

## Zur Stereochemie der Bisaboloide aus *Matricaria chamomilla* L.

On the Stereochemistry of the Bisaboloids from *Matricaria chamomilla* L.

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

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

<sup>b</sup> der Physikalisch-Chemischen Forschung der Degussa AG, Wolfgang,

<sup>c</sup> dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

Z. Naturforsch. **36b**, 1023–1030 (1981); eingegangen am 30. April 1981

*Matricaria chamomilla* L., Bisaboloids, <sup>13</sup>C NMR Spectra, Shift-Reagents

The stereochemistry of the bisaboloids in chamomile—with the exception of bisaboloxide C—has been elucidated. The in-vitro-examination of the mutual convertibilities of some bisaboloids gave evidence for the stereochemical accordance of the common chiral centres of all the bisaboloids. The absolute configurations of the remaining third asymmetric carbon atoms in bisaboloxide A and B have been determined by NMR spectroscopic studies in comparison with their unnatural semisynthetic epimers. All the stereogenic centres of the bisaboloxides A and B, of (—)- $\alpha$ -bisabolol and of bisabolonoxide A turn out to be S-configured.

Den Bisaboloiden kommt neben dem Chamazulen eine dominierende Rolle bei der Identifizierung und Typisierung der im Handel befindlichen Kamillensorten zu [1]. Bereits 1951 entdeckten Sorm *et al.* [2] das Vorkommen einiger bisher unbekannter, flüssiger Sesquiterpenalkohole im Kamillenöl, die später von Sampath *et al.* [3, 4] in ihrer Struktur aufgeklärt werden konnten. Der chemische Aufbau dieser Substanzen wies eine Verwandtschaft zum gleichzeitig entdeckten (—)- $\alpha$ -Bisabolol auf, das seit dieser Zeit für die therapeutische Wirkung der Kamille zunehmend als bedeutsam erkannt wurde. Die neu entdeckten Substanzen wurden aufgrund dieser Strukturverwandtschaft als Bisaboloxide A und B bezeichnet. Zusammen mit dem (—)- $\alpha$ -Bisabolol wurde noch ein weiteres, kristallines Bisaboloid entdeckt [2], dessen Strukturaufklärung erst 1976 abgeschlossen wurde und das heute als Bisaboloxid C bekannt ist [6]. Als sekundäre Alkohole lassen sich die Bisaboloxide A und C *in vitro* leicht zu den entsprechenden Bisabolonoxiden oxidieren [6–8], in der Pflanze konnte bisher jedoch nur Bisabolonoxid A nachgewiesen werden [7–9].

Da die Bildung der verschiedenen Bisaboloxide formal durch Umlagerungsprozesse der theoretisch denkbaren Epoxide des (—)- $\alpha$ -Bisabolols dargestellt werden kann, war die Vermutung naheliegend, daß die Bisaboloxide ebenso wie Bisabolonoxid A

höhere Stoffwechselprodukte der Kamille sein könnten, die auf biologischem Wege aus dem primär von der Kamille gebildeten (—)- $\alpha$ -Bisabolol entstehen [3–7]. Ontogenetische Untersuchungen von Franz, nach denen der relative Bisabololanteil des ätherischen Öls gewisser Kamillensorten im Verlauf der Blütenentwicklung abnimmt, während der Gehalt an Bisaboloxiden (und Bisabolonoxid A) ansteigt [10], scheinen diese Annahme zu bestätigen. Durch systematische Kreuzungsversuche konnte dieser Stoffwechselprozeß ausgeschaltet und eine Kamillensorte herangezüchtet werden, die diese Metabolisierung nicht vollzieht und deren Bisaboloidspektrum ausschließlich das physiologisch aktivere (—)- $\alpha$ -Bisabolol aufweist. Diese genetische Veranlagung wird rezessiv vererbt und geht beim Einkreuzen von anderen Kamillensorten wieder verloren [11, 12].

Obwohl die Identität und die chemische Konstitution des (—)- $\alpha$ -Bisabolols schon früh bestimmt werden konnten, brachten es die teilweise nur geringfügigen Substituentenunterschiede an den chiralen Zentren des Moleküls mit sich, daß die genaue stereochemische Zuordnung dieses Kamillwirkstoffes zu einer der vier theoretisch ableitbaren stereoisomeren Strukturen des  $\alpha$ -Bisabolols erst in jüngster Zeit getroffen werden konnte [13, 14]. Heute kann die absolute Konfiguration jedes optisch einheitlichen  $\alpha$ -Bisabolols mit Hilfe NMR-spektrometrischer Verfahren bestimmt werden [15].

Die genaue Stereochemie der anderen Bisaboloide ist bisher jedoch noch nicht ermittelt worden, ob-

\* Sonderdruckanforderungen an Dr. E. Flaskamp, Daimlerstraße 25, D-6000 Frankfurt am Main 1.

wohl die Bisabololoxide A und B jüngst erneut einer kritischen Strukturanalyse unterzogen und in ihren bekannten Konstitutionen bestätigt worden sind [6]. Die Strukturformeln der Bisabololoxide weisen immerhin drei in ihrer Konfiguration noch ungeklärte Asymmetriezentren auf, aus denen in beiden Fällen theoretisch acht stereoisomere Formen abgeleitet werden können. Die oben angeführten ontogenetischen Experimente lassen die übereinstimmende Anordnung der gemeinsamen stereogenen Zentren aller Bisaboloide vermuten. Wegen der grundsätzlichen Bedeutung dieses Themas entschlossen wir uns, diese Schlußfolgerung durch Ermittlung der Gesamtstereochemie dieser Naturstoffe – soweit möglich – zu überprüfen. In Ermangelung geeigneten Drogenmaterials mußten wir auf die Strukturüberprüfung des Bisabololoxids C verzichten, das von uns bis heute in keiner handelsüblichen Kamille aufgefunden werden konnte.

