

# Untersuchungen zur Charakterisierung des Prochamazulens Matricin aus *Matricaria chamomilla* L.

Studies on the Characterization of the Chamazulene Precursor Matricine from *Matricaria chamomilla* L.

Elmar Flaskamp<sup>\*a</sup>, Gottfried Zimmermann<sup>b</sup>, Gerhard Nonnenmacher<sup>c</sup> und Otto Isaac<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Anwendungstechnik Naturstoffe des Geschäftsbereichs Pharma der Degussa AG, D-6000 Frankfurt am Main

<sup>b</sup> Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt, D-6000 Frankfurt am Main

<sup>c</sup> Physikalisch-chemische Forschung der Degussa AG, D-6450 Hanau-Wolfgang

Z. Naturforsch. **37b**, 508–511 (1982); eingegangen am 24. November 1981

*Matricaria chamomilla* L., Matricine, NMR Spectra, Stereochemistry

The relative configuration of the thermolabile chamazulene precursor matricine has been established by NMR spectrometric studies.

The NMR spectral data prove to be consistent with the well-known structure of the chamomile component. On the basis of our results the levorotatory natural substance moreover can be specified stereochemically as (–)-(3S\*, 3aR\*, 4S\*, 9R\*, 9aS\*, 9bS\*)-4-acetoxy-2,3,3a,4,5,9,9a,9b-octahydro-9-hydroxy-3,6,9-trimethylazuleno[4,5-b]furan-2-one.

Trotz der Bedeutung, die dem Chamazulen und seinen natürlichen Vorläufern für die Erklärung des therapeutischen Prinzips der Kamille beigemessen wird [1], ist die chemische Struktur des in der Pflanze genuin vorliegenden, thermolabilen Prochamazulens Matricin seit seiner Isolierung aus Kamillenblüten und seiner Konstitutionsermittlung durch Čekan *et al.* [2] weder überprüft noch unter stereochemischen Aspekten betrachtet worden. Die spätere Entdeckung dieses Naturstoffs in *Artemisia caruthii* [3] wurde zwar mit einigen spektroskopischen Daten belegt, die in diesem Zusammenhang vorgenommenen Untersuchungen beschränkten sich aber im wesentlichen auf den Nachweis der Identität mit dem Kamilleninhaltsstoff. Die offenstehenden Strukturfragen wurden andiskutiert, ihre Lösung aber nicht weiter verfolgt.

In unsere pharmakologischen Untersuchungen von Kamilleninhaltsstoffen [4] haben wir Matricin und Chamazulen einbezogen [5]. Wir nahmen diese Gelegenheit zum Anlaß, die Struktur des aus der Kamille isolierten Matricins kritisch zu überprüfen und seine Konfiguration mit modernen NMR-spektrometrischen Methoden weiter aufzuklären [6].

## Ergebnisse

Die bekannte Struktur des Matricins wird durch unsere spektrometrischen Befunde bestätigt. Stereochemisch kann dem Kamilleninhaltsstoff weiterhin aufgrund unserer Ergebnisse die in der Abb. 1 dargestellte relative Konfiguration zugeschrieben werden. Die <sup>13</sup>C-NMR-, <sup>1</sup>H-NMR- und massenspektrometrischen Daten des Naturstoffs beweisen seine Identität, Reinheit und sterische Einheitlichkeit (vgl. Abbn. 2 und 3).

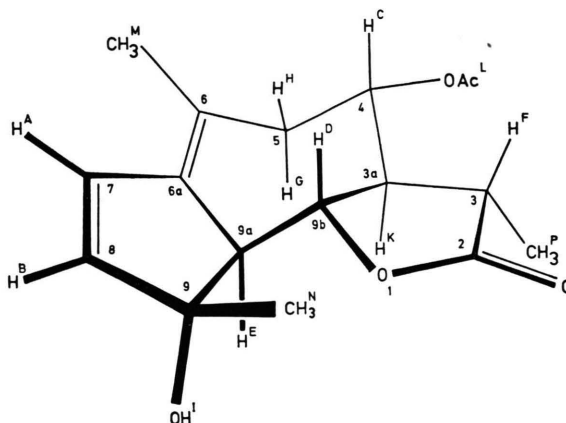


Abb. 1. Relative Konfiguration und Zuordnung der <sup>1</sup>H-NMR-Signale (vgl. Abb. 2 und Tab. I) von Matricin; IUPAC-Bezeichnung: (–)-(3S\*, 3aR\*, 4S\*, 9R\*, 9aS\*, 9bS\*)-4-Acetoxy-2,3,3a,4,5,9,9a,9b-octahydro-9-hydroxy-3,6,9-trimethylazuleno[4,5-b]furan-2-on.

