

8,8a-EPOXY-FURANOLIGULARAN

EIN NEUES FURANOSESQUITERPEN AUS *SENECIO SILVATICUS* L.

W. SCHILD

Institut für Pharmakognosie und Analytische Phytochemie der Universität des Saarlandes,
66 Saarbrücken, BRD

(Received in Germany 25 June 1971; Received in the UK for publication 7 July 1971)

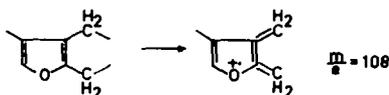
Abstract—A new furanosesquiterpene, a constituent of *Senecio silvaticus* L. has been isolated, and the structure established as 8,8a-epoxy-furanoligularan.

Zusammenfassung—Aus *Senecio silvaticus* L. wurde ein neues Furanosesquiterpen isoliert, dessen Struktur als 8,8a-Epoxy-furanoligularan bestimmt wurde.

EXTRAKTE aus allen Organen von *Senecio silvaticus* L., einer in Europa weit verbreiteten, auf Waldkahlschlägen oft massenweise vorkommenden Komposite, ergaben beim Erhitzen mit EP-Reagenz nach Stahl¹ eine blaue Farbe. Diese wurde nicht durch die Anwesenheit von Proazulenen verursacht, da das durch Wasserdampfdestillation gewonnene ätherische Öl nicht blau, sondern farblos war. Es wurden furanoide Verbindungen vermutet, die auch schon in anderen Pflanzen^{2,3} festgestellt wurden. Zur Isolierung dieser Furanverbindung konnte vom ätherischen Öl ausgegangen werden, das nämlich diese Verbindung zu 35% enthält. Durch mehrfache Säulenchromatographie an Aluminiumoxid und einem Gemisch von Petroläther und Essigsäureäthylester konnte das Furanderivat I als farblose viskose Flüssigkeit erhalten werden (Kp. 242°⁴, $[\alpha]_D^{20} = -22.6^\circ$ (Äthanol)). Die Substanz I färbt sich in Stickstoffatmosphäre innerhalb weniger Tage gelb. An der Luft erfolgt die Zersetzung noch schneller.

Nach der Elementaranalyse und dem Massenspektrum ergibt sich für I die Formel: C₁₅H₂₀O₂. Das unaufgelöste Quartett eines Protons A im NMR-Spektrum von I (Abb. 1, 2) bei $\delta_A = 7.06$ ppm (7.03 ppm)*, $J = 1.5$ Hz, mit Kopplungspartner bei $\delta_B = 1.92$ ppm (1.75 ppm), Dublett, 3 Protonen, sowie die Absorptionsbanden im IR-Spektrum bei 1565 cm⁻¹ und 1640 cm⁻¹ zeigen die Teilstruktur eines 2',3,3'-trisubstituierten Furanrings an, der in 3-Stellung eine Methylgruppe trägt. Die allylische Kopplung von A mit den Protonen der Methylgruppe B in 3-Stellung wurde durch Doppelresonanz bewiesen (Abb. 1a).

Der Basispeak im Massenspektrum von I bei $m/e = 108$ ist typisch für 3-Methylfuranverbindungen, die in 2'- und 3'-Stellung eine Methylengruppe tragen. Durch Retro-Diels-Alder-Reaktion⁵ entsteht ein Bruchstück der Art:



* Die angegebenen chemischen Verschiebungen sind in CDCl₃ als Lösungsmittel gemessen (Abb. 1). Die Werte in Klammern sind in C₆D₆ als Lösungsmittel gemessen (Abb. 2).