### Ergebnisse

Bereits Sampath *et al.* [4] beschrieben die biogeneseähnliche Oxidation eines natürlichen  $\alpha$ -Bisabolols zum entsprechenden Bisabololoxid B und einem Strukturisomeren, dem sie aufgrund von spektralen Daten am neu geschaffenen Asymmetriezentrum die epimere Konfiguration zuschrieben. Wir haben diese Reaktion mit Kamillenbisabolol wiederholt und die beiden etwa im Verhältnis 1:1 entstandenen Reaktionsprodukte genauer charakterisiert. Eine der beiden synthetischen Substanzen erwies sich als identisch mit dem natürlichen Kamilleninhaltsstoff, den wir zuvor aus dem ätherischen Öl einer argentinischen Kamillendroge isoliert hatten. Als Kriterien wurden DC-Verhalten, optische Drehung, IR-,  $^1\text{H}$ -NMR-, Massen- und vor allem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren herangezogen, die sich bei der Strukturanalyse der verschiedenen diastereomeren  $\alpha$ -Bisabolole als sehr aufschlußreich erwiesen hatten [15]: (–)- $\alpha$ -Bisabolol und Bisabololoxid B stimmen demnach in den absoluten Konfigurationen der beiden gemeinsamen chiralen Zentren überein.

Das Massenspektrum der anderen Verbindung ist identisch mit dem des Bisabololoxids B. Unter den hier vorgegebenen Reaktionsbedingungen kann dieses Kriterium stereochemisch nur von der im neu geschaffenen Asymmetriezentrum epimeren Verbindung eingehalten werden, wie schon Sampath *et al.* beschrieben haben [4]. In allen anderen

physikalisch-chemischen Parametern zeigten sich aber deutliche Unterschiede, die wir zur Ermittlung der sterischen Anordnung der beiden epimeren Substanzen herangezogen haben (vgl. Abb. 1).

Sehr ähnlich sind die 270-MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der beiden Verbindungen; in  $\text{CDCl}_3$ -Lösung erscheint lediglich das Signal des tertiären Protons im Tetrahydrofuranring des Bisabololoxids B (Multiplett bei 3,79 ppm) bei ca. 0,12 ppm tieferem Feld als das entsprechende Signal des *epi*-Bisabololoxids B (Multiplett bei 3,67 ppm). Die  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischen Untersuchungen von Gagnaire und Monzeglio an 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranen [16], nach denen das Signal der tertiären Protonen des *trans*-2,5-Dimethyltetrahydrofurans bei etwa 0,15 ppm tieferem Feld erscheint als die entsprechende Resonanzlinie der Protonen des *cis*-Isomeren (4,02 gegenüber 3,86 ppm), können als Indiz dafür gewertet werden, daß im Bisabololoxid B die *trans*-Anordnung der Hauptsubstituenten des Tetrahydrofuranrings (Cyclohexenring und Hydroxyisopropylgruppe) vorliegt, wie es in den Abbn. 1 und 2 dargestellt ist.

Es wurde versucht, aus homonuklearen Kern-Overhauser-Effekt-Messungen einen Beweis für die Zuordnung der beiden Isomeren abzuleiten; die Resultate führten jedoch zu widersprüchlichen Deutungen und waren nicht zweifelsfrei interpretierbar. Die diesbezüglichen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden von in  $\text{C}_6\text{D}_6$  gelösten Substanzen registriert. In diesem Solvens werden die Methylsignale, die in den Spektren der in  $\text{CDCl}_3$  gelösten Substanzen zum Teil zusammenfallen, gut separiert; sie weisen allerdings – ebenso wie die Signale des olefinischen Protons – in den Spektren der beiden Isomeren nahezu identische chemische Verschiebungen auf. Der schon zuvor festgestellte charakteristische Unterschied in der chemischen Verschiebung des tertiären Protons im Tetrahydrofuranring der beiden Verbindungen ist im übrigen auch bei diesem Lösungsmittel mit ca. 0,10 ppm festzustellen.

Erst die mit dem paramagnetischen Verschiebungsreagens  $\text{Eu}(\text{FOD})_3$  induzierten Verschiebungen in den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der beiden Verbindungen ermöglichten in Zusammenhang mit den aus den  $^1\text{H}$ -off-resonance-entkoppelten Spektren abzulesenden Multiplizitäten und durch Vergleich mit den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signalen des Eduktes eine Zuordnung der sterischen Gegebenheiten der beiden Substanzen (vgl. Abb. 2).

