

## 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)

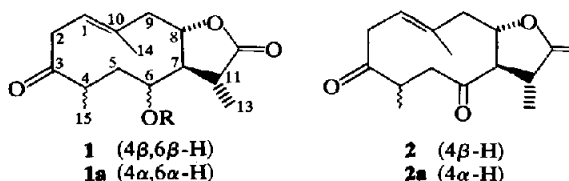
**Key Word Index**—*Artemisia argentea*; Compositae; new germacranolides; 6,12- and 8,12-sesquiterpene lactones.

**Abstract**—The aerial parts of *Artemisia argentea* afforded, in addition to known compounds (arborescin, artemetin, sitosterol and liriorelinol-B-dimethyl ether), two new germacranolides, closely related to ketopelenolide, also isolated from an *Artemisia* species. The structures were elucidated by intensive  $^1\text{H}$  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 Liriorelinol-B-dimethylether (8) [5–7] sowie zwei Sesquiterpenlactone. Das polarere besitzt die Summenformel  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ , 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  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, daß es sich um das Lacton **1** oder **1a** handelt (s. Tabelle 1). Insbesondere Doppelresonanz-Experimente auch unter Zusatz von  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  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 8 $\beta$ -H handelt. Entsprechend zeigt die Einstrahlung auf dieses Signal, daß es sich bei zwei Doppeldubletts bei 2,86 und 2,16 um 9 $\alpha$ - und 9 $\beta$ -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  $\text{ca } 90^\circ$  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  $\alpha$ -ständiger OH-Gruppe die 4-Methylgruppe ebenfalls  $\alpha$ -ständig angeordnet sein muß. Bei  $\beta$ -ständiger OH-Gruppe muß entsprechend auch die 4-Methylgruppe  $\beta$ -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  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum (s. Tabelle 1) läßt vermuten, daß ein Lacton vorliegt, dessen Gerüst dem von **1** entspricht. Einige Signal-lagen 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.  $^1\text{H}$  NMR-Daten von 1–5 (270 MHz, TMS als innerer Standard)\*

	1 ( $\text{CDCl}_3$ )	$\Delta^\dagger$	2 ( $\text{CDCl}_3$ , 57°)	3 ( $\text{CDCl}_3$ )	$\Delta^\dagger$	$\text{C}_6\text{D}_6$	4 ( $\text{CDCl}_3$ )	Aceton- $\text{CDCl}_3$	5 ( $\text{CDCl}_3$ )
1-H	<i>td</i> 5,62	0,20	<i>t(br)</i> 5,64	<i>td</i> 5,52	0,21	<i>t(br)</i> 4,82	<i>t(br)</i> 5,48	<i>t(br)</i> 5,66	<i>t(br)</i> 5,71
2-H	} <i>d(br)</i> 3,13	0,36	} <i>d(br)</i> 3,07	<i>dd</i> 3,27	0,26	} <i>d(br)</i> 2,76	<i>dd</i> 3,28	<i>dd</i> 3,31	<i>d(br)</i> 3,20
2'-H				<i>dd(br)</i> 3,13	0,27		<i>dd(br)</i> 3,11	<i>dd(br)</i> 3,14	
4-H	<i>ddq</i> 2,90	0,28	<i>ddq</i> 3,22	<i>ddq</i> 2,71	0,29	<i>m</i> 2,45	<i>ddq</i> 2,71	<i>ddq</i> 2,75	<i>ddq</i> 2,28
5-H	<i>ddd</i> 1,63	0,29	<i>dd</i> 2,58	<i>dd(br)</i> 2,32	0,28	<i>dd(br)</i> 1,67	<i>dd(br)</i> 2,35	<i>dd(br)</i> 2,40	<i>ddd</i> 1,77
5'-H	<i>ddd</i> 1,80	0,43	<i>dd</i> 2,67	<i>ddd</i> 1,76	0,32	<i>m</i> 1,32	<i>m</i> 1,81	<i>ddd</i> 1,72	<i>ddd</i> 1,96
6-H	<i>ddd</i> 3,08	0,55	—	<i>m</i> 3,86	0,41	<i>t(br)</i> 3,52	<i>m</i> 3,77	<i>m</i> 3,88	<i>ddd</i> 4,15
7 $\alpha$ -H	<i>dd(br)</i> 2,15	0,38	<i>dd</i> 2,98	<i>ddd</i> 2,04	0,37	<i>ddd</i> 1,54	<i>m</i> 1,81	<i>ddd</i> 1,97	<i>m</i> 3,01
8 $\beta$ -H	<i>ddd</i> 4,29	0,32	<i>ddd</i> 4,81	<i>ddd</i> 4,99	0,64	<i>ddd</i> 4,73	<i>ddd</i> 3,80	<i>ddd</i> 3,94	—
9 $\alpha$ -H	<i>dd</i> 2,19	0,21	<i>dd</i> 2,16	<i>dd</i> 2,30	0,37	<i>dd</i> 1,86	<i>dd</i> 2,33	<i>dd</i> 2,49	<i>d(br)</i> 3,28
9 $\beta$ -H	<i>dd(br)</i> 2,94	0,15	<i>dd(br)</i> 2,86	<i>dd(br)</i> 2,65	0,33	<i>dd(br)</i> 2,38	<i>dd(br)</i> 2,63	<i>dd(br)</i> 2,76	<i>d(br)</i> 3,18
11-H	<i>dq</i> 3,18	0,55	<i>dq</i> 2,60	<i>dq</i> 2,42	0,63	<i>dq</i> 2,17	<i>dq</i> 2,82	<i>dq</i> 3,01	<i>m</i> 3,01
13-H	<i>d</i> 1,34	0,34	<i>d</i> 1,36	<i>d</i> 1,33	0,36	<i>d</i> 1,23	<i>d</i> 1,36	<i>d</i> 1,51	<i>d</i> 1,28
14-H	<i>s(br)</i> 1,68	0,15	<i>s(br)</i> 1,50	<i>s(br)</i> 1,78	0,15	<i>s(br)</i> 1,45	<i>s(br)</i> 1,74	<i>s(br)</i> 1,80	<i>s(br)</i> 1,78
15-H	<i>d</i> 1,11	0,19	<i>d</i> 1,19	<i>d</i> 1,16	0,18	<i>d</i> 0,77	<i>d</i> 1,17	<i>d</i> 1,19	<i>d</i> 1,09
OH	<i>d</i> 1,97	0,61	—	—	—	—	—	—	—
OAc	—	—	—	<i>s</i> 1,08	0,32	<i>s</i> 1,59	—	—	—

