

184. Inhaltsstoffe des Verbenaöls

1. Mitteilung

Natürliches Vorkommen der Photocitrale und einiger ihrer Derivate

von Roman Kaiser und Dietmar Lamparsky

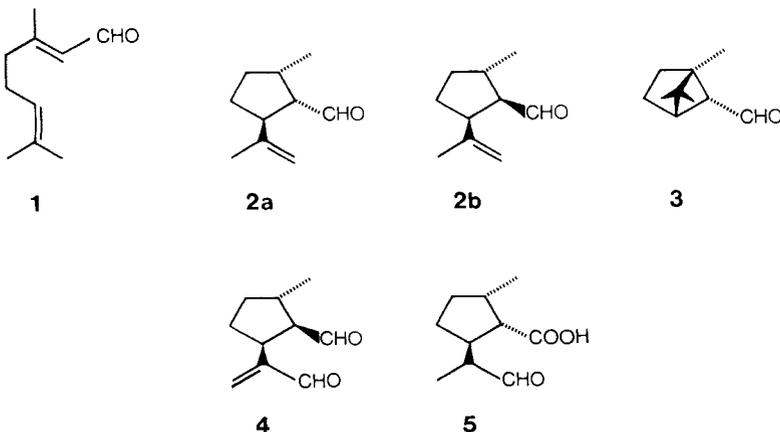
Givaudan Forschungsgesellschaft AG, 8600 Dübendorf-Zürich

(6. V. 76)

Natural Occurrence of Photocitrals and some of their Derivatives (Constituents of Verbena Oil, 1st communication). – *Summary.* The analysis of natural verbena oil of authentic origin has revealed the presence of the synthetically known photocitral isomers **2a**, **2b**, **3** and **6**. They are accompanied by 2,5-dimethyl-2-vinyl-4-hexenal (**7**), several oxides **8–12** and some other constituents well known to occur in nature. A new sesquiterpene ether will be discussed in the following publication.

The corresponding reduced compounds **15a**, **15b** and **16** of the photocitral isomers are also present in the essential oil.

Im Jahre 1963 beschrieben *Cookson et al.* [1] die Photocyclisierung des Citrals (**1**) zum 2-Isopropenyl-5-methyl-cyclopentancarboxaldehyd (**2a**) und 1,6,6-Trimethyl-bicyclo[2.1.1]hexan-2 α -carboxaldehyd (**3**). Das Kohlenstoffgerüst von **2a** entsprach den aus Ameisenarten [2] und Katzenminzöl [3] bereits früher isolierten bifunktionellen Monoterpenderivaten **4** und **5**.



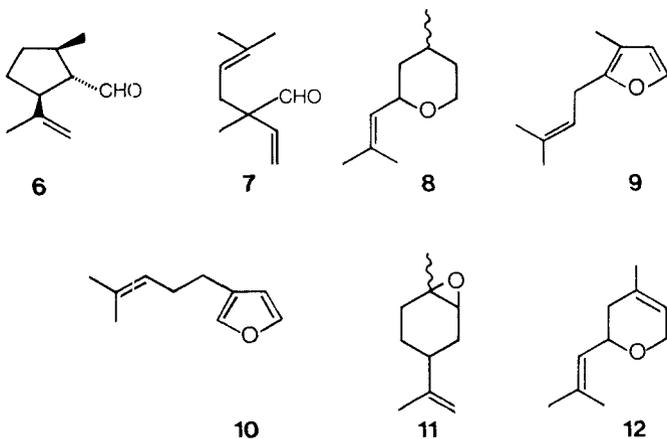
Während von *Cookson et al.* für das als Photocitral B bezeichnete **3** anhand der synthetischen Verknüpfung mit Campher die angegebene Struktur und Konfiguration ermittelt werden konnten, erschien zu diesem Zeitpunkt für das sogenannte Photocitral A (**2a**) mechanistischen Betrachtungen zufolge die *trans*-Konfiguration der

Methyl- und Isopropenylgruppe als wahrscheinlich. *Büchi & Wüst* [4] legten kurz darauf die Konfiguration von **2a** und seines Epimeren **2b** endgültig fest.