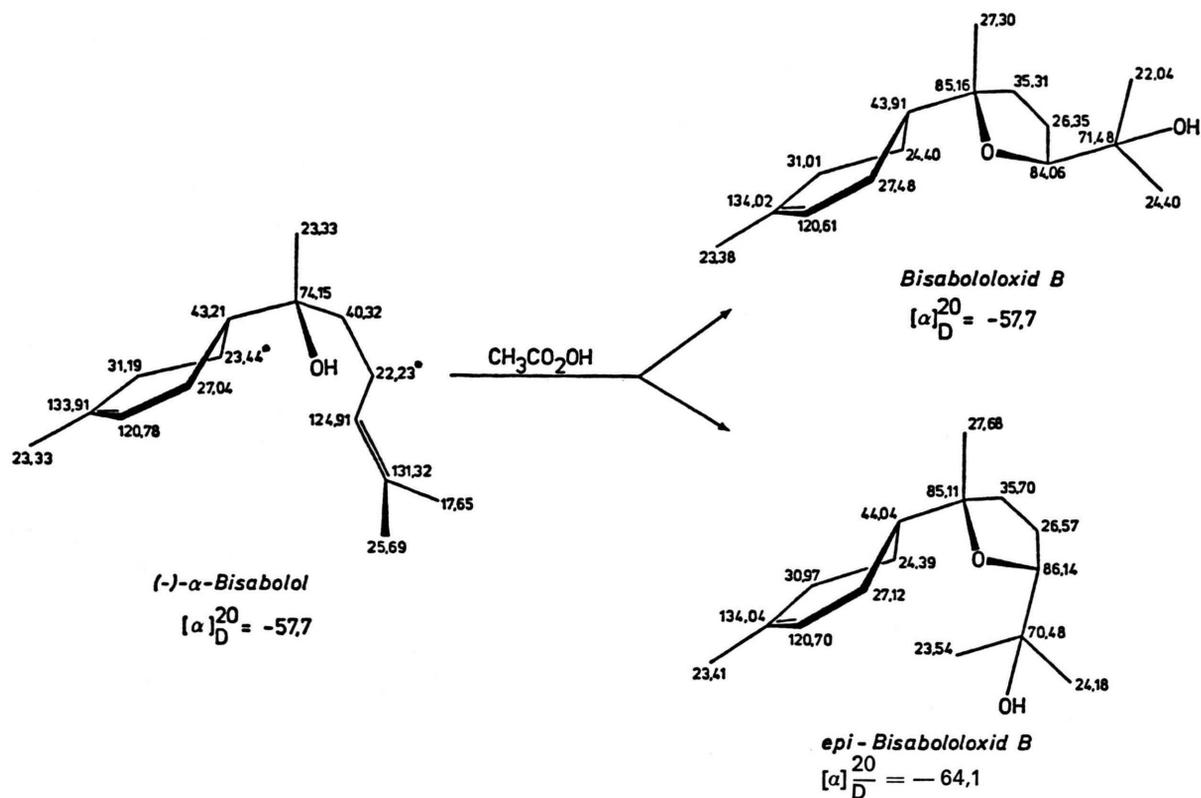


Abb. 1. Stereochemie, spezifische optische Drehung und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale [ppm] der beiden epimeren Bisabololoxide B. \* = Zuordnung nicht eindeutig.

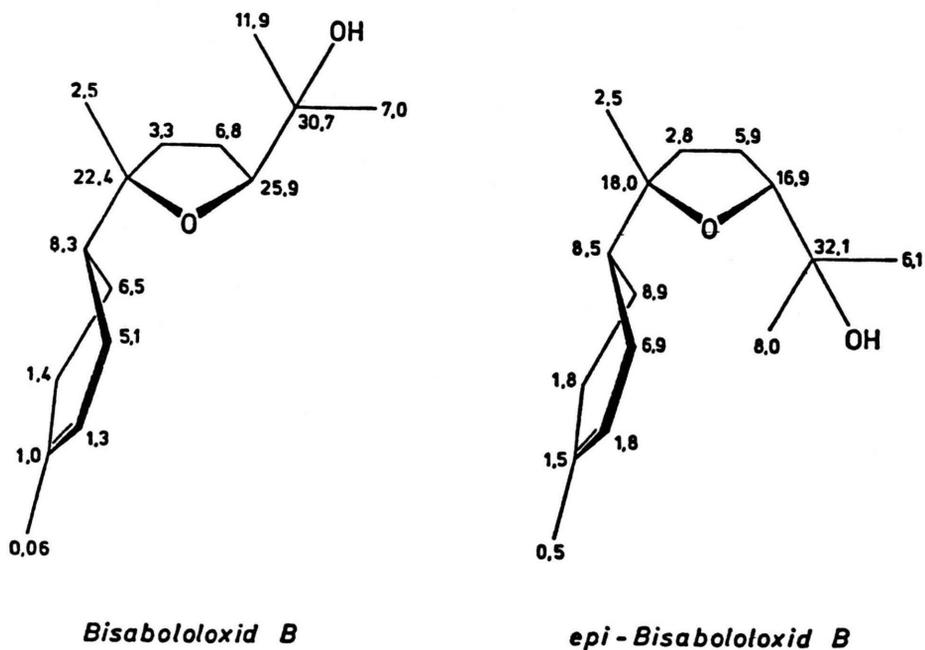


Abb. 2.  $\text{Eu}(\text{FOD})_3$ -induzierte Shifts der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale [in ppm] der beiden epimeren Bisabololoxide B, extrapoliert auf ein 1:1-Verhältnis (mol/mol) von Shiftreagens zu Substrat.

