

ZWEI NEUE GERMACRANOLIDE AUS
ARTEMISIA ARGENTEA*

NASR A. EL-EMARY† und FERDINAND BOHLMANN‡

† Faculty of Pharmacy, University of Assiut, Egypt;

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

(Eingegangen am 26 Juni 1979)

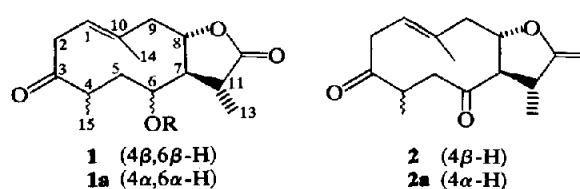
Key Word Index—*Artemisia argentea*; Compositae; new germacranolides; 6,12- and 8,12-sesquiterpene lactones.

Abstract—The aerial parts of *Artemisia argentea* afforded, in addition to known compounds (arborescin, artemetin, sitosterol and lirioresinol-B-dimethyl ether), two new germacranolides, closely related to ketopelenolide, also isolated from an *Artemisia* species. The structures were elucidated by intensive ¹H NMR studies and by some chemical transformations.

Die Gattung *Artemisia* (Fam. Compositae, Tribus Anthemideae) ist chemisch bereits gut untersucht worden. Bei *A. argentea* L'Her. sind jedoch bisher nur die Acetylenverbindungen der Wurzeln isoliert worden [1]. Wir haben jetzt auch die oberirdischen Teile näher untersucht. Hauptinhaltsstoff ist das Arborescin (6) [2, 3]. Daneben isoliert man Artemetin (7) [4], Sitosterol und Lirioresinol-B-dimethylether (8) [5-7] sowie zwei Sesquiterpenlactone. Das polarere besitzt die Summenformel C₁₅H₂₂O₄, und das IR-Spektrum zeigt, daß neben einer Lactongruppierung eine Ketogruppe und eine OH-Gruppe vorhanden sind. Mit Chromsäure/Pyridin erhält man ein Diketon. Eingehende ¹H NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, daß es sich um das Lacton 1 oder 1a handelt (s. Tabelle 1). Insbesondere Doppelresonanz-Experimente auch unter Zusatz von Eu(fod)₃, führen zu diesen Strukturen. Das Vorliegen eines 8,12-trans-Lactons ist aus den NMR-Spektren des Diketons, besonders bei erhöhter Temperatur, klar zu entnehmen. Das Signal für 7-H wird erwartungsgemäß beim Übergang in das Keton stark zu tieferen Feldern verschoben. Die beobachteten Kopplungen für dieses Proton (J = 11,5 und 10 Hz) zeigen, daß sowohl das 8- als auch das 11-H trans-diaxial zu 7-H angeordnet sein müssen. Die Signale für 5-H werden naturgemäß ebenfalls zu tieferen Feldern verschoben. Doppelresonanz-Experimente zeigen, daß eine Kopplung mit dem Proton vorhanden ist, das gleichzeitig mit der Methylgruppe koppelt, die ein Dublett bei 1,19 gibt. Einstrahlung auf das Signal für 7-H zeigt, daß es sich bei dem dreifachen Dublett bei 4,81 um 8β-H handeln muß. Entsprechend zeigt die Einstrahlung auf dieses Signal, daß es sich bei zwei Doppeldoublets bei 2,86 und 2,16 um 9α- und 9β-H handelt. Schließlich lassen sich auch die Signale für 1- und 2-H klar zuordnen.

Entsprechend lassen sich jetzt auch die Signale im Spektrum des Alkohols zuordnen. Da keine Kopplung zwischen 6- und 7-H zu beobachten ist, muß ein Winkel von ca 90° zwischen diesen beiden Protonen vorliegen. Modelle zeigen, daß das bei beiden angegebenen Konfigurationen möglich ist. Dabei zeigt sich, daß die beobachteten Kopplungen erfordern, daß bei α-ständiger OH-Gruppe die 4-Methylgruppe ebenfalls α-ständig angeordnet sein muß. Bei β-ständiger OH-Gruppe muß entsprechend auch die 4-Methylgruppe β-ständig stehen. Betrachtet man die Modelle für das entsprechende Keton, so erkennt man, daß bei den Konformationen, die mit den beobachteten Kopplungen J_{4,5} im Einklang stehen, die chemischen Verschiebungen wahrscheinlich machen, daß das Keton 2 vorliegt. Bei dem möglichen isomeren Keton, das aus 1a entstünde, müßte das 11-H in den Deshieldingbereich der 6-Ketogruppe gelangen. Dieses Signal wird jedoch zu höheren Feldern verschoben. Das Modell von 2 zeigt in der Tat, daß das 11-H in den Shieldingbereich der Ketogruppe gelangt. Demnach dürfte die Konfiguration 1 für den Naturstoff wahrscheinlich sein.

