

Pyrrolizidine Alkaloide in *Petasites fragrans*

H. Wiedenfeld, Th. Bourauel, Erhard Roeder*

Pharmazeutisches Institut der Universität, An der Immenburg 4, D-53121 Bonn, Germany

Summary: Three pyrrolizidine alkaloids, senkirkine, petasinine and 7-angeloylretronecine or an isomer have been isolated from *Petasites fragrans*. Their structures were elucidated by spectroscopic methods.

Keywords: *Petasites fragrans*, pyrrolizidine alkaloids, senkirkine, petasinine, 7-angeloylretronecine or isomer.

Einleitung

Petasites fragrans (Vill.) C. Presl., auch Vanille-Pestwurz genannt, ist heimisch in Tripolitanien. Eingebürgert ist sie in Österreich, in Südtirol bei Meran und Bozen, in der Schweiz im Tessin bei Locarno, Castagnola, Lugano, Genf und Solothurn. Kultiviert wird sie im südlichen und westlichen Europa, vornehmlich Südfrankreich. Die Pflanze entwickelt, wie bei der Gattung *Petasites* üblich, im Frühjahr zuerst die Blütenstände. Neben den zahlreichen randständigen weiblichen Blüten mit schief abgesetzter Krone weist die Pflanze wenige mittelständige Scheinzwitterblüten mit röhrig glockiger 5-zähliger Krone auf. Die in der Regel höchstens 10-köpfigen Blütenköpfchen sind auf der Unterseite mit laubigen Schuppenblättern besetzt, die intensiv nach Vanille duften. Der Blütenboden ist nackt, die Früchte sind prismatisch gestaltet und glatt. Der Pappus besteht aus langen, seidig glänzenden Haaren. Die ca. zwei Monate später wachsenden Laubblätter sind fast kreisrund, gezähnt, und beiderseits grün [1].

Petasites fragrans enthält Sesquiterpene vom Eremophilantyp: Petasol, Isopetasol, S-Petasin, Neo-S-Petasin, die Angeloyl-ester Petasin, Isopetasin, weiterhin Neopetasolangelat, Kaffeesäuremethylester und Phytosterole [2]. Den Petasin-Derivaten werden spasmolytische und cytotoxische-Eigenschaften zugeschrieben [3-5].

Über das Vorkommen von Pyrrolizidin Alkaloiden (PA) war bislang nichts bekannt, obwohl die Gattung *Petasites*, zur Familie der Asteraceae und hier zur Unterfamilie der Sencioneae gehörend, als PA -haltig gilt.

Um *P. fragrans* für therapeutische Zwecke als eine mögliche Alternative zu *P. officinalis* ins Auge zu fassen, sollte geprüft werden, ob *P. fragrans* Pyrrolizidin Alkaloide enthält, da es sich hierbei um problematische Inhaltsstoffe handelt, die eine mögliche Zulassung von *P. fragrans* als Heilpflanze nicht erlauben. Im Rohextrakt konnten mittels GC zwei Hauptalkaloide sowie in Spuren ein weiteres Alkaloid nachgewiesen werden. Hiervon liessen sich zwei Alkaloide isolieren und mit GC- und NMR-Spektroskopie identifizieren. Es sind dies die PAs Senkirkin (1) und Petasinin (O^2 -Angeloyl-Macronecin) (2). Von Alkaloid 2 werden erstmalig die kompletten MS- und NMR-Daten mitgeteilt.

Nach dem GC-MS-Spektrum handelt es sich bei Alkaloid (3) um 7-Angeloylretronecin oder dessen Isomer.

Pflanzenmaterial

Das Pflanzenmaterial (Blätter) stammt aus verschiedenen Proben von Cap Ferrat, Südfrankreich, gesammelt im Sommer 1993/94. Zerkleinerte Frischdroge (700 g), getrocknetes und grob gepulvertes Material (ca. 625 g) wurden mit MeOH extrahiert und durch flüssig/flüssig Extraktion aufgereinigt.

Mittels GC-MS an Quarzsäulen konnten zwei Alkaloide als Hauptkomponenten, und ein weiteres Alkaloid in Spuren ermittelt werden (Abb. 1).