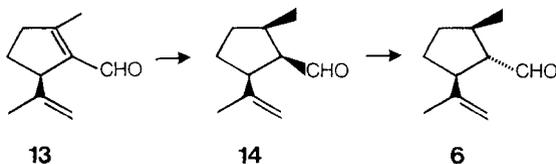
Wir fanden nun anlässlich der Analyse des ätherischen Öles von *Lippia citriodora* KUNTH. (*Verbena triphylla* L'HERIT. oder *Aloysia citriodora* ORT.) aus der Familie *Verbenaceae*, dass die Photocitrale **2a**, **2b** und **3** wichtige Bestandteile dieses Öles sind und damit erstmals als Naturprodukte beschrieben werden können.

Bei der destillativen Vortrennung dieses zur Hauptsache aus Mono- und Sesquiterpenverbindungen zusammengesetzten Öles konzentrierte sich ein typischer Teil des Verbenageruchs in dem zwischen Methylheptenon und Neral siedenden Anteil (ca. 6%, Sdp. 95–100°/13 Torr); die säulenchromatographische Auftrennung dieser Fraktion an der 50fachen Menge Kieselgel mit Hexan/Äther 20:1 als Eluierungsmittel lieferte Fraktionen, in denen vier uns besonders interessierende Verbindungen stark angereichert waren, die durch präparative Gas-Chromatographie einzeln in über 90proz. Reinheit isoliert wurden. Die erste und dritte Verbindung zeigten gleiche spektrale Daten (IR., NMR., MS.) und gleiches chromatographisches Verhalten wie die nach *Cookson et al.* [1] hergestellten Photocitrale **3** und **2a**. Die zweite Verbindung war identisch mit dem durch Äquilibrierung von **2a** zugänglichen epi-Photocitral A (**2b**) [4]. **2a**, **2b** und **3** lagen im Verhältnis 6:3:1 vor und stellten zusammen 1,5% des untersuchten Öles dar. Da keines der drei isolierten Photocitrals optisch aktiv ist, scheint ihre Bildung in der Pflanze über eine durch keine chiralen Elemente beeinflusste Photocyclisierung des Citrals, das eine der Hauptkomponenten des Verbenäoles darstellt, zu verlaufen.

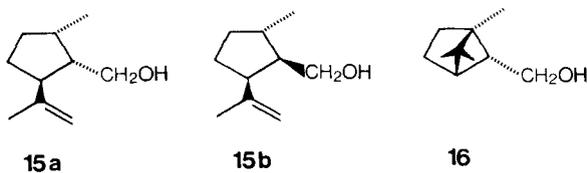
Für die vierte Verbindung (~ 0,1% des Öls) wurde die Struktur eines tricyclischen Sesquiterpenäthers mit Caryophyllangerüst ermittelt [5]. Durch GC./MS. (50 m UCON-Glaskapillarsäule/CH-5 Massenspektrometer) liessen sich in diesen photocitralhaltigen Fraktionen ebenfalls das *trans/trans*-Photocitral-Isomere **6**, *n*-Octanal, *cis*-3-Hexenylacetat, 2,5-Dimethyl-2-vinyl-4-hexenal (**7**) [6], *cis*- und *trans*-Rosenoxyd (**8**), Rosenfuran (**9**), Perillen (**10**), *cis*- und *trans*-Limonenepoxid (**11**), Neroloxyd (**12**), Citronellal und 2-Isopropyliden-5-methylcyclopentanon als Spurenkomponenten nachweisen.



Das *trans/trans*-Photocitral-Isomere **6** zeigte gleiches Retentionsverhalten und gleiches Massenspektrum wie eine authentische Probe, die wir durch Hydrierung des aus Limonen leicht zugänglichen 2-Isopropenyl-5-methyl-1-cyclopentencarboxaldehyds (**13**) [7] zum *cis/cis*-Photocitralisomeren **14** und anschliessende alkalische Äquilibrierung erhielten.