\* Sonderdruckanforderungen an Dr. E. Flaskamp.  
0340-5087/82/0400-0508/\$ 01.00/0

Die bisher unbekannt konfigurativen Verhältnisse lassen sich eindeutig aus dem 270 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ableiten (vgl. Abb. 2 und Tab. I). Die Signale C, D, E, F, G und K zeigen Kopplungskonstanten zwischen 10,0 und 11,5 Hz.

Diese Werte verweisen auf vicinale axial-axial-Anordnungen der entsprechenden Protonen – eine vicinale axial-äquatorial-Kopplung kann nur zwischen den Signalen C und H nachgewiesen werden (4,1 Hz). Aus der Karplus-Conroy-Beziehung zwi-

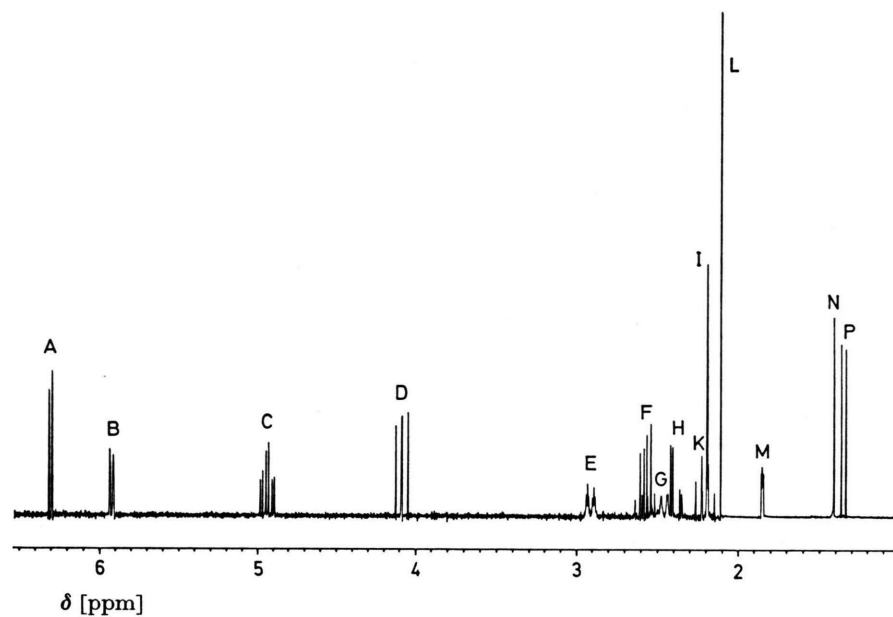


Abb. 2. 270 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Matrizin ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ). Die Auflösung wurde mathematisch durch Lorentz-Gauß-Transformation [7] verbessert, die Amplitude im Bereich zwischen 2,15 und 6,50 ppm außerdem aus optischen Gründen vierfach verstärkt. Zur Zuordnung der Signale vgl. Abb. 1 und Tab. I.