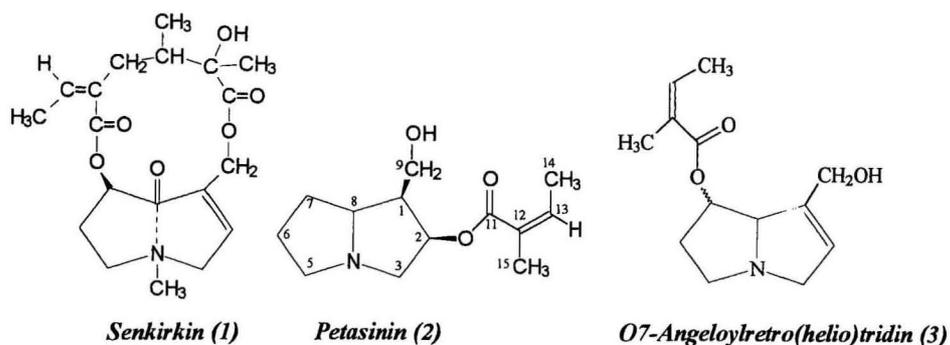


Abb. 1: Pyrrolizidinalkaloide aus *Petasites fragrans*

Zur Isolierung mittels präparativer DC wurden die extrahierten Rohalkaloide mit dem Fließmittelgemisch Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (konz). 85:14:1 auf DC Platten aufgetragen und hieraus die Alkaloide nach [7] abgetrennt.

Alkaloid (1) Ausbeute 14 mg. Fp : 198°. Der Drehwert einer 1% ethanolischen Lösung beträgt $[\alpha]^{20}_D -2^\circ$. Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak M^+ von 365.1830, (calc. 365.1838) dem die Summenformel von $C_{19}H_{27}NO_6$ zugeordnet werden kann.

Sämtliche physikochemischen Daten sind identisch mit denen von Senkirkin [8].

Alkaloid (2) Ausbeute: 6 mg.

Der Drehwert einer 1% ethanolischen Lösung beträgt $[\alpha]^{20}_D +24^\circ$.

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak M^+ von 239.1522, dem die Summenformel von $C_{13}H_{21}NO_3$ zugeordnet werden kann. Das nach dem Hauptpeak 83 intensivste Fragment (m/z 140) entsteht nach der Säureabspaltung. Das abgespaltene Bruchstück $C_5H_8O_2$ deutet auf Angelika-

säure hin. Die weitere Fragmentierung spricht für das Vorliegen eines gesättigten 1,2-Dihydropyrrrolizidinsystems. Das Fragment m/z 83 (100%) spricht für ein 1-Hydroxymethyl-2-hydroxyneecin.

EIMS: m/z (rel. Int.): $[M]^+$ $C_{13}H_{21}NO_3$: 239.1522 (11.88), (calc. 239.1521); $C_9H_{14}NO$: 140.1067 (95.08); (calc. 140.1075); $C_8H_{13}NO$: 139.0991 (21.74), (calc. 139.0997); $C_8H_{12}NO$: 138.0912 (7.17), (calc. 139.0919); $C_7H_{10}N$: 108.0809 (94.45), (calc. 108.0813); $C_5H_8O_2$: 100.0531 (13.55), (calc. 100.0524); C_5H_9N : 83.0734 (100.00) (calc. 83.0735); C_5H_6N , 80.0499 (19.99), (calc. 80.0500).

1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.75 (1H, m, $J_{1,9a,1,9b} = 1,2$ Hz, 1-H), 5.43 (1H, t, $J_{2,1} = 3.5$, $J_{2,3a} = 3.5$ Hz, 2-H), 3.65 (1H, dd, $J_{3a,3b} = -13.9$ Hz, $J_{3a,2} = 3.5$ Hz, 3a-H), 3.07 (1H, d, $J_{3b,3a} = -13.9$ Hz, 3b-H), 3.58 (1H, m, 5a-H), 2.86 (1H, m, 5b-H), 2.04 (1H, m, 6a-H), 1.90 (1H, m, 6b-H), 1.91 (m, 7a-H), 1.86 (1H, m, 7b-H), 4.00 (1H, m, 8-H), 3.73 (1H, dd, $J_{9a,9b} = -11.8$ Hz; $J_{9a,1} = 6.3$ Hz), 9a-H), 3.64 (1H, dd, $J_{9b,9a} = -11.8$ Hz; $J_{9b,1} = 9.0$ Hz, 9b-H), 6.21 (1H, qq, $J_{12,13} = 7.4$ Hz; $J_{12,14} = 1.5$ Hz, 13-H), 2.03 (3H, dq, $J_{13,12} = 7.4$ Hz; $J_{13,14} = 1.5$ Hz; 14-H₃), 1.89 (3H, quin, $J_{14,12} = 1.5$ Hz; $J_{14,13} = 1.5$ Hz, 14-H₃)