Bei der säulenchromatographischen Auftrennung liessen sich im Polaritätsbereich der Monoterpenalkohole (Eluierung mit Hexan/Äther 5:1) auch drei an der Formylgruppe reduzierte Derivate der Photocitrале anhand ihrer Massenspektren nachweisen. Zwei von ihnen konnten mittels präparativer Gas-Chromatographie als Einzelkomponenten in über 95% Reinheit isoliert werden und zeigten die gleichen spektralen Daten (IR., NMR., MS.) wie die durch Reduktion von **2a** bzw. **3** erhaltenen synthetischen Verbindungen **15a** bzw. **16**. Das dritte Derivat der Photocitrале, welches nach **16** und kurz vor **15a** eluiert wird, besass gleiches chromatographisches Retentionsverhalten und gleiches Massenspektrum wie das aus **2b** erhaltene **15b**.

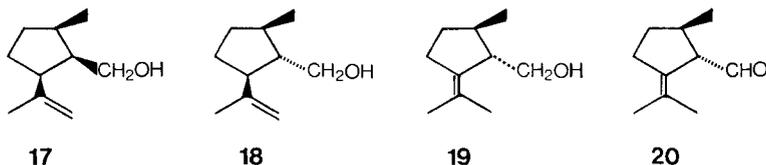


Das Photonerol A (**15a**) und das Photonerol B (**16**) besitzen wie die Photocitrале selbst kein optisches Drehvermögen. Im Gas-Chromatogramm des Gesamtöles wird **16** im Anschluss an Neral und **15a** im Anschluss an Geranial eluiert. Beide Alkohole wurden bereits früher auf synthetischem Weg aus den entsprechenden Photocitrален hergestellt [1].

Die Photocitral-Isomeren **2a**, **2b**, **6** und **14** zeigen im Massenspektrometer ein auffallendes stereospezifisches Fragmentierungsverhalten: Die Isomeren mit verschiedener relativer räumlicher Anordnung der Formyl- und Isopropenylgruppe am Fünfring («*trans*-Typ») liefern charakteristisch unterschiedliche Massenspektren, wie der Vergleich der Massen/Intensitäts-Werte der Isomeren **2a** und **2b** mit denen der Isomeren **6** und **14** deutlich zeigt. Hingegen sind die Massenspektren der Isomeren mit gleicher räumlicher Anordnung der entsprechenden Ringsubstituenten («*cis*-Typ»), paarweise (**2a** und **6** bzw. **2b** und **14**) praktisch identisch.

Daraus folgt, dass das stereospezifische Verhalten der Photocitrале im Massenspektrometer allein von der räumlichen Anordnung der Formyl- zur Isopropenylgruppe abhängt und von der Anwesenheit einer Methylgruppe als dritten Ringsubstituenten nicht beeinflusst wird.

Analoge Unterschiede finden sich auch in den Massenspektren der aus den Photocitral-Isomeren erhaltenen Photonerol-Isomeren **15a**, **15b**, **17** und **18**.



Die Hauptfragmente der Photocitral- bzw. Photonerol-Isomeren des «*trans*-Typs» (bezogen auf die Konfiguration der Isopropenyl- zur Formyl- bzw. Hydroxymethyl-Gruppe) entstehen durch Abspaltung der Formyl- bzw. Hydroxymethyl-Gruppe unter Bildung des Primär-Fragments *m/e* 123 und durch nachfolgende Eliminierung eines Neutralteilchens der Summenformel C₃H₆, welche zur Bildung des Sekundär-Fragments *m/e* 81 führt.

Auffallend ähnlich sind die Massenspektren der entsprechenden doppelbindungs-isomeren Verbindungen **19** bzw. **20**, was darauf hinweist, dass möglicherweise vor der Fragmentierung der «*trans*-Isomeren» die Doppelbindung im Molekel-Ion verschoben wird.

