

Über das Rutolid*

Von

F. Kuffner, A. Nikiforov und G. Schulz

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien
und dem Sandoz-Forschungsinstitut Wien, Österreich

(Eingegangen am 17. Mai 1973)

On Rutolide

Rutolid, a product won from *Ruta montana*¹, has been proved to be a mixture of two isomers, C₁₆H₁₄O₃. The main component (app. 75% of total amt., m.p. 119 °C) was shown to be identical with chalepensis² (from *Ruta chalepensis*). The isomere, m.p. 127 °C, is also a derivative of psoralen; its NMR spectrum proves a cyclopropane ring as an unusual structure element of the side chain. This compound should retain the designation rutolid.

Das in einer posthum erschienenen Abhandlung von *Pfau*¹ beschriebene, in den hochsiedenden Anteilen des Öls von *Ruta montana* L. enthaltene Lacton Rutolid (mit der damals angenommenen Summenformel C₁₅H₁₄O₃), hat bereits *Späth*, der mit *Pesta*³ die Konstitution des Osthol ermittelt hat, mit Osthol verglichen und durch Depression des Schmelzpunktes die Nichtidentität der beiden optisch inaktiven Naturstoffe erkannt. Mehrere Mikroanalysen des Originalpräparates** ergaben — bei geringer Streuung — Zahlen, die von dem von *Pfau* publizierten Wert merklich abwichen und der Formel C₁₆H₁₄O₃ entsprechen. Die (nicht veröffentlichte) Untersuchung wurde dann aus äußeren Gründen abgebrochen.

Das 60-MHz-Spektrum des Originalpräparates war wenig aufschlussreich bzw. war es mit den nachgewiesenen 14-H-Atomen nicht in Einklang zu bringen, wenn man ein starkes Singulett als 6 H (2 quartär gebundene Methylgruppen) interpretierte. Wir haben deshalb die Reinheit des Originalpräparates dünnschichtchromatographisch überprüft

* Herrn Prof. Dr. *Friedrich Hecht* zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Für die Überlassung einer kleinen Menge des Originalpräparates von *A. St. Pfau* danken auch wir Herrn Dr. *R. Y. Naves* verbindlichst.

und fanden, daß zwei Komponenten im Verhältnis von etwa 3 : 1 vorliegen, die wir in reiner Form isolieren konnten.

Zur weiteren Untersuchung der Hauptkomponente wurde zunächst ein Massenspektrum aufgenommen und gleichzeitig die Literatur auf Basis der neuen Bruttoformel durchsucht, da es sich ja um eine bereits bekannte Verbindung handeln konnte.

Mit dem Massenspektrum konnte die Bruttoformel durch das Molekülion bei m/e 254 bestätigt werden.

Das *NMR*-Spektrum der reinen Hauptkomponente ist einwandfrei mit 14-H-Atomen interpretierbar; es treten folgende Signale auf:

1. Ein Singulett mit der relativen Intensität von 6-H-Atomen bei $\delta = 1,51$ ppm, das zwei äquivalenten CH_3 -Gruppen zugeordnet werden kann.

2. Ein *ABX*-System ($\nu_A = 5,13$, $\nu_B = 5,14$, $\nu_X = 6,24$; $J_{AB} = 1$ Hz, $J_{AX} = 18$ Hz, $J_{BX} = 10$ Hz), das von einer Vinylgruppe stammt.

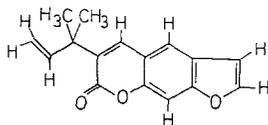
3. Ein doppeltes Dublett mit der relativen Intensität 1 bei $\delta = 6,82$ ppm, (die Aufspaltung beträgt 2,4 und 1,0 Hz).