Von der Komplexbildung am stärksten beeinflusst werden die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale der den beiden Sauerstoffatomen räumlich am nächsten stehenden Kohlenstoffatome. Hier ergeben sich bei beiden Isomeren augenfällige Verschiebungen, die aber zur einfachen Diskussion der Abstandsverhältnisse nicht herangezogen werden dürfen. In der unmittelbaren Nähe des Komplexbildungszentrums kann das Ausmaß der lanthanoidinduzierten Verschiebung stark vom Winkel-Term der McConnell-Gleichung bestimmt werden – hinzu kommt der Anteil an reiner Kontaktverschiebung [17]. Sterische Verhältnisse können also aus dem Größenvergleich der lanthanoidinduzierten Verschiebungen der Kohlenstoffatome dieses Nahbereichs nicht ohne weiteres abgeleitet werden.

Als sehr geeignet hingegen erwiesen sich die lanthanoidinduzierten Verschiebungen der  $^{13}\text{C}$ -Signale des Cyclohexenrings, die vorwiegend bei der *cis*-Anordnung der beiden Hauptsubstituenten des Tetrahydrofuranrings (Cyclohexenring und Hydroxyisopropylgruppe) hervortreten sollten. In diesem Fall können die Kohlenstoffatome des Cyclohexenrings aufgrund ihrer größeren Nähe zum Koordinationszentrum des Metallkomplexes eine deutlicher hervortretende lanthanoidinduzierte Verschiebung erfahren. Diese Einflüsse treten in der Tat in den Spektren des *epi*-Bisabololoxids B subtil, aber signifikant hervor; die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale des Cyclohexenrings werden – bis auf eine Ausnahme – alle etwa 1,3–1,5-mal, das der daran gebundenen Methylgruppe sogar etwa 8-mal so stark verschoben wie die entsprechenden Linien in den Spektren des Bisabololoxids B. Diese Untersuchungsergebnisse sprechen deshalb für die in den Abb. 1 und 2 dargestellten stereochemischen Verhältnisse.

Ebenso wie die gemeinsamen Chiralitätszentren des (–)- $\alpha$ -Bisabolols und des Bisabololoxids B in ihrer Stereochemie übereinstimmen, korrelieren die sterischen Gegebenheiten derselben bisabololoidtypischen Asymmetriezentren des Bisabololoxids A mit denen des Bisabolonoxids A. Dieser Sachverhalt ergibt sich aus dem Befund, daß sich das aus Bisabololoxid A durch Oxidation hergestellte Bisabolonoxid A mit dem aus einer türkischen Kamille isolierten Kamilleninhaltsstoff in jeder Beziehung als identisch erwies. Beide Substanzen zeigten identische spektroskopische Eigenschaften (optische Drehung,  $^1\text{H}$ -NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR- und IR-Spektren),

und bei einem Mischschmelzpunkt war keine Depression festzustellen.

Diese Experimente, mit denen *in vitro* nachgewiesen wurde, daß die einzelnen Bisaboloide auch auf chemischem Wege ineinander überführbar sind, stehen im Einklang mit den publizierten Postulaten über die Biogenese der einzelnen Bisaboloide [3–7] und bestätigen die bereits oben erwähnten Befunde von Franz [10], nach denen der Gehalt an Bisabololoxiden und Bisabolonoxid A auf Kosten des relativen Bisabololanteils im Verlauf der Blütenentwicklung im ätherischen Öl ansteigt. (–)- $\alpha$ -Bisabolol fungiert also offensichtlich wirklich als biogenetische Vorstufe der beiden Bisabololoxide und des Bisabolonoxids A; als solche bestimmt es somit auch die Anordnung der absoluten Konfiguration der gemeinsamen stereogenen Zentren. Mit gutem Grund kann deshalb davon ausgegangen werden, daß Bisabololoxid A ebenso wie (–)- $\alpha$ -Bisabolol in S,S-Konfiguration der gemeinsamen Chiralitätszentren vorliegt.

Offen blieb deshalb nur noch die Frage nach der absoluten Konfiguration im dritten Asymmetriezentrum. Partialsynthetisch konnte die zu Bisabololoxid A epimere Verbindung durch Reduktion der Ketofunktion des Bisabolonoxids A leicht gewonnen werden. Durch Vergleich der physikalischen Daten der beiden Substanzen war die Zuordnung eindeutig: *epi*-Bisabololoxid A ist im Gegensatz zu Bisabololoxid A kristallin, was von vornherein aus entropischen Überlegungen heraus die bisäquatoriale Anordnung der beiden Hauptsubstituenten des Tetrahydropyranrings (Cyclohexenring und Alkoholgruppe) nahelegt. Diese Vermutung wird durch die eindeutigen Informationen aus den  $^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren belegt. Nur bei äquatorialer Anordnung der Alkoholfunktion können beide  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale der benachbarten geminalen Methylgruppen die als  $\gamma$ -Effekt [18] bekannte Verschiebung zu höherem Feld erfahren; bei axialer Lage kann die Hydroxylgruppe nur die benachbarte äquatoriale Methylgruppe abschirmen. Beim Vergleich der in der Abb. 3 angegebenen chemischen Verschiebungen der Methylgruppen ist dieser  $\gamma$ -Effekt (22,38 und 22,23 resp. 23,39 ppm) gegenüber dem Signal der nicht abgeschirmten Methylgruppe (bei 25,92 ppm) deutlich zu erkennen.