Im Gegensatz dazu entstehen die charakteristischen Fragmente der entsprechenden Isomeren des «*cis*-Typs» auf völlig anderem Wege: durch D-Markierung wurde in Vorversuchen gezeigt, dass sich der Zerfall dieses Strukturtyps im Massenspektrometer nicht auf einfache Weise erklären lässt; er wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Über die quantitative und qualitative Zusammensetzung des echten Verbenaöls, das wegen seines feinen zitronenartig-krautigen Geruchs eine gewisse Bedeutung auf dem Gebiet der Parfümerie besitzt, ist relativ wenig bekannt.

Das von uns untersuchte Öl hat bezüglich der Hauptkomponenten folgende Zusammensetzung und unterscheidet sich damit in quantitativer Hinsicht beträchtlich von einem Verbenaöl, das kürzlich *Garnero et al.* [8] beschrieben haben:

(+)- α -Pinen	1,0%	(+)- α -Terpineol*	1,5%	β -Curcumen	2,0%
(+)-Sabinen	2,5%	(-)-Caryophyllen*	3,8%	β -Maalien	2,0%
(-)-Limonen*	15,0%	Neral*	12,0%	(-)-Caryophyllen-	
1,8-Cineol*	6,0%	Geranial*	15,0%	epoxid	2,0%
<i>trans</i> - β -Ocimen	2,5%	Nerol*	0,5%	Spathulenol	3,0%
Methylheptenon*	4,0%	Geraniol*	0,5%	(+)-Nerolidol*	2,0%
Photocitrale	1,5%	Geranylacetat	1,5%		
(-)-Linalool*	0,5%	ar-Curcumen	3,0%		

Wir konnten damit die aus dem Jahr 1938 stammende Arbeit von *Igolen* [9] bezüglich der Hauptkomponenten (mit einem * versehen) bestätigen. Die von den genannten Autoren [9] weiter aufgeführten Verbindungen β -Citronellol, Cedrol und Borneol liessen sich im untersuchten Öl in Spuren nachweisen.

Wir danken Prof. R. *Tabacchi* für den uns freundlich überlassenen Vorabdruck von [8]. Dr. K. *Steiner*, F. *Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, möchten wir für die Hydrierung von **13** zu **14** und Dr. N. *Neuner-Jehle*, *Givaudan-Forschungsgesellschaft*, für die Diskussion der Massenspektren herzlich danken.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Das zur Untersuchung gelangte Verbenaöl stammte aus der Ernte 1971 (Lieferant: *Roure-Bertrand-Dupont*, Grasse). Es zeigte $[\alpha]_D^{20} = -14,0^\circ$ ($c = 1,76$, CHCl_3).

Für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel *Merck* (Korngrösse 0,05–0,2 mm) verwendet. Für die gas-chromatographisch-analytischen Untersuchungen (GC.) diente ein *Carlo-Erba*-Gerät, Modell GI mit FID. Verwendet wurden folgende Säulen: a) Carbowax 20 M, 2% auf Chromosorb G/AW DMCS 60–80 mesh; Länge 3 m; i.D. 3 mm; Trägergas Helium; Trägergasgeschwindigkeit 50 ml/Min.; b) Glaskapillare, belegt mit UCON HB 5100, Länge 50 m, i.D. 0,31 mm, Trägergas Helium, Trägergasgeschwindigkeit 2–3 ml/Min., 0,8 μl einer 1proz. Lösung in Heptan jeweils splitlos auf die kalte Säule injiziert. Präparative gas-chromatographische Trennungen wurden an einem *Carlo-Erba*-Gerät, Modell Fractovap GV, durchgeführt (Säule von 3 m Länge und 15 mm i.D., gefüllt mit 10 bis 5% Carbowax 20 M auf Chromosorb G/AW DMCS 80–100 mesh, Trägergas Stickstoff, Trägergasgeschwindigkeit 200 ml/Min.).

Die optischen Drehungen wurden in Chloroform gemessen.