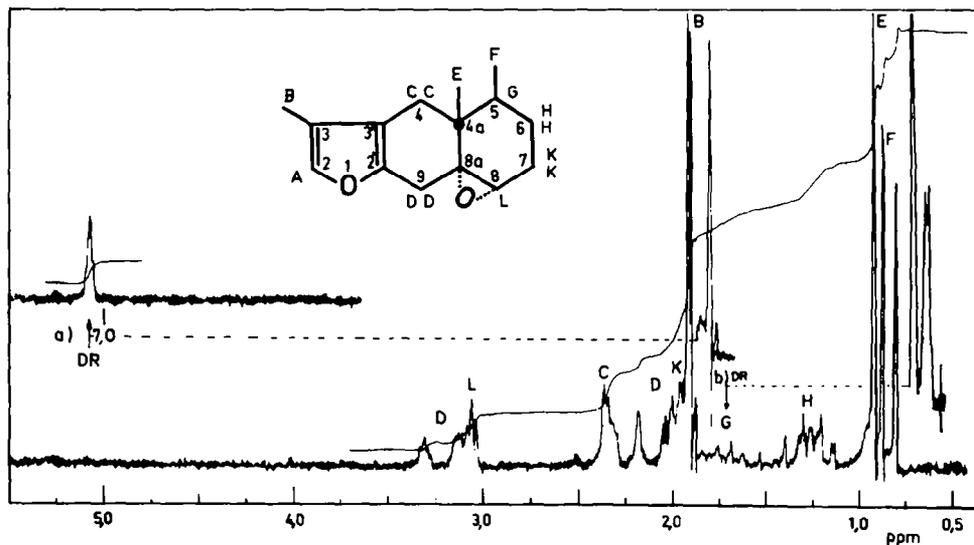


ABB 1. 100 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 8,8a-Epoxy-furanoligularan. gemessen in CDCl₃.

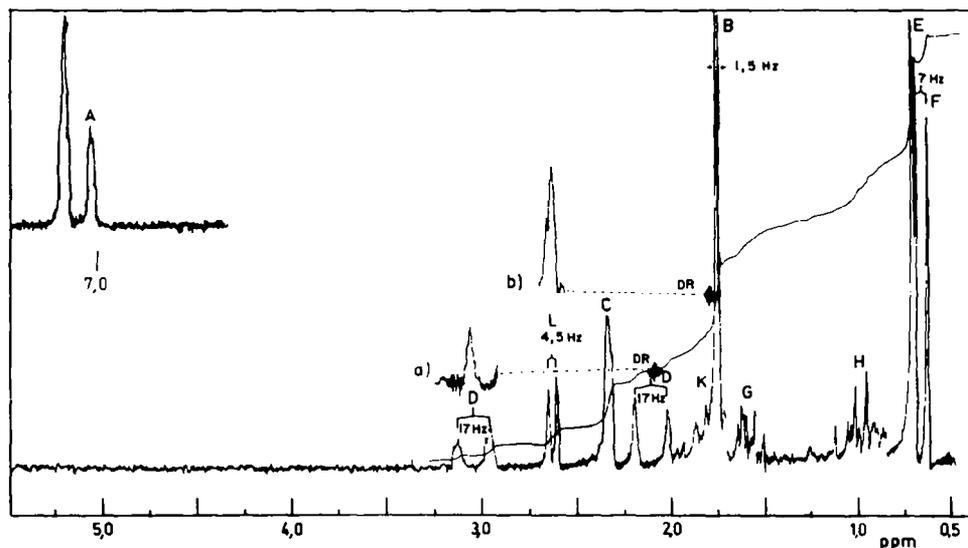


ABB 2. 100 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 8,8a-Epoxy-furanoligularan. gemessen in C₆D₆.

Zwei Dubletts bei $\delta_D = 3.22$ ppm (3.05 ppm), 1 Proton. und bei $\delta_{D'} = 2.11$ ppm (2.11 ppm), 1 Proton. vom AB-Typ. $J = 17$ Hz sind den geminalen Protonen D und D' zuzuordnen. Die Kopplung wurde durch DR nachgewiesen (Abb. 2a). Die weitere Aufspaltung der Dublett-Signale kann durch long-range-Kopplung mit Proton A⁵ sowie durch homoallylische Kopplung mit Protonen C bedingt sein. Das Signal bei

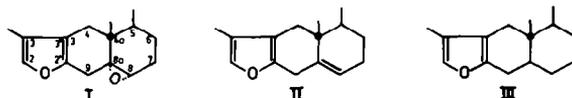
$\delta_C = 2.35$ ppm (2.34 ppm), 2 Protonen, zeigt der chemischen Verschiebung nach die beiden Methylenprotonen C und C' an. Das Spinnmuster kann als AB-Typ gedeutet werden, bei dem $\Delta\nu/J \leq 0.5$ ist.⁶ Die Intensitäten der äusseren Signale der beiden Dubletts des AB-Musters liegen in der Grössenordnung des Spektrenuntergrunds. Im NMR-Spektrum, das in Deuteriochloroform als Lösungsmittel gemessen wurde (Abb. 1), ist ein schwaches äusseres Signal bei $\delta = 2.51$ ppm ($J_{AB} = 14$ Hz $\Delta\nu = 8$ Hz) zu sehen.