Unterstützt wird diese Zuordnung durch die Aussagen, die aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren abgeleitet werden können. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Signal des tertiären

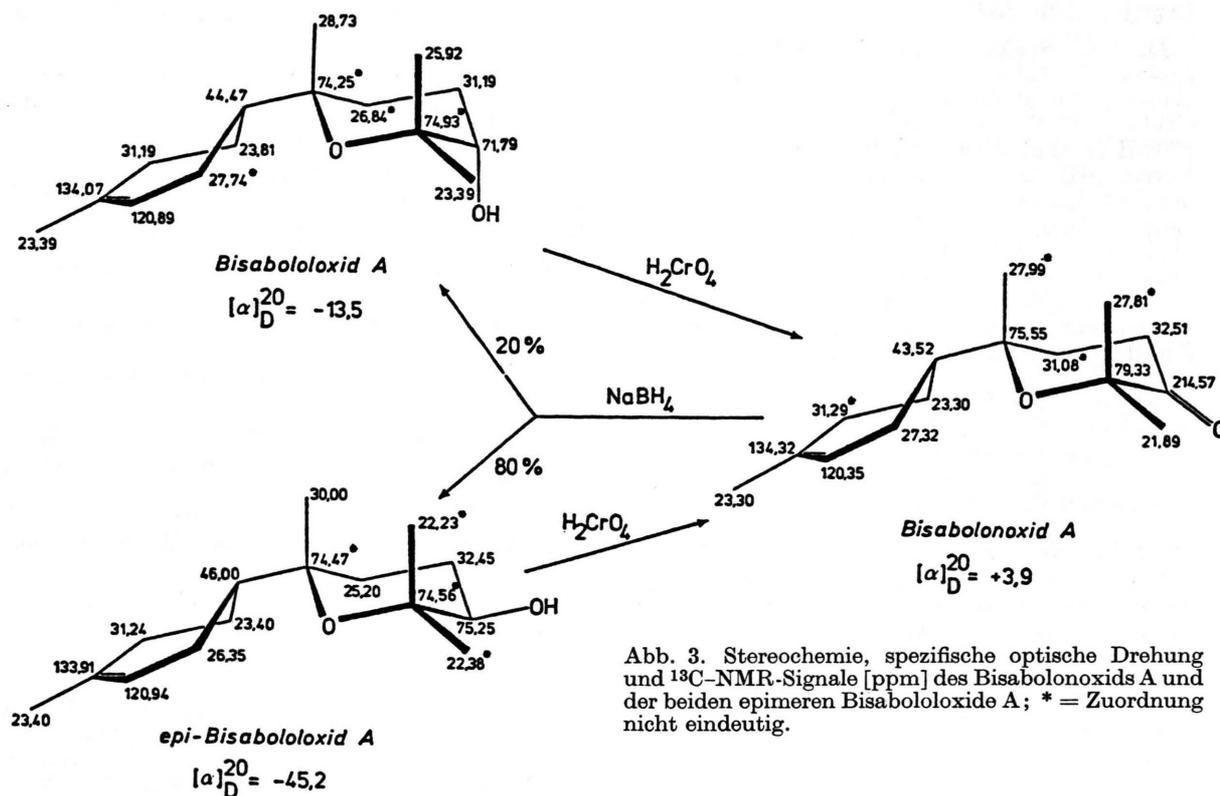


Abb. 3. Stereochemie, spezifische optische Drehung und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale [ppm] des Bisabolonoxids A und der beiden epimeren Bisabololoxide A; \* = Zuordnung nicht eindeutig.

Protonen des Tetrahydropyranrings ist im Spektrum des epi-Bisabololoxids A (bei 3,35 ppm) wesentlich breiter aufgespalten als das analoge Signal im Spektrum des Bisabololoxids A (bei 3,42 ppm). Für epi-Bisabololoxid A verweist dieser Befund auf eine relativ große Kopplungskonstante, wie sie für vicinale  $\text{CH}_{\text{ax}}/\text{CH}_{\text{ax}}$ -Kopplungen zu erwarten ist – die Alkoholfunktion des epi-Bisabololoxids A muß demnach äquatorialständig, die des Bisabololoxids A axialständig angeordnet sein. Durch diesen stereochemischen Unterschied erklärt sich weiterhin auch die Tatsache, daß die  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der geminalen Methylgruppen des Tetrahydropyranrings beim Bisabololoxid A durch die unterschiedliche sterische Wechselwirkung mit der benachbarten, axialständigen Alkoholgruppe eine differierende chemische Verschiebung erfahren, beim epi-Bisabololoxid A hingegen aufgrund der vergleichbaren Nachbargruppeneffekte mit der benachbarten, äquatorialständigen Hydroxylgruppe nur ein einziges Signal doppelter Intensität aufweisen. Die in Abb. 3 dargestellten stereochemischen Verhältnisse stehen somit ebenfalls eindeutig fest.

Die hier vorliegenden Ergebnisse erlauben eine Präzisierung der bisherigen Nomenklatur der Kamillenbisaboloide; entsprechend der IUPAC-Nomenklatur können sie wie folgt bezeichnet werden:

- (–)- $\alpha$ -Bisabolol: (–)-(1'S.2S)-6-Methyl-2-(4-methyl-3-cyclohexen-1-yl)-5-hepten-2-ol;
- (–)-Bisabololoxid A: (–)-(1'S.3S.6S)-Tetrahydro-2.2.6-trimethyl-6-(4-methyl-3-cyclohexen-1-yl)-2H-pyran-3-ol;
- (–)-Bisabololoxid B: (–)-(1''S.2'S.5'S)-1-Methyl-1-[tetrahydro-5-methyl-5-(4-methyl-3-cyclohexen-1-yl)furan-2-yl]ethanol;
- (+)-Bisabolonoxid A: (+)-(1'S.6S)-Tetrahydro-2.2.6-trimethyl-6-(4-methyl-3-cyclohexen-1-yl)-2H-pyran-3-on.