Die IR.-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Gerät, Modell 257, als Flüssigkeitsfilm oder als Lösung in CHCl_3 aufgenommen (Absorptionsmaxima in cm^{-1}). Für die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren stand ein *Varian*-Gerät, Modell EM360 (Messung in CDCl_3 bei 60 MHz, chemische Verschiebung in ppm relativ zu internem Standard Tetramethylsilan ($\delta = 0$), Kopplungskonstanten in Hz, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett), und für die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren das *Varian*-Gerät, Modell XL-100A (Messung in CDCl_3 bei 100 MHz), zur Verfügung.

Als Massenspektrometer wurde das *Varian-MAT*-Gerät, Modell CH-5, verwendet (70 eV). Es werden die 10 prominentesten Massenzahlen in der Reihenfolge sinkender relativer Intensität (Werte in Klammern in % des stärksten Signals) sowie das Molekel-Ion-Signal und einige charakteristische Fragmente angegeben.

Photocitrale 2a, 2b und 3. **2a** und **3** wurden nach [1] und **2b** nach [4] erhalten. Die Reinisolierung erfolgte durch präp. Gas-Chromatographie.

Photocitral A (2a). – MS. (m/e): 123 (100), 81 (60), 41 (37), 67 (32), 95 (26), 43 (24), 55 (22), 39 (21), 109 und 69 (18) ... 152 (M^+ , 2).

epi-Photocitral A (2b). – MS. (m/e): 70 (100), 81 (90), 41 (58), 67 (51), 69 (42), 82 (39), 39 (36), 109 (31), 55 (29), 27 (22) ... 152 (M^+ , 3).

Photocitral B (3). – MS. (m/e): 41 (100), 69 (66), 81 (57), 55 (62), 43 (42), 83 (39), 67 (32), 84 (30), 39 (29), 123 (27) ... 152 (M^+ , 2).

IR.- und NMR.-Daten entsprechen den früheren Angaben bzw. Fig. in [1] bzw. [4].

cis/cis-Photocitral (14). 150 g (1 mol) 2-Isopropenyl-5-methyl-1-cyclopentencarboxaldehyd (**13**) [7] wurden in 2400 ml Äthanol/Wasser 1:1 gelöst, mit 60 g feuchtem *Raney*-Nickel sowie 200 ml Dimethylsulfoxid versetzt und bis zum Stillstand ($6\frac{1}{2}$ Std., 25,5 l Wasserstoff) hydriert. Die Lösung wurde filtriert, auf das halbe Volumen eingengt, mit 3 l Äther verdünnt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen verblieben 150 g Rohprodukt, aus dem durch Destillation (Sdp. 102–108°/13 Torr) 64 g (43%) rund 80proz. **14** gewonnen wurden. Mit Hilfe der präp. GC. wurde **14** in über 98proz. Reinheit isoliert. – IR.: 3080, 2710, 1717, 1645, 890. – NMR.: 1,03 (d , $J = 6,4$, 3H); 1,75 (CH_3 der Isopropenylgruppe); 4,80 (m , 2H, olefin. Protonen); 9,60 (d , $J \sim 6,4$, 1H). MS. (m/e): 70 (100), 81 (87), 41 (54), 67 (50), 69 (40), 82 (38), 109 (31), 39 (29), 55 (28), 95 (22) ... 152 (M^+ , 3).

trans/trans-Photocitral (6). 5,0 g (33 mmol) **14** wurden in 50 ml 0,2proz. methanolischer KOH-Lösung gelöst und während 3 Std. bei RT. gerührt. Die Lösung wurde dann mit Äther verdünnt, mit Wasser bis zum Neutralpunkt gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es resultierten 4,2 g Rohprodukt, welches nach GC. rund 90% **6** enthielt. Zur Charakterisierung gelangte eine Probe von über 98proz. Reinheit. – IR.: 3070, 2700, 1720, 1643, 890. – NMR.: 1,06 (d , $J = 6$, 3H); 1,75 (3H, CH_3 der Isopropenylgruppe); 4,78 (m , 2H, olefin. Protonen); 9,58 (d , $J \sim 4$, 1H). – MS. (m/e): 123 (100), 81 (58), 41 (35), 95 (28), 67 (26), 39 (22), 55 (20), 109 (18), 43 (17), 27 (14) ... 152 (M^+ , 4).