Ein Singulett bei $\delta_E = 0.92$ ppm (0.73 ppm), 3 Protonen, ist einer tertiären Methylgruppe zuzuordnen.

Ein Dublett bei $\delta_F = 0.84$ ppm (0.7 ppm), $J = 7$ Hz, 3 Protonen, weist auf eine sekundäre Methylgruppe hin. Die Lage des Kopplungspartners bei $\delta_G = 1.6$ ppm (1.75 ppm), 1 Proton, Multiplett, wurde durch DR ermittelt (Abb. 1b). Das nicht auflösbare Spinnmuster bei $\delta_G = 1.6$ ppm weist auf zusätzliche Kopplung von Proton G mit Protonen H hin, die als Multiplett bei $\delta_H = 1.28$ ppm (1.0 ppm), 2 Protonen, auftreten.

Ein Triplet eines Protons (L) bei $\delta_L = 3.05$ ppm (2.64 ppm, Dublett), $J = 4.5$ Hz, sowie die zweite Sauerstofffunktion, die nach dem IR-Spektrum weder eine OH-Gruppe noch eine Carbonylgruppe sein kann, sprechen für das Vorliegen eines 1,2,2'-trisubstituierten Epoxids. Die Aufspaltung des Signals in ein Dublett ist durch Kopplung mit einem Proton einer vicinalen Methylengruppe (K, K') bedingt, die als Multiplett bei $\delta_K = 1.98$ ppm (1.82 ppm) auftritt, 2 Protonen. Die Kopplung wurde durch DR nachgewiesen (Abb. 2b). In Deuteriochloroform als Lösungsmittel ist die Differenz der chemischen Verschiebung von K und K' sehr klein, so dass Proton L als Triplet auftritt (virtuelle Kopplung).⁶

Aus diesen spektroskopischen Befunden und auf Grund biogenetischer Betrachtungen^{5,7} kann aus den Teilstrukturen und aus der Molekularformel die Struktur I aufgestellt werden.



Um die Struktur von I auch chemisch beweisen zu können und gleichzeitig eine *cis*- oder *trans*-Verknüpfung der beiden Cyclohexanringe zu ermitteln, wurde versucht, die epoxidfreie, hydrierte Verbindung zu erhalten, die bei *cis*-Verknüpfung mit Furanoremphilan⁷ und bei *trans*-Verknüpfung mit Furanoligularan⁸ identisch sein sollte.

Durch Umsetzung mit Natriumjodid im Essigsäure-Natriumacetatpuffer unter Zusatz von Zinkpulver mit I konnte in Analogie zu der von Conforth *et al.*⁹ beschriebenen Methode der Reduktion von Epoxiden zu flüchtigen Olefinen durch Extraktion das entsprechende Olefin II erhalten werden. Die Verbindung II zeigt im IR-Spektrum neben den beiden Furanbanden bei 1565 cm^{-1} und 1650 cm^{-1} eine weitere Olefinbande bei 1665 cm^{-1} , die der 8,8a-C=C-Doppelbindung zuzuordnen ist. Im NMR-Spektrum von II verschwindet das Signal des Epoxidprotons L von I und es tritt ein Multiplett, 1 Proton, bei $\delta = 4.95$ ppm auf durch Kopplung mit Protonen an C-9. Das Massenspektrum zeigte neben dem typischen Peak bei $m/e = 108$ den Molekülpeak bei 216, und die C,H-Analyse bestätigte die erwartete Molekularformel $C_{15}H_{20}O$. Die Substanz II zeigte in noch grösserer Masse die gleichen Zersetzungerscheinungen wie I.

