

EIN NEUES SESQUITERPENKETON AUS ARNICA-ARTEN

REINHARD SCHMITZ, AUGUST WILHELM FRAHM* und HORST KATING†

Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Bonn, Nußallee 6, D-5300 Bonn 1, West Germany; *Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1, West Germany

(Revised received 9 November 1979)

Key Word Index—*Arnica chamissonis*; *A. longifolia*; *A. mollis*; *A. parryi*; *A. amplexicaulis*; Asteraceae; new sesquiterpene ketone.

Abstract—From the essential oil of the rhizomes and roots of five *Arnica* species a new sesquiterpene ketone with an unusual carbon skeleton has been isolated, its structure being elucidated by chemical and detailed spectroscopic investigation.

Die ätherischen Öle der unterirdischen Organe von *Arnica chamissonis* Less. enthalten ein Sesquiterpenketon, das als tricyclisch und einfach ungesättigt erkannt, aber nicht weiter identifiziert worden ist [1]. Es ist von uns auch in den ätherischen Ölen der unterirdischen Organe von *A. mollis* Hooker, *A. parryi* A. Gray, *A. longifolia* Eat., *A. amplexicaulis* Nutt. (ca 34, 20, 16 bzw. 3% Anteil am ätherischen Öl bei einem Gesamtölgehalt der getrockneten unterirdischen Organe von 2,68, 1,15, 2,05 bzw. 1,46%) und im ätherischen Öl der Blüten von *A. parryi* (ca 5%; Gesamtölgehalt 0,18%) mittels gaschromatographisch-massenspektrometrischer Analyse nachgewiesen und in seiner Struktur durch eingehende spektroskopische und chemische Untersuchungen aufgeklärt worden. In den ätherischen Ölen der unterirdischen Organe von *A. montana* L. und *A. sachalinensis* (Regl.) A. Gray konnte die Verbindung nicht nachgewiesen werden.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Aus dem ätherischen Öl der Rhizome und Wurzeln von *A. parryi* haben wir nach dem bereits beschriebenen Trennungsgang [1] eine Carbonylverbindungen und Phenolether enthaltende Fraktion gewonnen und hieraus als Hauptsubstanz die Verbindung **5a** säulenchromatographisch isoliert.

Das UV-Spektrum weist ein Maximum bei 307 nm auf ($\epsilon = 340$); das IR-Spektrum zeigt eine starke Carbonylbande bei 1735 cm^{-1} , wie sie für Cyclopentanonderivate typisch ist. Die Banden bei 3018 , 1668 und 847 cm^{-1} lassen auf eine trisubstituierte Doppelbindung schließen. Das Vorhandensein nur einer $C=C$ -Doppelbindung konnte durch katalytische Hydrierung über PtO_2 in Eisessig nachgewiesen werden. Auf Grund der IR- und UV-

Spektren lässt sich zeigen, daß die Carbonylgruppe und die Doppelbindung nicht konjugiert sind. Massenspektroskopisch ermittelt man die Summenformel $C_{15}H_{22}O$, für die fünf Doppelbindungsäquivalente berechnet werden. Den Hauptfragmentierungsprozeß stellt die Abspaltung eines C_4H_8O -Bruchstückes dar ($M^+ - 69 = m/e 149$). Hierbei kann es sich um das Ion $\overset{\ddot{\sigma}}{O}=\overset{\ddot{\sigma}}{C}-CH=CH-Me$ handeln, das bei cyclischen Ketonen, die in β -Stellung eine Methylgruppe besitzen, angetroffen wird [3]. In geringerem Maße erfolgt die Abspaltung einer Methylgruppe, wodurch das Fragment der Masse $m/e 203$ entsteht ($M^+ - 15 = m/e 203$). Auffallend ist ferner das Auftreten von Bruchstücken, bei denen eine Differenz der Masse m/e 14 vorliegt ($m/e 27$, 41 , 55 , 69 ; $m/e 91$, 105 , 119 , 133 ; $m/e 161$, 175 , 189 , 203). Diese Massenzahlen sind typisch für Cycloalkane [4]. Nach den 1H NMR-Daten (s. Tabelle 1) besitzt die Verbindung vier Methylgruppen, von denen zwei an quartären Kohlenstoffatomen sitzen. Des Weiteren erkennt man die Signalgruppen von drei einzelnen aliphatischen und eines olefinischen Protons, das durch long-range-Kopplung zu einem Quartett aufgespalten wird. Die sechs restlichen Protonen bilden nicht aufgelöste Multiplets.