4. Ein Multiplett mit der relativen Intensität 1 bei $\delta = 7,41$ ppm (Halbwertsbreite = 2 Hz).

5. Ein Multiplett mit der relativen Intensität 3 bei $\delta = 7,64$ bis 7,69 ppm.

Nach Lage und Aufspaltung könnte das Signal bei 6,82 ppm von einem H-Atom in 3-Stellung eines Benzofurans stammen, wobei die Aufspaltungen durch Kopplung mit den H-Atomen am C-2 (Signal bei $\delta = 7,67$) und C-7 (Signal bei $\delta = 7,41$) erzeugt werden. Da das Signal bei 7,41 keine größere Aufspaltung als 1 Hz enthält, kann weiter geschlossen werden, daß die Positionen 5 und 6 des Benzofurans substituiert sein müssen.

Aus der Summenformel und den *NMR*-Daten ergibt sich folgender, mit der Formel **1** bezeichneter Strukturvorschlag für die Hauptkomponente:



1

Daß es sich um ein Psoralenderivat handelt, konnte durch das UV-Spektrum weiter bestätigt werden⁴.

Unabhängig davon zeigte die Literaturrecherche, daß zwar keine synthetische Verbindung bekannt ist, die mit unserer Hauptkomponente identisch sein konnte, hingegen fanden wir unter den Naturstoffen $C_{16}H_{14}O_3$ das Chalepensingin (Ruta chalepensis), welches einen ähnlichen Schmelzpunkt hat wie das Rutolid (nach Angabe von Pfau¹: 89—90 °C).

Einsichtnahme in die Originalstelle³ ergab dann, daß auch dem Chalepensingin die Formel **1** zugeschrieben wurde und daß sein *NMR*-Spektrum mit dem unserer Hauptkomponente identisch ist. Obwohl sie merklich höher schmilzt (119°) als in der Lit.³ angegeben, glauben wir, auf den direkten Vergleich verzichten zu können.

Für die zweite Komponente des Originalpräparates konnte mit dem hochaufgelösten Massenspektrum ebenfalls das Molekulargewicht 254 und die Summenformel $C_{16}H_{14}O_3$ bestätigt werden.

Das *NMR*-Spektrum dieser isomeren Komponente unterscheidet sich von dem des Chalepensingins in folgenden Punkten:

1. Die beiden Methylgruppen sind nicht mehr äquivalent, es treten zwei Singulets, Intensität je 3 H, auf bei $\delta = 1,25$ und $1,30$ ppm.

2. Die Verbindung enthält keine Vinylgruppe, sondern einen Cyclopropanring mit 3 H-Atomen. Das Signal bei $\delta = 1,87$ ppm (relative Intensität = 1) ist durch eine Kopplung von ca. 1 Hz mit einem olefinischen H-Atom aufgespalten. Nach Bestrahlung des Signals bei $\delta = 7,37$ ppm geht das Signal bei $1,87$ ppm in ein doppeltes Dublett über ($J_{AX} + J_{BX} = 14$ Hz). Die beiden anderen H-Atome des Cyclopropan bilden ein Multiplett bei $\delta = 0,70$ — $0,90$ ppm.

Die Signale der H-Atome am Furocumaringerüst sind dagegen vergleichbar mit den entsprechenden Signalen im Spektrum des Chalepensingins. Es sind zu beobachten:

1. Ein doppeltes Dublett der relativen Intensität 1 bei $\delta = 6,80$ ppm (die Aufspaltung beträgt 2,4 und 1,0 Hz).

2. Ein verbreitertes Dublett bei $\delta = 7,37$ ppm (relative Intensität 1, Aufspaltung = 1,0 Hz, Halbwertsbreite 2,5 Hz).

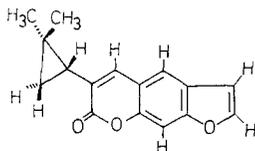
3. Ein Multiplett der relativen Intensität 1 bei $\delta = 7,46$ ppm (Halbwertsbreite = 2 Hz).