Weiterhin isoliert man ein Lacton, bei dem es sich um ein Acetat handelt. Das ¹H NMR-Spektrum (s. Tabelle 1) läßt vermuten, daß ein Lacton vorliegt, dessen Gerüst dem von 1 entspricht. Einige Signallagen sowie Kopplungen sind jedoch deutlich verschieden, was nicht nur auf die Acetatgruppe zurückgeführt werden kann. Es war daher naheliegend, ein 6,12-Lacton anzunehmen. Zur Klärung dieser Frage haben wir den Naturstoff vorsichtig verseift. Man erhält in guter Ausbeute einen Alkohol, der von 1



* 245. Mitt. in der Serie 'Natürlich vorkommende Terpen-Derivate'; 244. Mitt.: Bohlmann, F. und Zdero, C. (1980) *Phytochemistry* **19**, 683.

Tabelle 1. ^1H NMR-Daten von **1–5** (270 MHz, TMS als innerer Standard)*

	1 (CDCl ₃)	Δ†	2 (CDCl ₃ , 57°)	3 (CDCl ₃)	Δ†	C ₆ D ₆	4 (CDCl ₃)	Aceton-CDCl ₃	5 (CDCl ₃)
1-H	tq 5,62	0,20	t(br) 5,64	tq 5,52	0,21	t(br) 4,82	t(br) 5,48	t(br) 5,66	t(br) 5,71
2-H	d(br) 3,13	0,36	d(br) 3,07	dd 3,27	0,26	d(br) 2,76	dd 3,28	dd 3,31	d(br) 3,20
2'-H				dd(br) 3,13	0,27		dd(br) 3,11	dd(br) 3,14	
4-H	ddq 2,90	0,28	ddq 3,22	ddq 2,71	0,29	m 2,45	ddq 2,71	ddq 2,75	ddq 2,28
5-H	ddd 1,63	0,29	dd 2,58	dd(br) 2,32	0,28	dd(br) 1,67	dd(br) 2,35	dd(br) 2,40	ddd 1,77
5'-H	ddd 1,80	0,43	dd 2,67	ddd 1,76	0,32	m 1,32	m 1,81	ddd 1,72	ddd 1,96
6-H	ddd 3,08	0,55	—	m 3,86	0,41	t(br) 3,52	m 3,77	m 3,88	ddd 4,15
7α-H	dd(br) 2,15	0,38	dd 2,98	ddd 2,04	0,37	ddd 1,54	m 1,81	ddd 1,97	m 3,01
8β-H	ddd 4,29	0,32	ddd 4,81	ddd 4,99	0,64	ddd 4,73	ddd 3,80	ddd 3,94	—
9α-H	dd 2,19	0,21	dd 2,16	dd 2,30	0,37	dd 1,86	dd 2,33	dd 2,49	d(br) 3,28
9β-H	dd(br) 2,94	0,15	dd(br) 2,86	dd(br) 2,65	0,33	dd(br) 2,38	dd(br) 2,63	dd(br) 2,76	d(br) 3,18
11-H	dq 3,18	0,55	dq 2,60	dq 2,42	0,63	dq 2,17	dq 2,82	dq 3,01	m 3,01
13-H	d 1,34	0,34	d 1,36	d 1,33	0,36	d 1,23	d 1,36	d 1,51	d 1,28
14-H	s(br) 1,68	0,15	s(br) 1,50	s(br) 1,78	0,15	s(br) 1,45	s(br) 1,74	s(br) 1,80	s(br) 1,78
15-H	d 1,11	0,19	d 1,19	d 1,16	0,18	d 0,77	d 1,17	d 1,19	d 1,09
OH	d 1,97	0,61	—	—	—	—	—	—	—
OAc	—	—	—	s 1,08	0,32	s 1,59	—	—	—

J(Hz): 1, 2 = 8,5; 1, 14 ~ 1; 4, 5 = 4; 4, 5' = 12; 4, 15 = 7; 5, 5' = 12,5; 5, 6 = 12,5; 5', 6 = 2,5; 6, OH = 4; 7 α , 8 β = 10; 7 α , 11 = 11; 8 β , 9 α = 9; 8 β , 9 β = 5; 9 α , 9 β = 11,5; 11, 13 = 7; bei 2: 4, 5 = 4; 4, 5' = 10; 5, 5' = 13; 7 α , 11 = 11,5; 8 β , 9 α = 11,5; 8 β , 9 β = 5; bei 3/4: 2 α , 2 β = 13,5; 4, 5 = 4; 4, 5' = 11; 5, 5' = 15; 5, 6 = 7; 6, 7 α = 5; 7 α , 8 β = 10; 7 α , 11 = 5; 8 β , 9 α = 10; 8 β , 9 β = 3,5; 9 α , 9 β = 12; bei 5: 4, 5 = 2; 4, 5' = 8,5; 5, 6 = 6,5; 5', 6 = 3,5; 6, 7 = 7; 9 α , 9 β = 12.