### Experimenteller Teil

Die NMR-Spektren wurden von in  $\text{CDCl}_3$  gelösten Proben mit TMS als internem Standard an einem EM-360 A-Gerät der Firma Varian ( $^1\text{H}$ ; 60 MHz), einem WH-270-Gerät der Firma Bruker ( $^1\text{H}$ ; 270 MHz) und einem CFT-20-Gerät der Firma Varian ( $^{13}\text{C}$ ; 20 MHz) registriert. Die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -Signale erfolgte unter Zuhilfenahme der Literaturdaten für Bisabolol [15] sowie der Multiplizitäten der in den  $^1\text{H}$ -off-resonance-entkoppelten Spektren auftretenden Signale. Außerdem wurden die von  $\text{Eu}(\text{FOD})_3$  induzierten paramagnetischen Verschiebungen berücksichtigt. Nicht eindeutige Zuordnungen sind in den Abbn. 1 und 3 mit \* gekennzeichnet.

(—)-*a*-Bisabolol wurde nach einer früher beschriebenen Methodik [19] aus dem ätherischen Öl einer spanischen Kamille isoliert. Die Substanz stimmte in allen physikalischen Kriterien mit den publizierten Daten [15] überein.

#### Bisabololoxide A und B

49 g eines Gemisches der Bisabololoxide A und B, das bei der Aufbereitung von Kamillenölen argentinischer und ägyptischer Provenienz angefallen war [19], wurden in 200 ml Pyridin gelöst und mit 50 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 24-stdg. Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde auf übliche Weise aufgearbeitet (Wasserzugabe, Auflösen der Reaktionsprodukte in Methylenchlorid, Ausschütteln – zunächst mit verdünnter Schwefelsäure, dann mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung –, Trocknen über Natriumsulfat, Einengen im Vakuum). Die säulenchromatographische Trennung (1700 g Kieselgel 60; Petrolether/Ässigester 9:1) lieferte neben insgesamt 10 g Mischfraktionen 35 g sauberes Bisabololoxid A-acetat und 18,5 g reines Bisabololoxid B.

26,6 g Bisabololoxid A-acetat wurden in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 3 g Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt. Nach 30-min. Reaktionszeit bei Siedetemperatur wurden die entstandenen Aluminiumkomplexe durch vorsichtige Zugabe eines Tetrahydrofuran/Wassergemisches zerstört und die ausgefallenen voluminösen Aluminiumsalze durch Vakuumfiltration über Kieselgur abgetrennt. Einengen des Filtrates lieferte 21,1 g DC-sauberes Bisabololoxid A (93%).

Die so isolierten beiden Bisabololoxide A und B ließen sich ebenso wie Bisabololoxid A-acetat im Ölpumpenvakuum bei ca. 180–190 °C Luftbadtemperatur im Glasrohrfen (Fa. Büchi) destillieren und zeigten folgende Charakteristika:

*Bisabololoxid A*: Viskoses Öl; GC-Reinheit ca. 99,2%.

$[\alpha]_D^{20} = -13,5$  ( $c = 1$  g/100 ml MeOH);

$[\alpha]_D^{20} = -28,0$  ( $c = 10$  g/100 ml  $\text{CCl}_4$ ; Lit.:  $-41,7$  [6],  $-42,2$  [3]).

IR-Spektrum: Identisch mit den publizierten Daten [19].

MS-Spektrum: Identisch mit den publizierten Daten [6].

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum: Vgl. die Zahlen in Abb. 3.

$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum: Identisch mit den publizierten Daten [19].

*Bisabololoxid B*: Viskoses Öl; GC-Reinheit ca. 99,8%.

$[\alpha]_D^{20} = -57,7$  ( $c = 10$  g/100 ml MeOH);

$[\alpha]_D^{20} = -57,4$  ( $c = 10$  g/100 ml  $\text{CCl}_4$ ; Lit.:  $-46,9$  [4]).

IR-Spektrum: Identisch mit den publizierten Daten [19].

MS-Spektrum: Identisch mit den publizierten Daten [6].

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum: Vgl. die Zahlen in Abb. 1.

$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum: Identisch mit den publizierten Daten [19].

*Bisabololoxid A-acetat*: Viskoses Öl; GC-Reinheit ca. 100%.

$[\alpha]_D^{20} = +13,3$  ( $c = 10$  g/100 ml MeOH; Lit.:  $+7,1$  [3]).

#### Bisabolonoxid A

1,3 g Bisabololoxid A wurden in ca. 50 ml Aceton p.a. gelöst und mit 1,6 ml einer Oxidationslösung versetzt, die durch Auflösen von 2,7 g Chromsäureanhydrid ( $\text{CrO}_3$ ) in 7,7 ml Wasser und 2,3 ml konzentrierter Schwefelsäure bereit worden war. Nach 1 min wurden zunächst 1 ml Isopropanol, dann 200 ml Wasser zugegeben. Das Aceton wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, der Rückstand anschließend über Kieselgel chromatographiert (300 g Kieselgel 60;  $\text{CHCl}_3$ ).