Entkopplungsexperimente zeigen, daß die Methylgruppe, deren Dublettsignal bei $\delta = 1,54$ ppm erscheint, an der Doppelbindung sitzt und nur mit dem olefinischen Proton koppelt. Die beiden weiteren Substituenten der trisubstituierten Doppelbindung müssen folglich quartär sein. —Die Signale bei $\delta = 1,84$ und $2,79$ ppm werden von geminalen Protonen verursacht, die sich in α -Stellung zur Carbonylgruppe des Cyclopentanons befinden (J_{gem} bei Cyclopentanonen in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe: 16–19 Hz [5]). —Dazu in Nachbarschaft und in β -Stellung zur Carbonylgruppe ist eine $\text{C}^1\text{H}^1-\text{Me}$ -Gruppierung angeordnet, deren Resonanzen bei $\delta = 2,25$ und $0,86$ ppm erscheinen. —Als vierten Substituenten trägt das

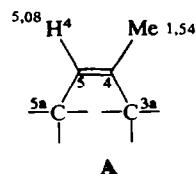
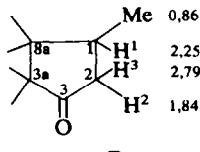
* Herrn Professor Dr. Maximilian Steiner, Bonn, zum 75. Geburtstage gewidmet.

† Die unterirdischen Organe von *A. amplexicaulis* wurden von Roswitha Schmitz bearbeitet [2].

Tabelle 1. 200 MHz-¹H NMR-Daten von **5a** (CDCl₃, TMS als innerer Standard)

Signalgruppe	Protonen	δ (ppm)	Multiplizität	J (Hz)
1	1-Me	0,86	dd	7,0; 0,6
2	3a-Me	1,11	s	—
3	5a-Me	1,18	s	—
4	4-Me	1,54	d	1,4
5	H ²	1,84	dd	-16,4; 0,5
6	H ¹	2,25	ddq	7,3; 7,0; 0,5
7	H ³	2,79	ddd	-16,4; 7,3; 0,6
8	H ⁴	5,08	q	1,4
9	6×H	1,02– 1,76	m	

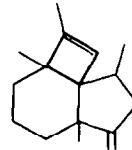
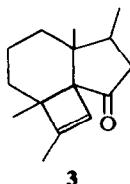
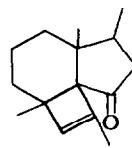
C-1 ein quartäres C-Atom, da das H¹ keine zusätzlichen Aufspaltungen zeigt. Es ergeben sich somit die Partialstrukturen **A** und **B**:

**A****B**

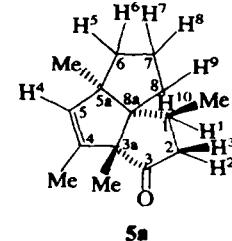
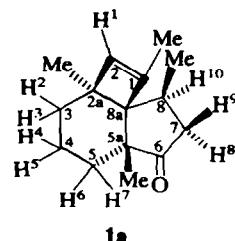
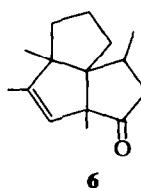
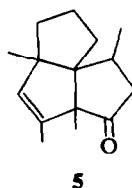
Die aus den protonenbreitbandentkoppelten und offresonance-entkoppelten ¹³C NMR-Spektren entnommenen Daten sind in Tabelle 2 aufgeführt. Im Bereich der *sp*²-hybridisierten Kohlenstoffresonanzen sind drei Signale vorhanden, von denen das Signal bei ca 219 ppm das einer Carbonylgruppe ist, die auf Grund der großen Tieffeldverschiebung einem Cyclopentanon zugeordnet wird. Das Dublett bei ca 137 ppm und das Singulett bei ca 139 ppm bestätigen die Existenz einer trisubstituierten Doppelbindung. Im Bereich der *sp*³-hybridisierten Kohlenstoffresonanzen erscheinen zwölf Signale, von denen drei bei ca 65, 62 und 58 ppm geringere Intensität besitzen. Bei ihnen handelt es sich um die Signale von quartären C-Atomen. Die restlichen neun Signale der primären,

sekundären und tertiären Kohlenstoffatome besitzen starke Intensität. Ihnen sind auf Grund der 1-Bindungsmultiplizitäten vier Me-Gruppen, vier CH₂-Gruppen und eine CH-Gruppe zuzuordnen.

