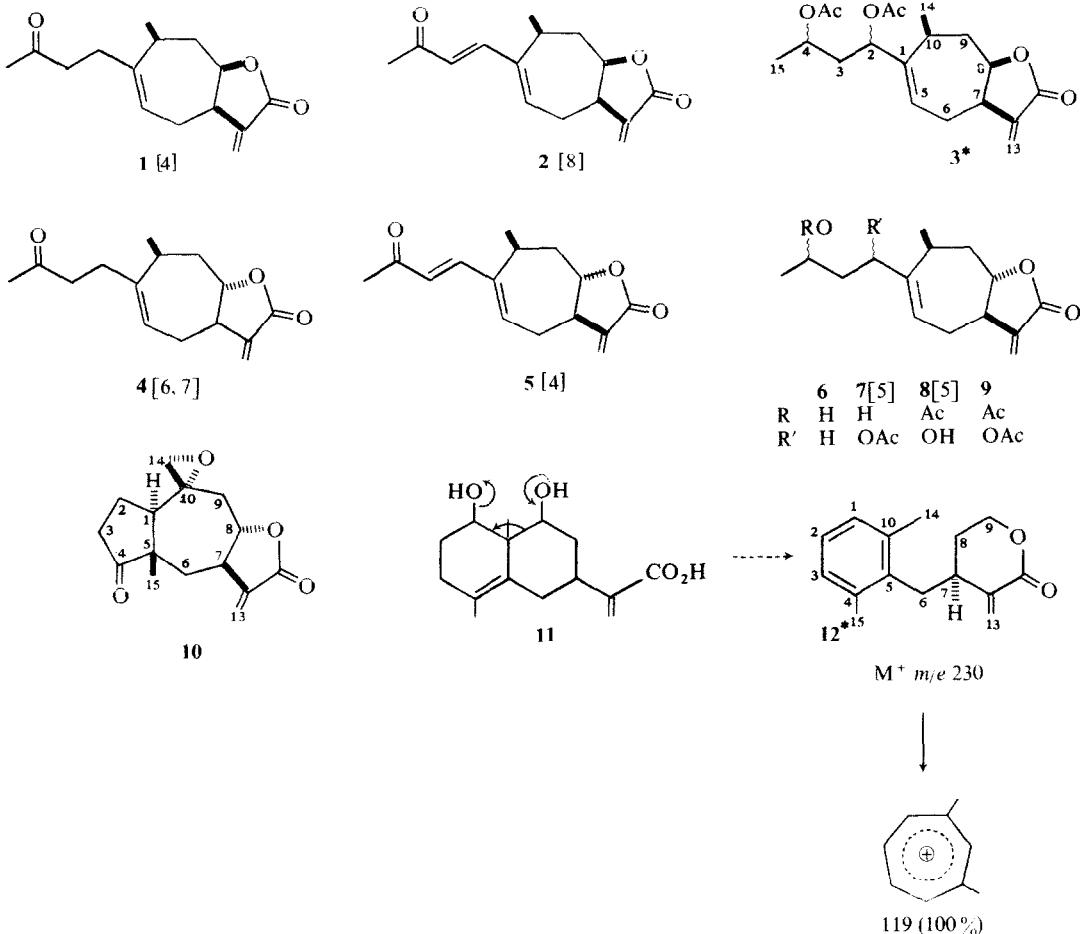
† von 0.3 Äquivalenten $\text{Eu}(\text{fod})_3$.

men. Das Vorliegen eines Sechsringmethylene lactons folgt eindeutig aus den NMR-Daten (s. Tabelle 3). Die Verknüpfung in Allylstellung über eine CH_2 -Gruppe ist ebenfalls deutlich erkennbar (*dd* 3.03 und *dd* 2.78 sowie *dddddd* 2.90). Auch das Massenspektrum lässt diese Verknüpfung deutlich erkennen. Basis Peak ist das

Dimethyltropylium-Kation (m/e 119). Das Substitutionsmuster am Benzolring lässt sich durch Zusatz von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ ermitteln. Die Methylsignale werden um 0.29 ppm und die Signale der aromatischen Protonen nur um 0.13 ppm zu tiefen Feldern verschoben. Somit muß dem Naturstoff die Konstitution **12** zukommen, wobei die Konfiguration an C-7 wie bei allen anderen Lactonen angegeben wurde. **12** möchten wir Secocristipolid nennen. **12** entsteht evtl. durch Fragmentierung eines Eudesmanderivats vom Typ **11**. Verbindungen dieses Typs sind u.W. noch nicht beobachtet worden. Die jetzt isolierten Inhaltsstoffe zeigen eine gewisse Beziehung zu denen der Gattung *Inula* [4], die in die gleiche Subtribus eingeordnet wird [3].

EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9, CCl_4 ; $^1\text{H-NMR}$: Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß; optische Rotation: Perkin-Elmer-Polarimeter, CHCl_3 . Die lufttrocken zerkleinerten Pflanzenteile extrahierte man mit Ether-Petrol 1:2 und trennte den erhaltenen Extrakt nach Abtrennung gesättigter Kohlenwasserstoffe mit Methanol zunächst durch SC (Si gel, Akt. St. II) und weiter durch mehrfache DC (Si gel GF 254). 100 g oberirdische Teile ergaben 15 mg **1**, 20 mg **2**, 3 mg **3** (Ether-



* Zählweise wie bei üblichen Sesquiterpenen.

Petrol 2:1), 50 mg **4**, 7 mg **5**, 4 mg **6** (Ether-Petrol 2:1), 20 mg **7** und **8** (ca 1.1), 4 mg **9** (Ether-Petrol 2:1), 4 mg **10** (Ether-Petrol 2:1) und 5 mg **12** (Ether-Petrol 1:2).

Grafininacetat (**3**). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : Lacton 1778; OAc 1740, 1240. MS: M^+ m/e –; –HOAc 290.152 (3%) (ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 290.153); 290 – Keten 248 (12); 290 – HOAc 230 (25); 230 – 'Me 215 (14); MeCO $^+$ 43 (100).

$$[\alpha]_{24^\circ}^1 = \frac{589 \quad 578 \quad 546 \quad 436 \text{ nm}}{-24.0 \quad -24.0 \quad -27.0 \quad -55.5} (c = 0.33).$$

Desacetyl xanthanol (**6**). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : OH 3620; Lacton 1775. MS: M^+ m/e 250.157 (3%) (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 250.157); – H_2O 232 (23); 232 – 'Me 217 (14); 232 – 'CHO 203 (25); C_7H_9^+ 93 (100).

$$[\alpha]_{24^\circ}^1 = \frac{589 \quad 578 \quad 546 \quad 436 \text{ nm}}{-15.0 \quad -15.0 \quad -17.7 \quad -34.8} (c = 0.33).$$

Xanthanolacetat (**9**). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : Lacton 1778; OAc 1740, 1242. MS: M^+ m/e –; –HOAc 290.152 (3%) (ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 290.152); 290 – Keten 248 (14); 290 – HOAc 230 (35); 230 – 'Me 215 (7); MeCO $^+$ 43 (100).

$$[\alpha]_{24^\circ}^1 = \frac{589 \quad 578 \quad 546 \quad 436 \text{ nm}}{-12.0 \quad -12.0 \quad -12.8 \quad -24.0} (c = 0.5).$$

Pulicarioloid (**10**). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : Lacton 1787; C=O 1748. MS: M^+ m/e 262.120 (15%) (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 262.1205); –'Me 247 (4); – H_2O 244 (4); 247 – $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$ 190 (28); C_3H_5^+ 41 (100).

$$[\alpha]_{24^\circ}^1 = \frac{589 \quad 578 \quad 546 \quad 436 \text{ nm}}{+15.4 \quad +17.4 \quad +20.0 \quad +40.0} (c = 0.33).$$

Secocrispioloid (**12**). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : Lacton 1732; C=C 1625. MS: M^+ m/e 230.131 (15%) (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 230.131); –'Me 215 (2); –CO 202 (3); $\text{C}_9\text{H}_{11}^+$ 119 (100); 119 – C_2H_4 91 (9).

$$[\alpha]_{24^\circ}^1 = \frac{589 \quad 578 \quad 546 \quad 436 \text{ nm}}{+5.4 \quad +6.6 \quad +7.6 \quad +14.0} (c = 0.5).$$

Danksagung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

LITERATUR

1. Schulte, K. E., Reisch, J. und Hopmann, J. (1963) *Arch. Pharm.* **296**, 353.
2. Schulte, K. E., Rücker, G. und Müller, F. (1968) *Arch. Pharm.* **301**, 115.
3. Merxmüller, H., Leins, P. und Roessler, H. (1977) in *The Biology and Chemistry of the Compositae* (Heywood, V. H., Harborne, J. B. and Turner, B. L., eds.). Academic Press, London.
4. Bohlmann, F., Mahanta, P. K., Jakupovic, J., Rastogi, R. C. und Natu, A. A. (1978) *Phytochemistry* **17**, 1165.
5. Winters, T. E., Geissman, T. A. und Safir, D. (1969) *J. Org. Chem.* **34**, 153.
6. Rodriguez, E., Yoshioka, H. und Mabry, T. J. (1971) *Phytochemistry* **10**, 1145.
7. Bohlmann, F., Czerson, H. und Schöneweiss, S. (1977) *Chem. Ber.* **110**, 1330.
8. McMillan, C., Chavez, P. I., Plettman, S. G. und Mabry, T. J. (1975) *Biochem. Syst. Ecol.* **3**, 181.