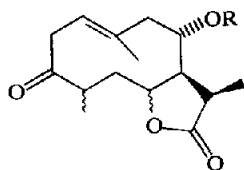
$J(\text{Hz})$ : 1, 2 = 8,5; 1, 14 ~ 1; 4, 5 = 4; 4, 5' = 12; 4, 15 = 7; 5, 5' = 12,5; 5, 6 = 12,5; 5', 6 = 2,5; 6, OH = 4; 7 $\alpha$ , 8 $\beta$  = 10; 7 $\alpha$ , 11 = 11; 8 $\beta$ , 9 $\alpha$  = 9; 8 $\beta$ , 9 $\beta$  = 5; 9 $\alpha$ , 9 $\beta$  = 11,5; 11, 13 = 7; bei 2: 4, 5 = 4; 4, 5' = 10; 5, 5' = 13; 7 $\alpha$ , 11 = 11,5; 8 $\beta$ , 9 $\alpha$  = 11,5; 8 $\beta$ , 9 $\beta$  = 5; bei 3/4: 2 $\alpha$ , 2 $\beta$  = 13,5; 4, 5 = 4; 4, 5' = 11; 5, 5' = 15; 5, 6 = 7; 6, 7 $\alpha$  = 5; 7 $\alpha$ , 8 $\beta$  = 10; 7 $\alpha$ , 11 = 5; 8 $\beta$ , 9 $\alpha$  = 10; 8 $\beta$ , 9 $\beta$  = 3,5; 9 $\alpha$ , 9 $\beta$  = 12; bei 5: 4, 5 = 2; 4, 5' = 8,5; 5, 6 = 6,5; 5', 6 = 3,5; 6, 7 = 7; 9 $\alpha$ , 9 $\beta$  = 12.

\* Alle Zuordnungen wurden durch Doppelresonanz-Experimente überprüft.

†  $\Delta$ -Werte nach Zusatz von  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ .

deutlich verschieden ist. Chromsäure/Pyridin-Oxydation führt in mäßiger Ausbeute zu einem Diketone. Eine eingehende Analyse der  $^1\text{H}$  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 Dubletts bei deutlich tieferen Feldern.

Die kleinere Kopplung  $J_{7,11}$  macht wahrscheinlich, daß jetzt die 11-Methylgruppe  $\beta$ -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 wahrscheinlich 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 kurzwelligen 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 Schlusfolgerungen ableiten. Wir möchten 1 Argentiolid A und 3 Argentiolid B nennen.