^{13}C NMR: (100 MHz, $CDCl_3$) δ 47.84* (s, C-1), 66.76* (d, C-2), 58.05 (t, C-3), 56.59 (t, C-5), 26.90 (t, C-6), 29.81 (t, C-7), 75.53* (d, C-8), 65.62 (t, C-9), 167.45 (s, C-10), 126.25 (s, C-12) 141.69* (d, C-13), 20.80* (q, C-14), 16.09* (q, C-15). *negativ im APT Experiment.

Nach den MS- und NMR-Daten handelt es sich um Petasinin, das auch in *Petasites japonicus* vorkommt [9].

Alkaloid (3) Ausbeute: > 0.5 mg . Das GC-MS-Spektrum ergab einen Molekülpeak von M^+ 237, woraus sich die Summenformel $C_{13}H_{19}NO_3$ ergibt. Das Fragmentation m/z 219 deutet durch Wasserabspaltung auf eine freie primäre Alkoholgruppe hin. Die Abspaltung des Säureteils kommt in dem intensitätsstarken Fragmentation m/z 137 zum Ausdruck . Die Fragmentationsreihe m/z , 138, 137, 136, 124, 121, 120, 119, 118, 95, 94, 93 und 80 als Basispeak deuten auf ein an O-7 verestertes Retronecin oder Heliotridin als Grundkörper hin.

EIMS:m/z (rel. Int.):[M]⁺ C₁₃H₁₉NO₃ : 237 (2.73), C₁₃H₁₈NO₂ : 220 (2.08), C₁₃H₁₇NO₂ : 219 (9.09), C₈H₁₂NO : 138 (10.95), C₈H₁₁NO : 137 (58.40), C₈H₁₀NO : 136 (39.05), C₇H₁₀NO : 124 (49.00), C₈H₁₁N : 121 (3.48), C₈H₁₀N : 120 (11.19), C₈H₉N : 119 (7.85), C₈H₈N : 118 (5.34), C₆H₉N : 95 (12.44), C₆H₈N : 94 (47.49), C₆H₇N : 93 (5.83), C₅H₆N : 80 (100.00).

Zusammenfassung

Petasites fragrans enthält neben den phytotherapeutisch interessanten Sesquiterpenen Petasin, Neopetasin und Isopetasin die PAs Senkirkin, Petasinin und 9-Angeloylretronecin (oder Isomer) in einer Gesamtkonzentration von 3-4 · 10⁻³ % (GC). Hiervon ist das Petasinin untoxisch.

Da *Petasites fragrans* leicht anzubauen ist, sollten die phytotherapeutischen Aspekte dieser Pflanze näher untersucht werden. Auf Grund des sehr geringen Gehalts an toxischen PAs könnte die hier untersuchte Species eine Alternative zu *Petasites officinale* sein.

Literatur

- [1] Hegi, G. (1987) Illustrierte Flora von Mitteleuropa, Vol. VI/4, 2. Aufl., 680 und 1369, Verlag Paul Parey, Hamburg.
- [2] Sugama, K., Hayashi, K.; Nakagawa, T.; Mitsuhashi, H.; Yoshida, N. (1983), *Phytochemistry* **22**: 1619
- [3] Aebi, A.; Büchi, J.; Waaler, T., Eichenberger, E.; Schmutz, J.: (1955), *Pharm. Acta Helv.* **30**: 277
- [4] Stoll, A.; Morf, R.; Rheiner, A.; Renz, J. (1956), *Experientia*: **12**: 360
- [5] Bucher, K. (1951), *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **213**: 69
- [6] Jamieson, G.R., Reid, E.H., Turner, B.P. Jamieson, A.T. (1976), *Phytochemistry* **15**: 1713
- [7] Wiedenfeld, H., Roeder, E. (1979), *Phytochemistry* **18**, 1083
- [8] Cheng, D., Roeder, E. (1986), *Planta Med.* **6**: 484
- [9] Yamada, K., Tatematsu, H., Unno, R., Hirata, Y. (1978), *Tetrahedron Lett.* No. 46: 4543