* Alle Zuordnungen wurden durch Doppelresonanz-Experimente überprüft.

† Δ-Werte nach Zusatz von Eu(fod)₃.

deutlich verschieden ist. Chromsäure/Pyridin-Oxydation führt in mäßiger Ausbeute zu einem Diketon. Eine eingehende Analyse der ^1H NMR-Daten (s. Tabelle 1) bestätigt eindeutig das Vorliegen eines 6,12-Lactons. Entsprechend beobachtet man im NMR-Spektrum des Diketons für 9-H zwei verbreiterte Doublets bei deutlich tieferen Feldern.

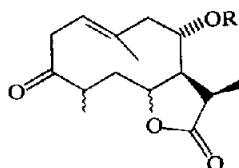
Die kleinere Kopplung $J_{7,11}$ macht wahrscheinlich, daß jetzt die 11-Methylgruppe β -ständig angeordnet ist. Die Kopplung $J_{6,7}$ beträgt 5 Hz, so daß wiederum die Entscheidung, welche Konfiguration an C-6 vorliegt, problematisch ist. Biogenetisch ist es jedoch wahrscheinlich, daß beide Lactone aus der gleichen Dihydroxysäure gebildet werden, so daß die Konfiguration **3** wahrscheinlicher ist, zumal aus anderen *Artemisia*-Arten das Ketopelenolid isoliert worden ist [8], dessen Konfiguration der von **3** entspricht und die durch Röntgenstrukturanalyse gesichert ist [9]. Sowohl **1** als auch **4** zeigen im kurzweligen Bereich einen positiven Cotton-Effekt und bei ca 195 nm ebenfalls einen positiven, während für Ketopelenolid A ein negativer Cotton-Effekt bei 196 nm beobachtet wird. Da jedoch **1** und **3** jeweils ein zusätzliches chirales Zentrum besitzen, lassen sich hieraus nicht ohne weiteres Schlußfolgerungen ableiten. Wir möchten **1** Argentiolid A und **3** Argentiolid B nennen.

EXPERIMENTELLES

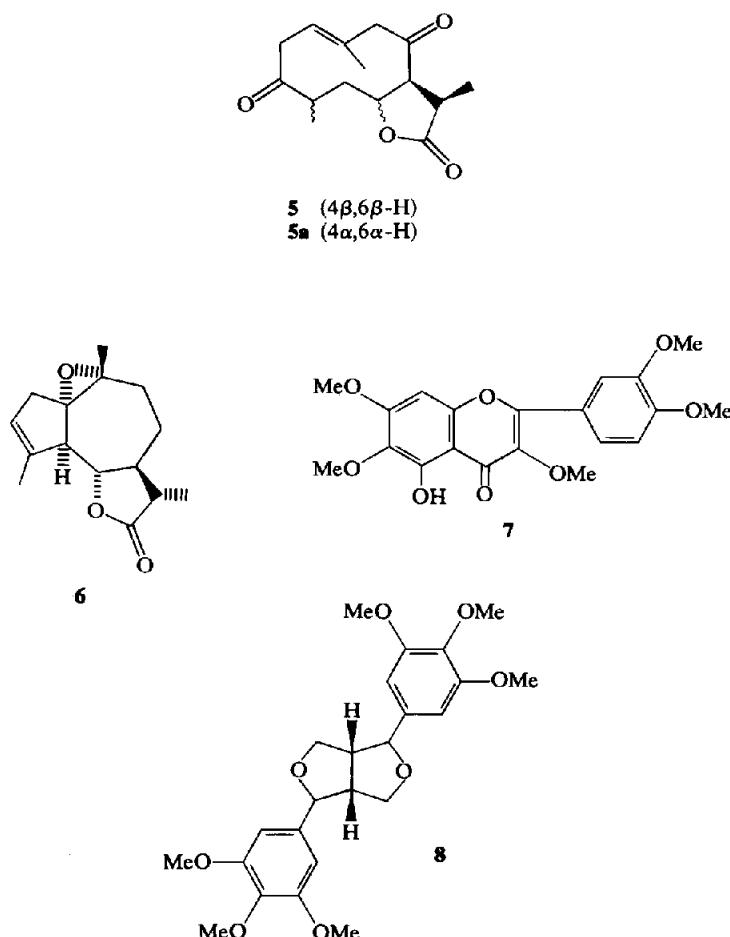
IR: Beckman IR 9 (CHCl_3) bzw. Pye-Unicam SP-1025 (KBr); MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß; CD: Dichrographe Mark III, R. J.; ^1H NMR: Bruker WH 270. 1,8 kg lufttrockene oberirdische Teile (angezogen: Experimental Station of Medical Plants, Assiut University) wurden zerkleinert und 2 d mit CHCl_3 extrahiert und der erhaltene Extrakt an SiO_2 (Akt. St. II) grob getrennt. Mit Benzol eluierte man 7,1 g **6** und 1,9 g Sitosterol, mit Benzol-EtOAc (1:1), 2,8 g **7** und 0,3 g **8** und mit EtOAc- CHCl_3 , 9:1, 180 mg **1** und 330 mg **3**, **6**, **7** und **8** wurden durch ihre Schmp. und ihre spektroskopischen Daten identifiziert.

