

Ferdinand Bohlmann und Michael Grenz

Natürlich vorkommende Cumarin-Derivate, IV<sup>1)</sup>

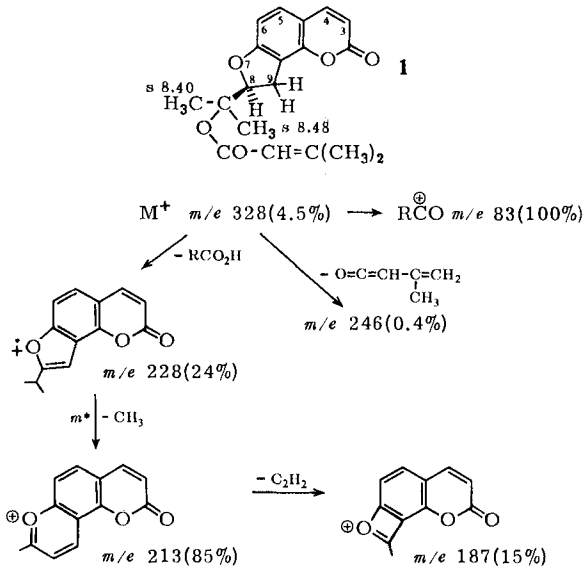
## Über neue Furocumarine aus *Ligusticum pyrenaicum* Koch

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 4. November 1968)

Die Wurzeln von *Ligusticum pyrenaicum* Koch enthalten 5 Furocumarine (1, 2, 3, 6 und 7), von denen bisher nur das Oroselol (7) bekannt war. In allen Fällen handelt es sich um eng miteinander verwandte Ester und Diester, die sich von Dihydrooroselol ableiten.

Im Rahmen unserer Arbeiten über Inhaltsstoffe von Umbelliferen haben wir auch die Wurzeln von *Ligusticum pyrenaicum* untersucht. Es zeigt sich, daß diese Pflanze praktisch keine Acetylenverbindungen enthält, dafür jedoch mehrere relativ schwer trennbare Cumarin-Derivate. Nach mehrfacher Säulen- und Dünnschichtchromatographie erhält man fünf verschiedene Verbindungen, deren Strukturen durch UV-, IR-, NMR- und Massenspektren geklärt werden konnten. Die unpolare Verbindung



<sup>1)</sup> III. Mitteil.: F. Bohlmann, V. S. Bhaskar Rao und M. Grenz, Tetrahedron Letters [London] 1968, 3947.

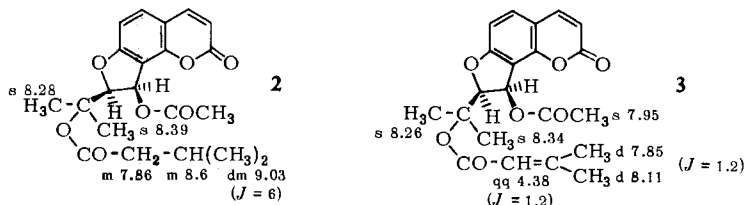
ist nach ihren spektralen Daten zweifellos ein Ester des Dihydrooroseols. Das NMR-Spektrum läßt klar erkennen, daß ein Seneciösäureester vorliegen muß ( $d \tau$  7.91 und 8.15,  $J = 1$  Hz;  $qq$  4.03,  $J = 1$ ). Die übrigen NMR-Signale und das Massenspektrum sind nur vereinbar mit der Struktur **1** (s. Tab. 1 und 2).

Tab. 1. NMR-Signale der Cumarine **1**–**7** in  $\tau$ -Einheiten

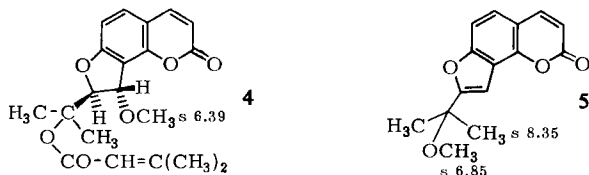
|          | H3*)   | H4*)   | H5**)    | H6**)                          | H <sup>8</sup>          | H <sup>9</sup>          |
|----------|--------|--------|----------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>1</b> | d 3.80 | d 2.36 | d 2.74   | d 3.26                         | d 4.79<br>( $J = 8.7$ ) | d 6.65<br>( $J = 8.7$ ) |
| <b>2</b> | d 3.76 | d 2.37 | d 2.57   | d 3.15                         | d 4.78<br>( $J = 6.5$ ) | d 3.03<br>( $J = 6.5$ ) |
| <b>3</b> | d 3.78 | d 2.35 | d 2.55   | d 3.14                         | d 4.81<br>( $J = 7$ )   | d 2.99<br>( $J = 7$ )   |
| <b>4</b> | d 3.76 | d 2.35 | d 2.62   | d 3.19                         | d 4.74<br>( $J = 3$ )   | d 5.13<br>( $J = 3$ )   |
| <b>5</b> | d 3.63 | d 2.20 | ABq 2.61 |                                | —                       | s 3.00                  |
| <b>6</b> | d 3.76 | d 2.36 | d 2.56   | d 3.14                         | d 4.74<br>( $J = 6.5$ ) | d 3.04<br>( $J = 6.5$ ) |
| <b>7</b> | d 3.68 | d 2.27 | d 2.64   | dd 2.73<br>( $J = 8.5 + 0.5$ ) | —                       | d 3.09<br>( $J = 0.5$ ) |