Die Verbindung II wurde mit Palladium/Calciumcarbonat als Katalysator in Äthanol als Lösungsmittel hydriert, und nach chromatographischer Reinigung wurde eine reine viskose Flüssigkeit erhalten. Ein IR- und NMR-spektroskopischer Vergleich mit dem ebenfalls öligen Furaneremophilan.^{7*} zeigte allerdings keine Identität an. Beim Stehenlassen bei -10° wurden schwach gelbliche Kristalle erhalten. Durch Vakuumsublimation konnte das Hydrierungsprodukt III als farblose Kristalle vom Fp. 48° erhalten werden. Das Massenspektrum und die C,H-Analyse ergaben die Molekularformel $C_{15}H_{22}O$. MG: 218. Neben dem Schmelzpunkt zeigten auch das IR- und NMR-Spektrum die Identität von III mit Furanoligularan.^{5, 8, †} Auch aus dem NMR-Spektrum von III (100 MHz, C_6D_6) ist die *trans*-Verknüpfung der beiden Cyclohexanringe zu entnehmen. Aus den Quartetts bei $\delta = 2.85$ ppm und bei $\delta = 2.27$ ppm, die die A- und B-Teile eines ABX-Spektrums darstellen (A = H-9, B = H-9') sind in 1. Näherung die Kopplungskonstanten $J_{H-9, H-8a} = 11$ Hz und $J_{H-9', H-8a} = 5$ Hz zu entnehmen, was für eine axiale Stellung von H-8a und somit für eine *trans*-Stellung der beiden Cyclohexanringe spricht.

Die Isolierung von 8.8a-Epoxy-furanoligularan (= 8.8a-Epoxy-3.4a.5-Trimethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydronaphtho[2,3-*b*]furan) aus einer *Senecio*-Art dürfte auch von chemotaxonomischen Interesse sein, denn wie *Petasites officinalis*, aus dem Furaneremophilan⁷ isoliert worden ist, und *Ligularia*, aus der Furanoligularanon^{5, 8} isoliert worden ist, gehört *Senecio sibiricus* zum Tribus Seneciodeae. Bemerkenswert ist, dass in *Senecio vulgaris*, *S. erucifolius* und *S. viscosus* jedoch keine Furanderivate festgestellt werden konnten.

EXPERIMENTELLER TEIL

Dünnschicht-Chromatographie. (I) Standardmethode;¹⁰ (II) Schicht: Kieselgel HF₂₅₄ (MERCK); (III) Fließmittel: Benzol p.a., KS. 10 cm; (IV) Nachweis: (1) Mit EP-Reagenz: 0.25 g *e*-Dimethylaminobenzaldehyd werden in einer Mischung aus 45 ml Essigsäure, 5 ml *o*-Phosphorsäure 85 proz. und 45 ml Wasser gelöst. (2) Anisaldehyd/Schwefelsäure^{10a}-Reagenz

(V) Auswertung		mit 1		mit 2	
Substanz	hR_f	25°	110°	25°	110°
I	40	violett	blau	rotbraun	violett
II	70	grünblau	blau	purpur	violett
III	70	violett	blau	orange	orange

Gewinnung des ätherischen Öls

In einer "Karlsruher Apparatur"¹¹ wurden 1 kg Frischpflanzen (Herba) mit Wasserdampf destilliert. An einem Destillationsdiagramm ergab sich, dass nach zwei Stunden 95% der nach acht Stunden erhaltenen ätherischen Ölmenge übergegangen waren. In der Regel wurde zwei Stunden mit einer Destillationsgeschwindigkeit von 8–10 ml/min. destilliert.

* Herrn Prof. Herout und Herrn Prof. Novotny, Institut für Organische Chemie und Biochemie der tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften, Prag, sei an dieser Stelle für die Überlassung von Furaneremophilan und dessen Derivaten sowie für das NMR-Spektrum von Furaneremophilan gedankt.

† Herrn Prof. G. Ourisson, Institut de Chimie, Strasbourg, danke ich für die Einsicht in die vollständigen IR- und NMR-Spektren von Furanoligularan sowie für die Überlassung von dessen Derivaten.

Herrn Prof. Dr. E. Stahl danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Bolliger und Herrn Dr. Englert, Fa. Hoffmann-La-Roche, Basel, danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren und deren Diskussion.