Argentolid A (1). Farblose Kristalle aus Ether, Schmp. 197–199°. IR cm^{-1} : 3620 (OH), 1770 (γ -Lacton), 1710 (C=O); MS: M^+ m/e 266,152 (22%) ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$); $-\text{H}_2\text{O}$ 248 (4); 248 – Me 233 (3); 248 – CO 220 (5); C_6H_5^+ 43 (100); CD (MeCN): $\epsilon_{294} +4,8$; $\epsilon_{193} +9,2$. 3 mg **1** in 2 ml CHCl_3 rührte man 1 hr mit 15 mg Pyridin-Chlorochromat, Nach Waschen mit verd. H_2SO_4 reinigte man durch DC (Ether-Petrol, 3:1). Man erhielt 1.5 mg **2**, farblose Kristalle aus Ether, Schmp. 192°; IR cm^{-1} : 1785 (Lacton), 1720 (C=O); $^1\text{H NMR}$ s. Tabelle 1; MS: M^+ m/e 264, 136 (12%) ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$); $-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$ 195 (100).

Argentiorib B (3). Farblose Kristalle aus Ether, Schmp. 177°; IR cm⁻¹: 1770 (γ-Lacton), 1740 (OAc), 1700 (C=O); MS: M⁺ m/e 308,162 (5%) (C₁₃H₂₄O₅). 6 mg 3 in 1 ml MeOH versetzte man mit 50 mg KOH in 0,2 ml H₂O. Nach 5 min goß man in verd. H₂SO₄, nahm in Ether auf und kristallisierte aus Ether, Schmp. 183° (4). ¹H NMR s. Tabelle 1. MS: M⁺ m/e 266,152 (18%) (C₁₃H₂₂O₄); -H₂O 248 (20); 248 - Me 233 (12); C₃H₅⁺ 41 (100). CD (MeCN): $\epsilon_{318} + 0,92$; $\epsilon_{307} + 1,3$; $\epsilon_{297} + 1,0$; $\epsilon_{192} + 16,6$. 3 mg 4 in 1 ml CHCl₃ rührte man 1 hr mit 20 mg Pyridin-chlorochromat. Nach DC (Ether) erhielt man 1 mg 5, ¹H NMR s. Tabelle 1. MS: M⁺ m/e 264,136 (3%) (C₁₃H₂₀O₄); -C₄H₈O 195 (25); 195 - C₄H₈ 139 (77); C₄H₅O⁺ 69 (100).



3 R = Ac(4 β ,6 β -H)
 3a (4 α ,6 α -H)
 4 R = H(4 β ,6 β -H)
 4a (4 α ,6 α -H)



Danksagung—Wir danken Prof. Dr. M. M. El-Olemy für NMR-Spektren und Dr. A. F. Halim für wertvolle Diskussionen.

LITERATUR

- Bohlmann, F., Burkhardt, T. und Zdero, C. (1973) *Naturally Occurring Acetylenes*. Academic Press, London und New York.
- Mazur, Y. und Meisels, A. (1956) *Chem. Ind.* 492.
- Sorm, F. und Herout, V. (1955) *Chem. Ind.* 569.
- Herz, W. (1961) *J. Org. Chem.* **26**, 3014.
- Atal, C. K. und Dhar, K. L. (1967) *J. Chem. Soc.* 2228.
- Lindsay, H. B., Cambie, R. C. und Couch, R. A. F. (1968) *J. Chem. Soc.* 3042.
- Dickey, E. E. (1958) *J. Org. Chem.* **23**, 179.
- Suchy, M., Samek, Z., Herout, V., Bates, R. B., Snatzke, G. und Sorm, F. (1967) *Collect. Czech. Chem. Commun.* **32**, 3917.
- Bates, R. B., Cheer, C. J. und Sneath, T. C. (1970) *J. Org. Chem.* **35**, 3960.