4. Ein Singulett der relativen Intensität 1 bei $\delta = 7,60$ (Halbwertsbreite = 1,5 Hz).

5. Ein Dublett der relativen Intensität 1 bei $\delta = 7,66$ ppm (Aufspaltung = 2,4 Hz).

Lediglich das Signal eines H-Atoms (es dürfte sich um das H-Atom am Pyranring handeln) weist gegenüber dem Spektrum des Chalepensingins eine nennenswerte Verschiebung zu höheren Feldstärken auf ($\delta = 7,37$), die durch die Anisotropie des benachbarten Cyclopropanrings

erklärt werden kann. Für die isomere Verbindung, für die wir den freigewordenen Namen Rutolid wieder vorschlagen, ergibt sich daraus Struktur 2.



2

Ein bemerkenswertes Detail bildet der Cyclopropanring des (neuen) Rutolids, der sonst in natürlichen Furocoumarinen nicht gefunden wird; ungewöhnlich ist auch die Stellung der quartären Methylene in der C₅-Gruppe.

Im Chalepensin (1) ist die 1,1-Dimethyl-allylgruppe eine Gruppierung, welche in Verbindung dieses Typs sonst nicht gefunden wird, während 3,3-Dimethyl-allyl häufig auftritt.

Ob die von *Brooker et al.** erwähnten Heilwirkungen der mexikanischen Pflanze (*Ruta chalepensis*) auf das Chalepensin oder auf mehrere Komponenten zurückzuführen sind, haben wir nicht untersucht.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *U. Schmidt* für sein förderndes Interesse. Für die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren danken wir Herrn Dr. Dipl.-Ing. *K. Varmuza*, Techn. Hochschule Wien; dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die Beistellung eines Massenspektrometers CH-7.

Experimenteller Teil

Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit folgenden Geräten: *MS*: SM-1 bzw. CH-7 der Firma Varian MAT, *NMR*: HA 100 D der Firma Varian. Die *NMR*-Spektren wurden in CDCl₃ mit Tetramethylsilan als inneren Standard registriert.

Chromatographische Trennung des Rutolids in die beiden Komponenten

250 mg des Originalpräparates von *Pfau* wurden mit präparativen Dünnschichtplatten (Kieselgel G, Schichtdicke 0,75 mm, Benzol als Laufmittel) in die beiden Komponenten aufgetrennt. Wir isolierten 150 mg der schnelleren Komponente vom Schmp. 119 °C [UV: λ_{max}: 247, log ε = 4,3],

* Wenn *Brooker et al.*³ einen weiteren Inhaltsstoff der *Ruta chalepensis* als Marmesin bezeichnet, wäre zu bemerken, daß diese Verbindung einfach der Antipode⁵ des seit 1927 bekannten (—)-Nodakenetins⁶ ist. Nach den Gepflogenheiten der Wissenschaft ist der neuere Trivialname (Marmesin) aus der Literatur zu streichen, die Verbindung aus *Ruta chalepensis* ist also als (+)-Nodakenetin zu bezeichnen.

292 ($\log \epsilon = 3,9$), 328 ($\log \epsilon = 3,8$); *MS*: 254 (M^+ , 100%), 239 (82%), 211 (52%), 199 (56%)]; identisch mit Chalepensin, und 18 mg der langsameren Komponente: *Rutolid*, Schmp. 126—127 °C (aus Methanol) (*MS* identisch mit dem des Chalepensins).

$C_{16}H_{14}O_3$ (Gemisch der beiden Isomeren) (254, 27).

Ber. C 75,57, H 5,55. Gef. C 75,20, H 5,46.

Literatur

- ¹ *A. St. Pfau*, *Helv. chim. acta* **22**, 391 (1939).
- ² *R. M. Brooker, J. N. Eble* und *N. A. Starkovsky*, *Lloydia* [Cincinnati, Ohio] **30**, 73 (1967).
- ³ *E. Späth* und *O. Pesta*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **66**, 754 (1933).
- ⁴ *F. Wessely* und *J. Kotlan*, *Mh. Chem.* **86**, 430 (1955).
- ⁵ *E. Späth* und *E. Tyray*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **72**, 2089 (1939).
- ⁶ *J. Arima*, *Bl. chem. Soc. Japan* **4**, 18 (1927); *Chem. Zbl.* **1929** I, 1698.