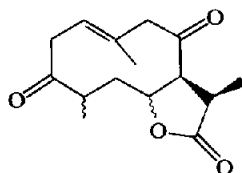
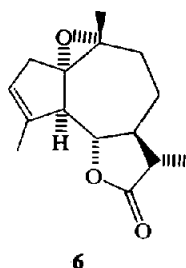
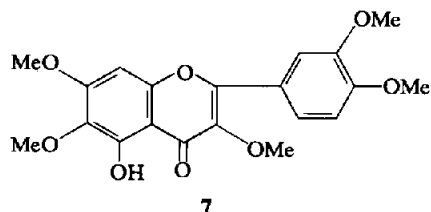
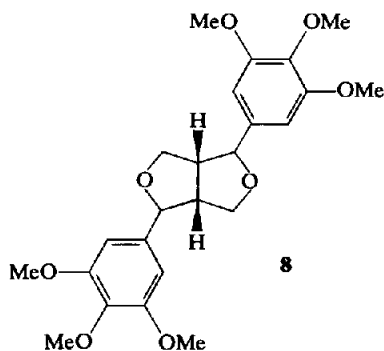
3 R = Ac(4 $\beta$ ,6 $\beta$ -H)  
 3a (4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -H)  
 4 R = H(4 $\beta$ ,6 $\beta$ -H)  
 4a (4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -H)

## EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9 ( $\text{CHCl}_3$ ) bzw. Pye-Unicam SP-1025 (KBr); MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß; CD: Dichrographie Mark III, R. J.;  $^1\text{H}$  NMR: Bruker WH 270. 1,8 kg lufttrockene oberirdische Teile (angezogen: Experimental Station of Medical Plants, Assiut University) wurden zerkleinert und 2 d mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert und der erhaltene Extrakt an  $\text{SiO}_2$  (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- $\text{CHCl}_3$ , 9:1, 180 mg 1 und 330 mg 3. 6, 7 und 8 wurden durch ihre Schmp. und ihre spektroskopischen Daten identifiziert.

Argentiolid A (1). Farblose Kristalle aus Ether, Schmp. 197–199°. IR  $\text{cm}^{-1}$ : 3620 (OH), 1770 ( $\gamma$ -Lacton), 1710 ( $\text{C}=\text{O}$ ); MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  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);  $\text{C}_3\text{H}_5^+$  43 (100); CD (MeCN):  $\epsilon_{294}+4,8$ ;  $\epsilon_{193}+9,2$ . 3 mg 1 in 2 ml  $\text{CHCl}_3$  rührte man 1 hr mit 15 mg Pyridin-Chlorochromat, Nach Waschen mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  reinigte man durch DC (Ether-Petrol, 3:1). Man erhielt 1,5 mg 2, farblose Kristalle aus Ether, Schmp. 192°; IR  $\text{cm}^{-1}$ : 1785 (Lacton), 1720 ( $\text{C}=\text{O}$ );  $^1\text{H}$  NMR s. Tabelle 1; MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  264, 136 (12%) ( $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ );  $-\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$  195 (100).

Argentiolid B (3). Farblose Kristalle aus Ether, Schmp. 177°; IR  $\text{cm}^{-1}$ : 1770 ( $\gamma$ -Lacton), 1740 (OAc), 1700 ( $\text{C}=\text{O}$ ); MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  308,162 (5%) ( $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$ ). 6 mg 3 in 1 ml MeOH versetzte man mit 50 mg KOH in 0,2 ml  $\text{H}_2\text{O}$ . Nach 5 min goß man in verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , nahm in Ether auf und kristallisierte aus Ether, Schmp. 183° (4).  $^1\text{H}$  NMR s. Tabelle 1. MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  266,152 (18%) ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ );  $-\text{H}_2\text{O}$  248 (20); 248–Me 233 (12);  $\text{C}_3\text{H}_5^+$  41 (100). CD (MeCN):  $\epsilon_{318}+0,92$ ;  $\epsilon_{307}+1,3$ ;  $\epsilon_{297}+1,0$ ;  $\epsilon_{193}+16,6$ . 3 mg 4 in 1 ml  $\text{CHCl}_3$  rührte man 1 hr mit 20 mg Pyridin-chlorochromat. Nach DC (Ether) erhielt man 1 mg 5,  $^1\text{H}$  NMR s. Tabelle 1. MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  264,136 (3%) ( $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ );  $-\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$  195 (25); 195– $\text{C}_4\text{H}_8$  139 (77);  $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$  69 (100).

**5** (4 $\beta$ ,6 $\beta$ -H)**5a** (4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -H)**6****7****8**

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

#### LITERATUR

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