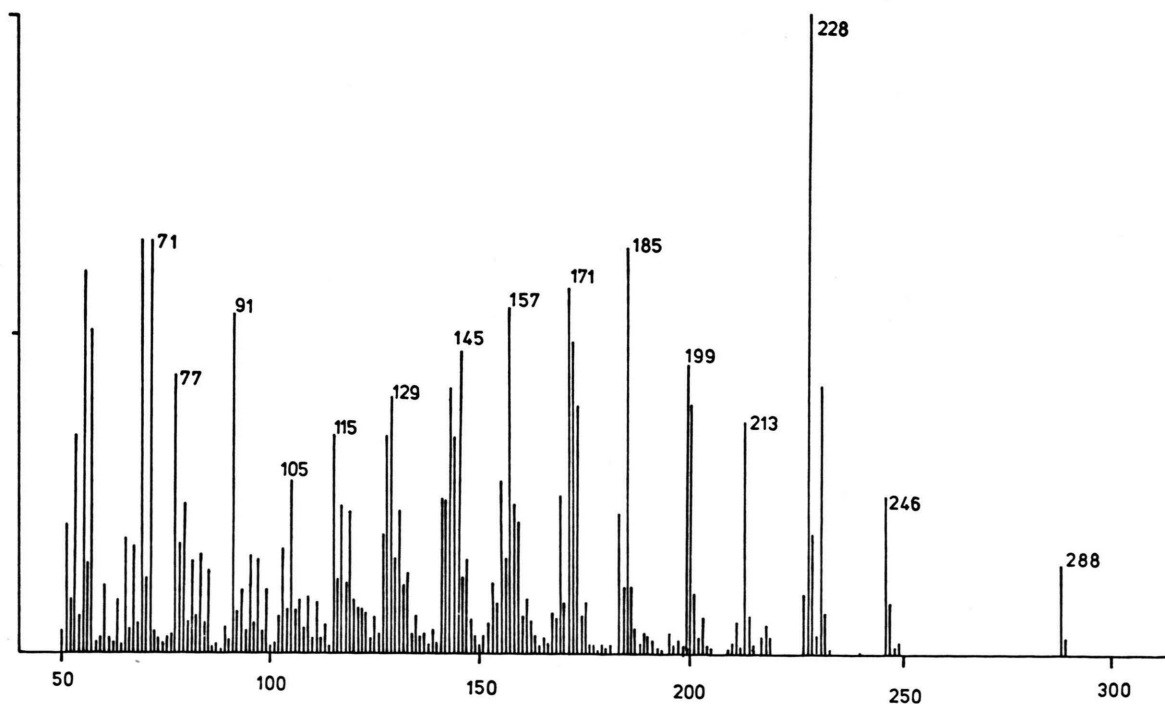


Abb. 3. 70 eV EI-Massenspektrum des Matrizins; Direkteinlaß; Probertemperatur etwa 130 °C.

Tab. I. Daten zum 270 MHz <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Matrizin (vgl. Abb. 2).

Signal <sup>a</sup>	δ [ppm] <sup>b</sup>	M <sup>c</sup>	Int.	Kopplungskonstanten [Hz] <sup>d</sup>	NOE <sup>e</sup>
A	6,32	d	1	<sup>3</sup> J <sub>AB</sub> : 5,8	10%; M
B	5,93	bd	1	<sup>6</sup> J <sub>BM</sub> : ca. 0,5; <sup>6</sup> J <sub>BG</sub> : ca. 0,7	5,5%; N
C	4,94	ddd	1	<sup>3</sup> J <sub>CK</sub> : 10,3; <sup>3</sup> J <sub>CH</sub> : 4,1; <sup>3</sup> J <sub>CG</sub> : 10,3	–
D	4,09	dd	1	<sup>3</sup> J <sub>DE</sub> : 11,1; <sup>3</sup> J <sub>DK</sub> : 10,0	9,5%; N
E	2,91	m	1	<sup>5</sup> J <sub>EM</sub> : ca. 2,2; <sup>5</sup> J <sub>EG</sub> : ca. 2,2; <sup>5</sup> J <sub>EH</sub> : ca. 0,5	–
F	2,57	dq	1	<sup>3</sup> J <sub>FK</sub> : 11,5; <sup>3</sup> J <sub>FP</sub> : 7,0	–
G	2,48	m	1	<sup>2</sup> J <sub>GH</sub> : 15,6; <sup>4</sup> J <sub>GM</sub> : ca. 1,2	–
H	2,39	m	1	vgl. C, E, G	–
I	2,2	bs	1	–	5,5%; N
K	2,21	m	1	vgl. C, D, F	–
L	2,11	s	3	–	–
M	1,85	m	3	vgl. B, E, G	–
N	1,41	s	3	–	–
P	1,35	d	3	vgl. F	–