Durch selektive Protonenentkopplungsversuche konnte eine Reihe weiterer Zuordnungen vorgenommen werden: Die Resonanz des C-2 im Cyclopentanon erscheint im ¹³C NMR-Spektrum bei ca 45 ppm. Eine genaue Betrachtung des gekoppelten Spektrums zeigt, daß hier als 1-Bindungsmultiplizität ein 'Doppeldoublett' vorliegt, das als X-Teil eines ABX-Teilspektrums anzusehen ist [6]. —Das Signal bei ca 33 ppm gehört zum C-1 des Cyclopentanons. —Die Methylgruppe mit dem Signal bei ca 19 ppm sitzt an C-1. —Das Signal bei ca 12 ppm gehört zu der Methylgruppe an C-4 der Doppelbindung. —Die verbleibenden drei CH₂-Gruppen stellen eine Trimethylengruppierung dar, da das Triplet einer der Methylengruppen nur zwischen zwei Methylengruppen bei so relativ hohem Feld (ca 24 ppm) beobachtet wird. Bei einer Dimethylengruppierung wäre ein weiteres Signal für eine CH₂-Gruppe bei ca 41 ppm zu erwarten. Gegen das Vorliegen einer isolierten CH₂-Gruppe (und einer Dimethylengruppierung) bzw. von drei isolierten CH₂-Gruppen spricht auch das Fehlen von einem bzw. von drei AB-Systemen im ¹H NMR-Spektrum. Die Trimethylengruppierung kann Teil eines Cyclohexan- oder Cyclopentanringes im tricyclischen Sesquiterpenketon sein. Zusammen mit zwei Methylgruppen an quartären Kohlenstoffatomen führen die ermittelten Teilstrukturen zu sechs möglichen Strukturformeln **1–6** mit jeweils acht Stereoisomeren:

**1****2****3****4**Tabelle 2. 22,6 MHz-¹³C NMR-Daten von **5a** (CDCl₃, TMS als innerer Standard)

δ (ppm)	1-Bindungs-Multiplizität	Molekülgruppe	C-Atom
219,292	s	>C=O	3
138,599	s	>C=	5
136,560	d	=CH—	4
64,671	s	>C<	8a
62,340	s	<C\	3a
57,744	s	<C/\	5a
45,023	dd	—CH ₂ —	2
42,563	t	—CH ₂ —	6
35,378	t	—CH ₂ —	8
33,112	d	>CH—	1
23,758	t	—CH ₂ —	7
22,236	q	—Me	C-5a
18,999	q	—Me	C-1
16,604	q	—Me	C-3a
12,105	q	—Me	C-4



Zum Ausschluß der nicht zutreffenden Isomeren wurden ^1H NMR-Spektren unter Zusatz von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ aufgenommen [7, 8]. Die relativen Verschiebungswerte (LISⁱ) für die Protonen bzw. die Protonengruppen sind in Tabelle 3 in abnehmender Stärke aufgeführt:

Die stärkste relative Verschiebung wird für das Proton H³ gefunden. Es folgen das Proton H² und die C-3a-Methylgruppe. Erheblich sind ebenfalls die LIS-Werte des Protons H¹⁰ und der an der Doppelbindung befindlichen C-4-Methylgruppe, während die restlichen Protonen weniger stark paramagnetisch beeinflußt werden.

Diese Ergebnisse lassen sich widerspruchsfrei nur mit den Strukturen 1 und 5 in Einklang bringen, während die alternativen strukturisomeren Vorschläge

Das Massenspektrum unterscheidet sich von [9] durch das Fehlen des m/e Peak 176 (17). Stattdessen wird ein —Et m/e Peak 175 (6) gefunden. Dieser Fragmentierungsunterschied ist vermutlich auf unterschiedliche Aufnahmebedingungen zurückzuführen. ^1H und ^{13}C NMR sind identisch. Gegenüber [9] werden auf Grund von selektiven Entkopplungen und Vergleich zum Keton unterschiedliche Zuordnungen in ^{13}C NMR-Spektren in folgenden Punkten getroffen:

δ (ppm)	C-Atom*
12,83	—Me (C-13)
17,13	—Me (C-15)
23,59	C-2
31,88	C-1

*Bezifferung s. [9].

Das IR-Spektrum stimmt mit [9] überein. Die spezifische Drehung wird zu $[\alpha]_D^{23} = -75,1^\circ$ ($c = 0,9$; CHCl_3) bestimmt. Die gegenüber [9] um 10° geringere Drehung wird auf partielle Racemisierung während der Reduktion zurückgeführt.

Damit ist für das Sesquiterpenketon die Struktur 5 mit der relativen Konfiguration 5a nachgewiesen. Die Aufklärung der absoluten Konfiguration steht noch aus. Bei der aufgeklärten Verbindung handelt es sich um (+)-(1 α , 3 α , 5a β , 8aR*)-1,3a,4,5a-Tetramethyl-1,2,3,3a,5a,6,7,8-octahydro-cyclopenta [c] pentalen-3-on, für das die Bezeichnung 'Arnicenon' vorgeschlagen wird.