Ausbeute: 0,67 g DC-sauberes Bisabolonoxid A (52%), das anschließend im Glasrohrfen bei ca. 180 °C Luftbadtemperatur im Ölpumpenvakuum destilliert wurde. Das destillierte Produkt kristallisierte nach einiger Zeit durch.

GC-Reinheit ca. 99,8%.

Schmp.: 36–36,5 °C (Lit.: 34 °C [9]).

Mischschmelzpunkt mit natürlichem Material: Keine Depression.

$[\alpha]_D^{20} = +3,9$  ( $c = 10$  g/100 ml MeOH; Lit.:  $-6,2$  [3];  $+3,5$  [7];  $+3,4$  [9]).

IR-Spektrum: 1725, 1450, 1412, 1373, 1357, 1302, 1190, 1155, 1090, 1068, 1042, 1019, 919, 800  $\text{cm}^{-1}$  (Film).

MS-Spektrum: Identisch mit den publizierten Daten [9].

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum: Vgl. die Zahlen in Abb. 3; identisch mit dem Spektrum des natürlichen Materials.

$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (60 MHz): Methylsignale als Singulets bei 1,13; 1,30 (6H) und 1,63 ppm; olefinisches Proton des Cyclohexenrings: Breites Signal bei 5,35 ppm;  $\text{CH}_2$ -Gruppe  $\alpha$ -ständig zur Carbonylfunktion: Multiplett bei 2,3–2,7 ppm (2H); restliche Protonen: 1,4–2,3 ppm (9H). Identisch mit dem Spektrum des natürlichen Materials.

*Bisabololoxid B und epi-Bisabololoxid B aus (–)- $\alpha$ -Bisabolol*

11 g reines (–)- $\alpha$ -Bisabolol wurden in ca. 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 10 g 40-proz. Peressigsäure in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann ca. 30 min auf Siedetemperatur erhitzt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung entsäuert, über Natriumsulfat getrocknet und wieder eingeeengt.

Im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Petrolether/Essigester 85:15) zeigten sich neben dem Ausgangsmaterial und einigen Nebenkomponenten vorwiegend zwei etwa im Verhältnis 1:1 entstandene, nahe beieinander liegende Hauptflecken identischer Färbung, von denen sich der untere im  $R_f$ -Wert und Anfärbeverhalten (Anisaldehyd/Schwefelsäure) als identisch mit Bisabololoxid B erwies. Die säulenchromatographische Auftrennung an Kieselgel 60 (Petrolether/Essigester 9:1; erneutes Auftragen der Mischfraktionen) lieferte insgesamt 1,0 g DC-sauberes epi-Bisabololoxid B und 0,8 g DC-sauberes Bisabololoxid B, die anschließend noch – unter den oben angegebenen Bedingungen – destilliert wurden.

Das so hergestellte, halbsynthetische Bisabololoxid B (GC-Reinheit ca. 99,6%) erwies sich in allen physikalischen Eigenschaften als identisch mit der natürlichen Substanz.

*epi-Bisabololoxid B*: Viskoses Öl; GC-Reinheit ca. 99,5%.

$[\alpha]_D^{20} = -64,1$  ( $c = 10$  g/100 ml MeOH).

IR-Spektrum: 1450, 1370, 1335, 1301, 1225, 1170, 1140, 1119, 1090, 1070, 1055, 1010, 950, 912, 900, 885, 850, 795  $\text{cm}^{-1}$  (Film).

MS-Spektrum: Kein signifikanter Unterschied zum Spektrum des Bisabololoxids B [6].

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum: Vgl. die Zahlen in Abb. 1.

$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (60 MHz): Nahezu deckungsgleich mit dem Spektrum des Bisabololoxids B; nur: 3,69 ppm: Signal des tertiären Protons im Tetrahydrofuranring. Das 270-MHz-Spektrum liefert eine bessere Auflösung, gibt jedoch keine weiteren Interpretationshilfen.

*epi-Bisabololoxid A aus Bisabololoxid A*

2 g durch Oxidation aus Bisabololoxid A hergestelltes Bisabololoxid A (s.o.) wurden in ca. 40 ml

Methanol gelöst, ca. 300 mg Natriumborhydrid zugegeben und das Gemisch unter Rühren eine Stunde lang bei Raumtemperatur belassen. Der Überschuss an Natriumborhydrid wurde durch Zugabe von wenigen Tropfen Eisessig zerstört, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, die organische Phase mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung entsäuert und nach dem Trocknen über Natriumsulfat wieder eingeeengt.

Das Gaschromatogramm der Reaktionsmischung zeigte, daß zwei Produkte im Verhältnis von ca. 4:1 entstanden waren (Trennung auf Carbowax 5/6000); die im geringeren Ausmaße gebildete Substanz stimmte in der Retentionszeit mit Bisabololoxid A überein. Eine direkte säulenchromatographische Trennung war nicht möglich, da sich die beiden Substanzen im Dünnschichtchromatogramm sehr stark überlappen. Das Gemisch der beiden Bisabololoxide A wurde deshalb in 40 ml Pyridin gelöst und mit 5 g *p*-Nitrobenzoylchlorid versetzt. Die übliche Aufarbeitung nach 12 h Reaktionsdauer bei Raumtemperatur lieferte ca. 3,1 g eines Produktgemisches, das sich zwar verlustreich, aber sauber über Kieselgel 60 trennen ließ (Petrolether/Essigester 9:1). Isoliert wurden nach wiederholtem Auftragen der Mischfraktionen insgesamt 1,4 g epi-Bisabololoxid A-*p*-nitrobenzoat (Schmp.: 123–126 °C aus Methanol) und 0,32 g Bisabololoxid A-*p*-nitrobenzoat (Öl).