Isolierung von I

8,8a-Epoxy-furanoligularan. 1,3 g äth. Öl wurden säulenchromatographisch an 130 g Aluminiumoxid neutral (WOELM) (Aktivitätsstufe III) und einem Gemisch von Petroläther (40–60°) p.a. und Essigsäure-äthylester p.a. (98 + 2) getrennt. Die einzelnen Fraktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Einheitlichkeit geprüft. Es wurden 0,65 g I als Rohprodukt erhalten. Zur Abtrennung der Begleitsubstanzen wurde eine weitere säulenchromatographische Trennung unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Es wurden dann 0,31 g dc-reines I als viskose Flüssigkeit erhalten. Kp.: 242° (nach Schleiermacher und Roth⁴) Zersetzungspunkt an der Luft: 160–170°. (Analyse: C₁₅H₂₀O₂ MG. 232 Ber.: C. 77:55; H. 8:68; Gef.: C. 77:6; H. 8:76%).

Furanoligularen-8,8a (II)

Zu einer Lösung von 2,1 g Natriumjodid und 0,7 g Natriumacetat in 4,2 ml Essigsäure und 3,0 ml Wasser wurden 2,1 g Zinkpulver gegeben. Nachdem das Gemisch auf 0° abgekühlt war, wurden unter Rühren 2,0 ml einer ätherischen Lösung von 0,5 g I hinzugegeben und eine Stunde lang unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml Wasser versetzt und mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die neutrale Lösung (Suspension) wurde dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die DC der Ätherphase zeigte, dass neben II als Hauptkomponente noch wenig nicht umgesetztes I, wenig Jodhydrin und polymere Produkte enthalten waren. Durch SC an Aluminiumoxid neutral (Aktivitätsstufe III) (WOELM) mit Petroläther (40–60°) konnten 0,288 g (62%) reines II farblose viskose Flüssigkeit erhalten werden, das sich innerhalb eines Tages gelb färbte. (C₁₅H₂₀O MG.: 216 (Molekülpeak im MS) (Ber.: C. 83:28; H. 9:32; Gef.: 82:8; H. 9:1%).

Furanoligularan (III)

Verbindung II (0,235 g) wurden in 5 ml Äthanol unter Zugabe von 0,2 g Palladium (10% in Calciumcarbonat) als Katalysator unter Rühren bei Atmosphärendruck hydriert. Nach 15 min. war die Wasserstoffaufnahme beendet. Nach Abfiltration des Katalysators und Entfernung des Lösungsmittels wurde eine schwach gelbe viskose Flüssigkeit erhalten. Mittels SC an Aluminiumoxid neutral (Aktivitätsstufe III) (WOELM) mit Petroläther (40–60°) wurden 0,205 g (90%) farbloses öliges III, das dc-rein war, erhalten. Bei –10°C bildeten sich über Nacht schwach gelbe Kristalle. Durch Vakuum-sublimation (10⁻³ Torr) wurden farblose Kristalle erhalten. (C₁₅H₂₂O MG.: 218 (Molekülpeak im MS) Ber.: C. 82:52; H. 10:16; Gef.: C. 82:3; H. 10:3%; Fp.: 48° (Leitz Heizmikroskop).

LITERATUR

- ¹ E. Stahl. *Dtsch. Apotheker Ztg.* **93**, 197 (1953)
- ² T. Kubota. in W. I. Taylor and A. R. Battersby. *Cyclopentanoid Terpene Derivatives*. Marcel Dekker, New York (1969)
- ³ E. Stahl und S. Datta. *Dissertation*. S. Datta. Universität Saarbrücken (1970)
- ⁴ Pregl-Roth. *Quantitative organische Mikroanalyse*. Springer, Wien (1949)
- ⁵ F. Patil, J. M. Lehn, G. Ourisson, Y. Tanahashi, und T. Takahashi. *Bull. Soc. Chim. Fr* 3085 (1965)
- ⁶ T. Clerc u. E. Pretsch, *Kernresonanzspektroskopie*, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M (1970)
- ⁷ J. Hochmannova, L. Novotny und V. Herout. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **27**, 1870 (1962)
- ⁸ F. Patil, G. Ourisson, Y. Tanahashi, M. Wada und T. Takahashi. *Bull. Soc. Chim.* 1047 (1968)
- ⁹ J. W. Conforth, R. H. Conforth und K. K. Mathew. *J. Chem. Soc.* 112 (1959)
- ¹⁰ E. Stahl. *Dünnschicht-Chromatographie, ein Laboratoriumshandbuch* 2. Aufl. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg. (1967)
a 817
- ¹¹ E. Stahl. *Micochimica Acta* **40**, 367 (1953)