\*)  $J_{34} = 9.5$  Hz.\*\*)  $J_{56} = 8.5$  Hz.

Die etwas polareren Fraktionen enthalten ein Gemisch zweier Diester, die durch mehrfache Dünnschichtchromatographie trennbar sind. Die NMR-Daten zeigen (s. Tab. 1), daß in beiden Fällen eine Acetatgruppierung vorhanden ist, während in dem einen Diester ein Isovalerat (**2**) und in dem zweiten wiederum ein Seneciösäureester (**3**) vorliegt:



Die spektralen Daten erlauben keine Entscheidung über die Stellung des Acetatrestes. Durch milde Methanolyse erhält man jedoch das Methoxyderivat **4** neben *O*-Methyl-oroseol (**5**)<sup>2)</sup>, wenn man z. B. **3** in Methanol mit 2 Äquivalenten Natrium-methylat umsetzt:

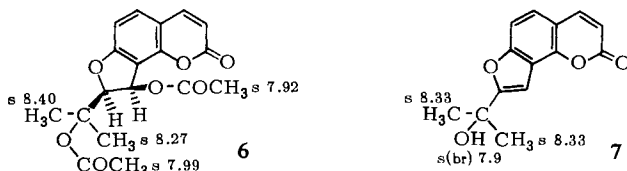


<sup>2)</sup> O. Halpern, P. Waser und H. Schmid, *Helv. chim. Acta* **40**, 758 (1957).

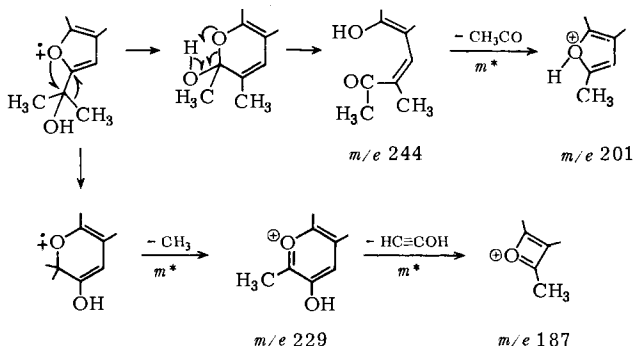
Tab. 2. Hauptfragmente in den Massenspektren von 1-7