Die gaschromatographische Untersuchung des isolierten Sesquiterpenketons hatte ergeben, daß die Verbindung zu ca 4% mit einer Substanz von geringfügig niedrigerer Retentionszeit verunreinigt war. Wie die Inspektion der olefinischen Region des 200 MHz ^1H NMR-Spektrums des isolierten Sesquiterpenketons zeigte, könnte es sich bei dieser Verbindung um ein Isomeres handeln, bei dem das Signal des olefinischen Protons um ca 0,2 ppm hochfeldverschoben ist. Die Untersuchungen zur Ermittlung der Konstitution dieses Sesquiterpenketons werden fortgesetzt.

EXPERIMENTELLES

UV: EtOH; IR: KBr; ^{13}C NMR: Bruker WH 90 Multikernspektrometer; MS: Varian MAT 111; optische Drehung: Zeiss Kreispolarimeter $0,01^\circ$; Schmelzpunkt: Leitz Mikroskopheiztisch 350.

Aus der Fraktion der Carbonylverbindungen und Phenoether [1] des ätherischen Öles der unterirdischen Organe von *A. parryi* wurde durch SC (Kieselgel 60) mit Benzol-Petrol-Gemischen im Verhältnis 1:5, 1:2, 1:1 und 2:1 das Sesquiterpenketon 5a abgetrennt. Durch GC-MS-Untersuchungen sowie durch Vergleich der Retentionszeiten

2, 3, 4 und 6 nicht zutreffen. Von den jeweils acht Konfigurationsisomeren der Strukturen 1 und 5 erfüllen wiederum nur die Konfigurationsisomeren 1a und 5a alle spektroskopischen Forderungen.

Reduziert man das Keton nach Clemmensen oder Huang Minlon, so erhält man ein einfaches ungesättigtes, tricyclisches Sesquiterpen mit der Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$, das in seinen Eigenschaften übereinstimmt mit dem von F. Bohlmann (1977) isolierten Berkheyaradulen [9] und dem von L. H. Zahlkow gefundenen Isocomen [10].

wurde es in den ätherischen Ölen der unterirdischen Organe von *A. chamissonis*, *A. longifolia*, *A. mollis* sowie [2] *A. amplexicaulis* und in dem ätherischen Blütenöl von *A. parryi* nachgewiesen.

(+)-(1 α , 3 α , 5 α , 8 α -R*)-1,3a,4,5a-Tetramethyl-1, 2, 3, 3a, 5a, 6, 7, 8-octahydro-cyclopenta[cl]pentalen-3-on ('Arnicenon') (**5a**): farblose Substanz mit süßlichem, kampherähnlichem Geruch; F_p : 80–85°; F_p des 2,4-Dinitrophenylhydrazons: 192°; $[\alpha]_D^{20} +614^\circ$ ($c = 0,1$; Benzol); λ_{max} nm: 307 ($\epsilon = 340$); IR cm $^{-1}$: C=O 1735; C=C 3018, 1668, 847; M $^+$ m/e 218, 1670 (24%) (ber. für C₁₅H₂₂O 218, 1670); -Me 203 (6); -C₄H₅O 149,1331 (100) (ber. M $^+$ -C₄H₅O 149,1332).

Danksagung—Herrn Dr. G. Schaden, Fachbereich für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg, danken wir für die Aufnahme der Massenspektren, Herrn Dr. Wirthlin, Fa. Varian, Zug, Schweiz, für die Anfertigung von 200-MHz-¹H NMR-Spektren und den Hinweis auf Signale im olefinischen Bereich, die möglicherweise einem isomeren Keton zuzuordnen sind. Herrn Prof. Dr. F. Bohlmann, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin, danken wir besonders für die Überlassung des IR- und Massenspektrums von Berkheyadulen.

REFERENCES

1. Kating, H., Rinn, W. und Seidel, F. (1971) Abhandlungen der Marburger Gelehrten Gesellschaft Nr. 4.
2. Schmitz, Roswitha, Dissertation, Universität Bonn (in Vorbereitung).
3. Budzikiewicz, H., Djerassi, C. und Williams, D. H. (1967) *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, S. 143–154. Holden-Day, San Francisco.
4. Benz, W. (1969) *Massenspektrometrie organischer Verbindungen*, S. 163. Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a. M.
5. Frahm, A. W., unveröffentlichte Versuche an Cyclopentanonecarbonsäuren.
6. Körfer, I., Dissertation, Universität Bonn (in Vorbereitung).
7. Kelsey, D. R. (1972) *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1764.
8. Wassermeyer, H., Dissertation, Universität Bonn (in Vorbereitung).
9. Bohlmann, F., Van, N. L. und Pickardt, J. (1977) *Chem. Ber.* **110**, 3777.
10. Zalkow, L. H., Harris, R. N., III, Van Derveer, D. und Bertrand, J. A. (1977) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 456.