epi-Bisabololoxid A-*p*-nitrobenzoat (1,4 g) wurde auf übliche Weise mit 250 mg Lithiumaluminiumhydrid in ca. 50 ml absolutem Tetrahydrofuran umgesetzt. Die Säulenchromatographie des Reaktionsproduktes (300 g Kieselgel 60/ $\text{CHCl}_3$ ; zweite Chromatographie 300 g Kieselgel 60/Petrolether/Essigester 9:1) lieferte 660 mg epi-Bisabololoxid A (77%), das im Ölpumpenvakuum im Glasrohrfen bei 195 °C Luftbadtemperatur destilliert wurde. Das so gereinigte Produkt kristallisierte nach kurzer Zeit durch.

*epi-Bisabololoxid A*: Schmp.: 48 °C; GC-Reinheit ca. 99,7%.

$[\alpha]_D^{20} = -45,2$  ( $c = 1$  g/100 ml MeOH).

IR-Spektrum (1 mg/300 mg KBr): 1471, 1440, 1380, 1360, 1349, 1331, 1300, 1250, 1228, 1210, 1189, 1150, 1119, 1069, 1040, 1023, 980, 960, 948, 918, 870, 801  $\text{cm}^{-1}$ .

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum: Vgl. die Zahlen in Abb. 3.

$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (60 MHz): Methylsignale als Singulets bei 1,12 (3H) und 1,20 (6H) ppm; olefinisches Proton des Cyclohexenrings: Breites Signal bei 5,35 ppm; CHO(H)-Gruppe: Breites Signal bei 3,35 ppm; restliche Protonen: 1,3–2,3 ppm (15H).

Herrn Dr. O. Motl vom Institut für Organische Chemie und Biochemie der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften in Prag sind wir für

das Überlassen von natürlichem und halbsynthetischem Bisabolonoxid A zu großem Dank verpflichtet. Weiterhin danken wir Herrn Prof. Dr. H. Kessler und Frl. R. Schuck vom Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt für hilfreiche Diskussionen bei der Interpretation der

NMR-Daten, sowie Frau I. Schmidt und Herrn Dr. E. Busker, Physikalisch-chemische Forschung der Degussa AG, Frau M. Callaghan und Herrn P. Fuchs vom Chemiewerk Homburg, Zweigniederlassung der Degussa AG, für die zahlreichen physikalischen Messungen und anderen Laboraktivitäten.

- 
- [1] H. Schilcher, *Planta Med.* **23**, 132 (1973).  
 [2] F. Šorm, M. Zaoral und V. Herout, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **16**, 626 (1951).  
 [3] V. Sampath, G. K. Trivedi, S. K. Paknikar und S. C. Bhattacharyya, *Indian J. Chem.* **7**, 100 (1969).  
 [4] V. Sampath, M. R. Thakar, S. K. Paknikar, B. K. Sabata und S. C. Bhattacharyya, *Indian J. Chem.* **7**, 1060 (1969).  
 [5] H. Schilcher, *Planta Med.* **31**, 315 (1977).  
 [6] H. Schilcher, L. Novotny, K. Ubik, O. Motl und V. Herout, *Arch. Pharm.* **309**, 189 (1975).  
 [7] J. Hölzl und G. Demuth, *Planta Med.* **27**, 37 (1975).  
 [8] J. Hölzl, C. Franz, D. Fritz und A. Vömel, *Z. Naturforsch.* **30c**, 835 (1975).  
 [9] O. Motl, M. Felklová, V. Lukeš und M. Jasičová, *Arch. Pharm.* **310**, 210 (1977).  
 [10] C. Franz,  
 a) *Planta Med.* **36**, 282 (1979);  
 b) *Herba Hung.* **18**, 317 (1979).  
 [11] C. Franz und I. Wickel, *Planta Med.* **36**, 281 (1979).  
 [12] C. Franz und I. Wickel, *Planta Med.* **39**, 287 (1980).  
 [13] M. A. Schwartz und G. C. Swanson, *J. Org. Chem.* **44**, 953 (1979).  
 [14] T. Iwashita, T. Kusumi und H. Kakisawa, *Chemistry Lett.* **1979**, 947.  
 [15] E. Flaskamp, G. Nonnenmacher und O. Isaac, *Z. Naturforsch.* **36b**, 114 (1981); Berichtigung: **36b**, 526 (1981).  
 [16] D. Gagnaire und P. Monzeglio, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 474.  
 [17] Unter anderem:  
 a) J. Reuben, in: *Progress in NMR-Spectroscopy*, Vol. 9, Ed.: J. W. Emsley, J. Feeney und L. H. Sutcliffe, pp. 1ff., Pergamon Press, Oxford 1973;  
 b) R. v. Ammon und R. D. Fischer, *Angew. Chem.* **84**, 737 (1972).  
 [18] E. Breitmaier und W. Voelter, *<sup>13</sup>C NMR Spectroscopy*, 2nd ed., pp. 74ff., Verlag Chemie, Weinheim 1978.  
 [19] V. Jakovlev, O. Isaac, K. Thiemer und R. Kunde, *Planta Med.* **35**, 125 (1979).