| <i>m/e</i> | Bildung                                      | 1    | 2   | 3  | 4  | 5                                | 6    | 7                  |
|------------|--|------|-----|--|--|----------------------------------|------|--------------------|
| 388        | } M <sup>+</sup>                             | —    | 29% | —  | —  | —                                | —    | —                  |
| 386        |  | —    | —   | 10%  | —  | —                                | —    | —                  |
| 358        |  | —    | —   | —  | 3%   | —                                | —    | —                  |
| 346        |  | —    | —   | —  | —  | —                                | —    | 8%                 |
| 328        | M <sup>+</sup>                               | 4.5% | 1%  | —  | —  | —                                | —    | —                  |
| 326        | — CH <sub>3</sub> OH                         | —    | —   | 0.01%<br>(— CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H) | 3%   | —                                | —    | —                  |
| 303        | — RCO  | —    | 2%  | 0.8%   | —  | —                                | —    | —                  |
| 286        | — RCO <sub>2</sub> H                         | —    | 15% | 3%   | —  | —                                | —    | 2%                 |
| 261        | 303 — CH <sub>2</sub> =C=O                   | —    | —   | 1%   | —  | —                                | —    | —                  |
| 258        | M <sup>+</sup>                               | —    | —   | —  | 14%  | 40%                              | —    | —                  |
| 246        | — O=C=CH—C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub> | 0.4% | —   | —  | —  | —                                | —    | —                  |
| 244        | 286 — H <sub>2</sub> C=C=O                   | —    | 78% | 14%  | —  | —                                | 16%  | 35% M <sup>+</sup> |
| 243        | 258 — CH <sub>3</sub>                        | —    | —   | 9%<br>286 (— CH <sub>3</sub> CO)               | 100%   | 100%                             | —    | —                  |
| 229        | 244 — CH <sub>3</sub>                        | —    | 52% | 21%  | —  | —                                | 34%  | 100%               |
| 228        | — RCO <sub>2</sub> H                         | 24%  | —   | —  | —  | —                                | —    | —                  |
| 227        | 244 — OH                                     | —    | 60% | 15%  | 35% (— OCH <sub>3</sub> )<br>258 (— OCH <sub>3</sub> ) | 90% (— OCH <sub>3</sub> )        | 14%  | —                  |
| 213        | 228 — CH <sub>3</sub>                        | 85%  | —   | —  | —  | 18%<br>(— CH <sub>3</sub> CH=OH) | —    | —                  |
| 201        | — CH <sub>3</sub> CO                         | —    | 2%  | 1.2%   | —  | —                                | 3%   | 13%                |
| 187        | 229 — C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O        | 15%  | 35% | 5%   | —  | —                                | 15%  | 14%                |
| 185        | 227 — C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O        | —    | —   | —  | —  | 25%                              | —    | —                  |
| 85         | } RCO <sup>⊕</sup>                           | —    | 67% | —  | —  | —                                | —    | —                  |
| 83         |  | —    | —   | 100%   | 40%  | —                                | —    | —                  |
| 45         | CH <sub>3</sub> CH=OH <sup>⊕</sup>           | —    | —   | —  | —  | —                                | 46%  | —                  |
| 43         | CH <sub>3</sub> CO <sup>⊕</sup>              | —    | —   | 22%  | —  | —                                | 100% | —                  |

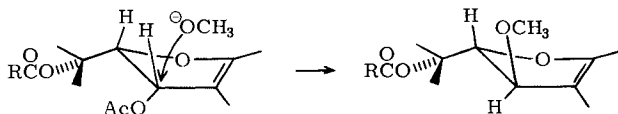
Im Anschluß an **2** und **3** eluiert man eine kleine Menge eines Diacetats, dem auf Grund der spektralen Daten (s. Tab. 1 und 2) nur die Struktur **6** zukommen kann. Die polarste Substanz ist das schon bekannte Oroselol (**7**)<sup>2)</sup>.



Bei den Massenspektren der Furocumarine ist die Abspaltung von  $C_2H_2O$  aus  $m/e$  229 bzw. von  $CH_3CO$  aus  $m/e$  244 bei **7** bemerkenswert. Diese Fragmentierung ist nur möglich, wenn vorher eine Umlagerung erfolgt. Folgendes Schema wäre denkbar:



Die Konfiguration der Diester **2**, **3** und **6** ist wahrscheinlich *cis*, bezogen auf die Stellung der Estergruppe relativ zur Isopropylgruppe, da die Kopplungskonstanten der entsprechenden Wasserstoffe 6–7 Hz betragen, während im Methyläther **4** nur eine Kopplung von 3 Hz zu beobachten ist. Bei **4** ist auf Grund der Darstellung zu erwarten, daß die energetisch stabilere *trans*-Konfiguration entsteht:



Die gleiche Anordnung liegt offenbar auch in den schon bekannten Diestern Athamantin (Di-*O*-isovaleryl-)<sup>2,3)</sup> und Archangelicin (Di-*O*-angeloyl-)<sup>3)</sup> vor. Da die absolute Konfiguration des Dihydrooroselols bekannt ist<sup>4)</sup>, besitzt der Monoester **1** die *8S*-Konfiguration, da er bei der Verseifung (+)-Dihydrooroselol liefert. Bei den Diestern ist allerdings diese Frage nicht klar zu beantworten, da die Drehungen von **3** und **6** sehr unterschiedlich sind.

<sup>3)</sup> B. Eichstedt Nielsen und J. Lemmich, Acta chem. scand. **18**, 932 (1964).

<sup>4)</sup> B. Eichstedt Nielsen und J. Lemmich, Acta chem. scand. **18**, 2111 (1964).

Dem *ERP-Sondervermögen* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die Förderung dieser Arbeit, der *Stiftung Volkswagenwerk* für das zur Verfügung gestellte Massenspektrometer.

## Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren in Äther wurden im Beckman DK 1, die IR-Spektren in  $\text{CCl}_4$  im Beckman IR 9, die NMR-Spektren in  $\text{CCl}_4$  bzw.  $\text{CDCl}_3$  im Varian HA 100 mit TMS als innerem Standard ( $\tau$ -Werte) und die Massenspektren im MS 9 der Firma AEI aufgenommen. Alle Molekül-Ionen sowie die wichtigen Fragmente wurden durch Hochauflösung ihrer Zusammensetzung sichergestellt. Die Drehwerte wurden im Leitz LEP 1 bestimmt. Die Analysen führte man im C,H,N-Analyser aus.

*Isolierung der Inhaltsstoffe aus den Wurzeln von Ligusticum pyrenaicum Koch*: 400 g frisch zerkleinerte Wurzeln extrahierte man zweimal mit Äther/Petroläther (1 : 2) und chromatographierte den erhaltenen Extrakt an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt.-St. II, schwach sauer). Nach Rechromatographie erhielt man mit Petroläther/Äther (3 : 1) 1.15 g **1**, mit Petroläther/Äther (3 : 2) 1.5 g **2** und **3** und mit Äther/Petroläther (1 : 1) 11 mg **6** und 60 mg **7**<sup>2)</sup>. **2** und **3** sowie **6** und **7** trennte man durch mehrfache präparative Dünnschichtchromatographie (DC) ( $\text{SiO}_2$ , HF 254) mit Äther/Petroläther (1 : 2) bzw.  $\text{CCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 : 1) als mobile Phase.

*O-Senecionyl-dihydrooroselol (1)*: Farblose Kristalle aus Petroläther, Schmp. 79°.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  322.5, 259, 248  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 17800, 4900, 4800$ ).

IR: Cumarin 1750, 1725, 1652, 1625/cm.

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{578}{+197} \quad \frac{546}{+235} \quad \frac{436}{+550} \quad \frac{405}{+815} \text{ m}\mu \quad (c = 2.205 \text{ in } \text{CHCl}_3)$$

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (328.4) Ber. C 69.50 H 6.14 Gef. C 69.57 H 6.33

100 mg **1** erwärmte man 1 1/2 Stdn. in 40 ccm Dioxan mit 4 ccm 1 n NaOH. Man erhielt 30 mg *Dihydrooroselol*, Schmp. 163° (Lit.<sup>4)</sup>: 163°).

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{578}{+272} \quad \frac{546}{+324} \quad \frac{436}{+745} \quad \frac{405}{+1085} \text{ m}\mu \quad (c = 1.66 \text{ in } \text{CH}_3\text{OH})$$

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ , extrapoliert +254° (Lit.<sup>4)</sup>: 250°).

*9-Acetoxy-O-isovaleryl-dihydrooroselol (2)*: Farbloses Öl.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  319, 256, 244  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 14000, 3600, 4200$ ).

IR: C=O 1755, 1720/cm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_7$  (388.4) Ber. C 64.94 H 6.23 Gef. C 64.49 H 6.29

*9-Acetoxy-O-senecionyl-dihydrooroselol (3)*: Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 123°.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  318.5, (297), 256, 244  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 14100, 10300, 3600, 4100$ ).

IR: C=O 1755, 1740, 1715; Aromat 1625/cm.

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{578}{-45} \quad \frac{546}{-53.5} \quad \frac{436}{-126.5} \quad \frac{405}{-193} \text{ m}\mu \quad (c = 2.275 \text{ in } \text{CHCl}_3)$$

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7$  (386.4) Ber. C 65.27 H 5.74 Gef. C 65.36 H 5.82

Zu 40 mg **3** in 2 ccm CH<sub>3</sub>OH tropfte man bei 0° 2.08 ccm 0.1 n Natriummethylat-Lösung. Anschließend rührte man noch 20 Min. bei 20°, zersetzte mit verd. Schwefelsäure und trennte durch DC (Äther/Petroläther 7:3). Man erhielt 20 mg **4** und aus der polareren Zone 4.2 mg **5**, Schmp. 115° (Lit.<sup>2</sup>): 116–117°.

9-Methoxy-O-senecionyl-dihydrooroselol (**4**): Farbloses Öl.

UV:  $\lambda_{\max}$  318 m $\mu$  ( $\epsilon = 14500$ ).

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> M<sup>+</sup> m/e 358.1412 ber. 358.1416

9-Acetoxy-O-acetyl-dihydrooroselol (**6**): Farblose Kristalle aus CCl<sub>4</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Schmp. 123°.

UV:  $\lambda_{\max}$  318 m $\mu$  ( $\epsilon = 14000$ ).

IR: C=O 1755, 1720, 1250/cm.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub> (346.4) Ber. C 62.42 H 5.24 Gef. C 62.17 H 5.41

[502/68]