Photomerol A (15a). 152 mg (1 mmol) **2a** wurden mit Lithiumaluminiumhydrid zu **15a** reduziert und in üblicher Weise aufgearbeitet. Die Reinisolierung mittels präp. GC. ergab 135 mg über 98proz. **15a**. – IR.: 3330, 3070, 1640, 1021, 886. – NMR.: 0,91 (d , $J \sim 6,4$, 3H); 1,72 (3H, CH_3 der Isopropenylgruppe); 3,61 (d , $J \sim 6$, 2H); 4,74 (m , 2H, olefin. Protonen). – MS. (m/e): 123 (100), 81 (44), 41 (43), 67 (30), 79 (27), 121 und 55 (26), 93 (23), 69 (22), 53 (21) ... 154 (M^+ , 5).

epi-Photoneerol A (15b) In analoger Art wurden 130 mg (0,85 mmol) **2b** reduziert. Die Reinisolierung ergab 110 mg rund 98proz. **15b**. – IR.: 3330, 3080, 1647, 1039, 887. – NMR.: 1,04 (*d*, *J* ~ 6, 3H); 1,81 (3H, CH₃ der Isopropenylgruppe); 2,62 (*m*, 1H); 3,45 (*m*, 2H); 4,80 (*m*, 2H). – MS. (*m/e*): 41 (100), 84 (74), 81 (74), 55 (69), 67 (64), 71 (61), 69 (55), 39 (45), 68 (39), 111 (36) ... 154 (*M*⁺, 8); weitere markante Fragmente bei 79 (37), 43 (35), 93 (33), 83 (33), 53 (33), 121 (32), 97 (30), 95 (30).

Photoneerol B (16). Die Reduktion von 152 mg (1 mmol) **3** ergab nach Reinigung 90 mg 97proz. **16**. – IR.: 3330, 1013. – NMR.: wie in [1] abgebildet. – MS. (*m/e*): 83 (100), 69 (86), 123 (77), 41 (75), 93 (65), 81 (58), 55 (52), 121 (35), 84 (30), 95 (29) ... 154 (*M*⁺, 1).

cis/cis-Photoneerol (17). Die Reduktion von 2 g (13 mmol) **14** ergab nach der Kugelrohrdestillation des Rohproduktes 1,50 g rund 98proz. **17**. – IR.: 3370, 3080, 1644, 1021, 885. – NMR.: 1,05 (*d*, *J* ~ 6,2, 3H); 1,88 (3H, CH₃ der Isopropenylgruppe); 3,57 (*d*, *J* ~ 6, 2H); 4,85 (*m*, 2H). – MS. (*m/e*): 84 (100), 81 (95), 41 (83), 67 (81), 71 (69), 55 (65), 69 (55), 68 (54), 79 (45), 111 (40) ... 154 (*M*⁺, 7); weitere markante Fragmente bei 83 (40), 43 (37), 97 (36), 39 (36), 93 (35), 121 (34), 95 (34), 53 (26).

trans/trans-Photoneerol (18). Die Reduktion von 152 mg (1 mmol) **6** ergab nach der Reinigung 120 mg über 98proz. **18**. – IR.: 3330, 3070, 1641, 885. – NMR.: 1,04 (*d*, *J* ~ 6, 3H); 1,77 (3H, CH₃ der Isopropenylgruppe); 2,39 (*m*, 1H); 3,61 (*d*, *J* ~ 5, 2H); 4,75 (*m*, 2H). – MS. (*m/e*): 123 (100), 81 (58), 79 (35), 93 (30), 67 (30), 41 (30), 121 (28), 55 (22), 107 (17), 68 (17) ... 154 (*M*⁺, 3).