<sup>a</sup> Die Zuordnungen der Signale sind in der Abb. 1 dargestellt; <sup>b</sup> bezogen auf TMS; <sup>c</sup> Multiplizität: s = Singulett, d = Dublett, q = Quartett, m = Multipllett, b = breit; <sup>d</sup> Werte ± 0,1 Hz; <sup>e</sup> Prozent NOE (Kern-Overhauser-Effekt) nach Einstrahlung bei der Frequenz des angegebenen Signals.

schen Diederwinkel und vicinaler Kopplungskonstante läßt sich mit diesen Werten somit eindeutig die in der Abb. 1 dargestellte *quasi*-Sesselkonfiguration des Cycloheptenrings ableiten [8]. Die Daten stehen im übrigen mit Untersuchungsergebnissen an einem vergleichbar substituierten Ringsystem in Einklang [9].

Die über Entkopplungsexperimente nicht bestimmbare Konfiguration an C-9 wurde durch Kern-Overhauser-Effekt-Differenzmessungen [10] ermittelt. Die Wechselwirkung zwischen D und N (vgl. Tab. I) beweist eindeutig die *syn*-Anordnung dieser Molekülregion, wie sie in der Abb. 1 dargestellt ist.

### Experimenteller Teil

Die NMR-Spektren wurden an den Geräten Bruker WH-270 (<sup>1</sup>H) und Varian CFT-20 (<sup>13</sup>C) aufgenommen. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abb. 2) ist die Auflösung mathematisch durch Lorentz-Gauß-Transformation [7a] und Zerofilling von 16 K auf 32 K Adressen [7b] verbessert worden. Die Kopplungskonstanten wurden durch Homoentkopplungsexperimente bestimmt. Die NOE-Werte resultieren aus der Integration der Signaldifferenz von Spektrenpaaren mit on- und off-resonance-Einstrahlung der Methylsignalfrequenzen; sie beziehen sich jeweils auf ein Proton.

Die Massenspektren wurden auf übliche Weise über den Direkteinlaß an einem Finnigan-Gerät der Typenklasse 4023 gemessen.

Matrizin haben wir nach dem in der Literatur von Čekan *et al.* [2a] beschriebenen und von Stahl [11] modifizierten Verfahren aus Kamillenblüten isoliert. Das nach diesen Angaben durch Kristallisation aus Ether gewonnene Rohmatrizin haben wir säulen-chromatographisch weiter aufbereitet.

Zu diesem Zweck wurde – nach vergeblichen Versuchen mit Kieselgel und neutralem Aluminiumoxid, auf denen sich Matrizin nach kurzer Zeit in der Säule zum Teil zu zersetzen begann – Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe 3,75 (400 g neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Woelm mit 40 ml Wasser versetzen, gleichmäßig verrühren und über Nacht stehen lassen) verwendet. Mit dem Elutionsmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99:1 wurden jeweils bis zu 2 g Rohmatrizin gereinigt. Die Chromatographie wurde zur Vermeidung der Zersetzungsprozesse an der stationären Phase in einem Zeitraum von nur wenigen Stunden durchgeführt. Die Matrizinfraktionen wurden vereinigt, schonend im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Digerieren mit Ether zur Kristallisation gebracht. Ausbeuten zwischen 60 und 75%.

Farblose Kristalle; Schmp. (Zers.): 154–161 °C (Ab 130 °C: 10 °C/min), Lit.: 158–160 °C [2a, 11], 152–156 °C [3].

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (306,36)

Ber. C 66,65 H 7,24 O 26,11,  
Gef. C 66,7 H 7,1.