trans-2-Hydroxymethyl-3-isopropyliden-1-methylcyclopentan (19). Aus (+)-Pulegon hergestellte *trans*-Pulegensäure [10] wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **19** [11] reduziert. Das Rohprodukt setzte sich aus 92% **19** und 8% des entsprechenden *cis*-Isomeren zusammen, Sdp. 98–99°/13 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -18,5$ (*c* = 1,016, CHCl₃). Die zur Charakterisierung gelangte Probe wurde mit Hilfe der präp. GC. auf eine Reinheit von über 98% gebracht. – IR.: 3330, 1053, 1019. – NMR.: 0,97 (*d*, *J* ~ 6,5, 3H); 1,69 und 1,72 (je 3H, 2CH₃ der Isopropylidengruppe); 3,51 (*d*, *J* ~ 6, 2H). – MS. (*m/e*): 123 (100), 81 (69), 41 (23), 43 (17), 67 (16), 154 (*M*⁺, 15), 55 (15), 79 (13), 95 (11), 39 (10).

trans-2-Isopropyliden-5-methylcyclopentancarboxaldehyd (20). Zu einer gerührten Suspension von Pyridinchromat in Pyridin, welche durch vorsichtige Zugabe von 97,4 g (0,974 mol) Chromtrioxid zu 900 ml Pyridin bei einer Temperatur von 0° erhalten wurde, tropfte man bei RT. im Verlaufe von 20 Min. eine Lösung von 50 g (0,325 mol) **19** in 50 ml Pyridin. Das Gemisch erwärmte sich auf 35°. Nach 2stdg. Rühren bei RT. wurden 2 l Hexan zugesetzt, vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert, die Hexanphase durch Waschen mit Wasser vom Pyridin befreit, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es resultierten 44 g Rohprodukt, aus welchem durch Destillation über eine 20-cm-Widmer-Kolonne 32 g rund 94proz. **20** (65%, Sdp. 78–79°/13 Torr) erhalten wurden; $[\alpha]_D^{20} = +70,2$, *c* = 1,182, CHCl₃. Die zur Charakterisierung gelangte Probe wurde durch präp. GC. auf eine Reinheit von über 98% gebracht. – IR.: 2700, 2720, 1052. – NMR.: 1,05 (*d*, *J* ~ 6, 3H); 1,64 und 1,70 (je 3H, 2CH₃ der Isopropylidengruppe); 2,9 (*m*, 1H); 9,44 (*d*, *J* ~ 4, 2H). – MS. (*m/e*): 81 (100), 123 (89), 41 (26), 67 (21), 79 (19), 43 (19), 95 (17), 39 (15), 55 (14), 152 (*M*⁺, 13).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. C. Cookson, J. Hudec, S. A. Knight & B. R. D. Whitear, *Tetrahedron* **19**, 1995 (1963).
- [2] G. W. K. Cavill & H. Hinterberger, *Austr. J. Chemistry* **14**, 143 (1961).
- [3] S. M. McElwain & E. J. Eisenbraun, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1599 (1955).
- [4] G. Büchi & H. Wüst, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 1589 (1965).
- [5] R. Kaiser & D. Lamparsky, nachfolgende 2. Mitteilung über Inhaltsstoffe des Verbenaöls.
- [6] B. Corbier & P. Teissière, *Recherches No. 19*, 289 (1974).
- [7] J. Wolinsky, M. R. Siabaugh & T. Gibson, *J. org. Chemistry* **29**, 3740 (1964).
- [8] P. Buil, J. Garnero & G. Guichard, *Riv. ital. Ess. Prof. Piante offic.* **57**, 455 (1975).
- [9] G. Igolen & M. Igolen, *Rev. Marques Parf. France* **16**, 113 (1938).
- [10] J. Wolinsky, H. Wolf & T. Gibson, *J. org. Chemistry* **28**, 274 (1963).
- [11] J. Wolinsky, B. Chollar & M. D. Baird, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2775 (1962).