[α]<sub>D</sub> = –134,8 (10 g/100 ml CHCl<sub>3</sub>); Lit.: –131 [2a], –122 [3, 11]. – IR (1 mg/300 mg KBr): identisch mit den publizierten Daten [11]. – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): s. Abb. 2. – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS): 177,6 (s; C-2), 169,9 (s; C=O der Acetylgruppe), 140,7 (d; C-7), 136,8 (s; C-6a), 129,8 (d; C-8), 123,7 (s; C-6), 84,2 (s; C-9), 79,3 (d; C-4), 71,8 (d; C-9b), 58,8 (d; C-9a), 56,7 (d; C-3), 42,5 (t; C-5), 40,4 (d; C-3a), 25,1 (q; Acetyl-CH<sub>3</sub>), 23,5 (q; C-6-CH<sub>3</sub>), 21,1 (q; C-9-CH<sub>3</sub>), 15,4 (q; C-3-CH<sub>3</sub>). (Die Zuordnungen der <sup>13</sup>C-Signale wurden nicht weiter abgesichert, und sind deshalb nicht immer eindeutig.)

Massenspektren:

CI/Isobutan: (M+H)<sup>+</sup> = m/e 307; weitere Ionen

bei  $m/e$  289, 267, 247, 229, 201, 185 und 183. – EI (70 eV): s. Abb. 3.

Das so gereinigte und bei Raumtemperatur gelagerte Matrizin verfärbte sich schon nach kurzer Zeit gelblich, erwies sich aber nach über sechsmonatiger Lagerung bei  $-30^\circ\text{C}$  unter Stickstoff optisch und analytisch als stabil.

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Kessler, Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt, Frau I. Schmidt und Herrn Dr. E. Busker, Physikalisch-chemische Forschung der Degussa AG, und den Herren P. Fuchs und G. Aulbach vom Chemiewerk Homburg, Zweigniederlassung der Degussa AG, für ihre Hilfestellungen.

- 
- [1] Als Übersicht u. a. zusammengefaßt in:  
a) O. Isaac und H. Schimpke, *Mitt. Dtsch. Pharmaz. Ges.* **35**, 133, 157 (1965);  
b) O. Isaac, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **114**, 255 (1974);  
c) O. Isaac und G. Kristen, *Med. Welt* **31**, 1145 (1980).
- [2] Z. Čekan, V. Herout und F. Šorm  
a) *Coll. Czech. Chem. Commun.* **19**, 798 (1954);  
b) *Chem. Ind.* **1956**, 1234;  
c) *Coll. Czech. Chem. Commun.* **22**, 1921 (1957).
- [3] J. C. Spitzer und C. Steelink, *J. Pharm. Sci.* **56**, 650 (1967).
- [4] a) O. Isaac, *Planta Med.* **35**, 118 (1979);  
b) V. Jakovlev, O. Isaac, K. Thiemer und R. Kunde, *Planta Med.* **35**, 125 (1979);  
c) I. Szelenyi, O. Isaac und K. Thiemer, *Planta Med.* **35**, 218 (1979);  
d) S. Habersang, F. Leuschner, O. Isaac und K. Thiemer, *Planta Med.* **37**, 115 (1979);  
e) U. Achterrath-Tuckermann, R. Kunde, E. Flaskamp, O. Isaac und K. Thiemer, *Planta Med.* **39**, 38 (1980).
- [5] V. Jakovlev, O. Isaac und E. Flaskamp, *Manuskript in Vorbereitung.*
- [6] Zur Stereochemie anderer Kamilleninhaltsstoffe vgl.: E. Flaskamp, G. Nonnenmacher, G. Zimmermann und O. Isaac, *Z. Naturforsch.* **36b**, 1023 (1981).
- [7] a) R. R. Ernst, *Adv. Mag. Reson.* **2**, 59 (1966);  
b) M. L. Martin, G. J. Martin und J. J. Delpuech, *Practical NMR Spectroscopy*, p. 143, Heyden & Son, London 1980.
- [8] H. Günther und G. Jikeli, *Chem. Rev.* **77**, 599 (1977) und dort zitierte Literatur.
- [9] K. Wada und K. Munakata, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4677.
- [10] C. R. Jones, C. T. Sikakana, S. Hehir, M. C. Kuo und W. A. Gibbons, *Biophys. J.* **24**, 815 (1978).
- [11] E. Stahl und W. Schild, *Pharmazeutische Biologie; Drogenanalyse II: Inhaltsstoffe und Isolierungen*, S. 391ff., G. Fischer Verlag, Stuttgart 1981.