

Natürlich vorkommende Cumarin-Derivate, IX¹⁾

Über die Inhaltsstoffe der Gattung *Gerbera*

Ferdinand Bohlmann*, Christa Zdero und Heinrich Franke

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 10. Oktober 1972

Die Wurzeln mehrerer *Gerbera*-Arten enthalten die bekannten Polyine **1** und **2**. Aus *Gerbera crocea* wurden zusätzlich das Acetophenon-Derivat **3** und zwei neue Coumarine (**4** und **7**) isoliert, deren Strukturen durch spektroskopische Daten sowie durch Synthese geklärt werden.

Naturally Occuring Coumarin Derivatives, IX¹⁾

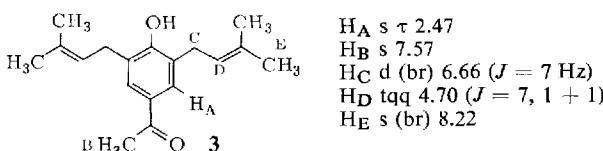
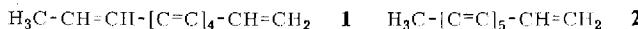
On the Constituents of the Genus *Gerbera*

The roots of several *Gerbera* species contain the known polyynes **1** and **2**. In addition from *Gerbera crocea* the acetophenon derivative **3** and two new coumarins (**4** and **7**) were isolated, the structures being elucidated by spectroscopic data as well as by synthesis.

Die Inhaltsstoffe der südafrikanischen Gattung *Gerbera* (Tribus *Arctotideae*, Fam. *Compositae*) sind bisher noch nicht näher untersucht worden. Die Wurzelextrakte von fünf Arten zeigen, daß hier das Entetrainen **1**, das auch in der Nachbartribus *Cynareae* häufig vorkommt, als typische Acetylenverbindung zu finden ist. Daneben isoliert man in sehr kleiner Menge auch das Pentainen **2**, das in zwei auch in Europa eingebürgerten Arten (*G. kuneana* und *G. nivea*) überwiegt. Weitere Acetylenverbindungen wurden nicht gefunden.

Die polaren Anteile aus *Gerbera crocea* enthalten jedoch noch drei weitere Verbindungen, deren Strukturen geklärt werden konnten. Bei der am wenigsten polaren Substanz handelt es sich, wie aus den spektroskopischen Daten zu entnehmen ist, um das *p*-Hydroxyacetophenon-Derivat **3**.

3 kommt auch in *G. asplenifolia* Spr. vor. Ähnliche Verbindungen haben wir kürzlich aus *Stoebe plumosa* isoliert²⁾. **3** ist ein Dehydro-didesoxo-stoebenon.



H_A s τ 2.47

H_B s 7.57

H_C d (br) 6.66 (J = 7 Hz)

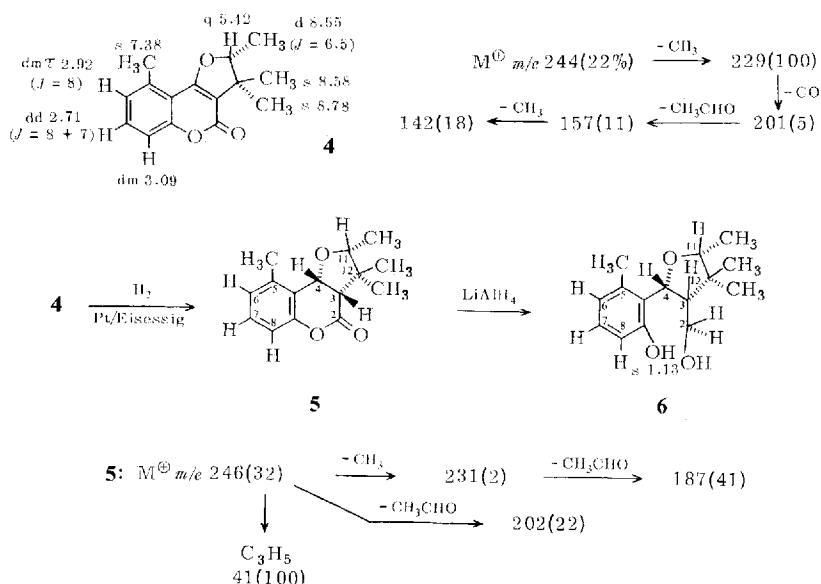
H_D tqq 4.70 (J = 7, 1 + 1)

H_E s (br) 8.22

1) VIII. Mitteil.: F. Bohlmann, H. Franke und C. Zdero, An. Física Quím. **68**, 765 (1972).

2) F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. **105**, 2604 (1972).

Im Anschluß an **3** isoliert man eine kristallisierende Carbonylverbindung (IR: 1735 cm⁻¹) der Summenformel C₁₅H₁₆O₃ (massenspektroskopisch ermittelt). Das UV-Spektrum und auch das NMR-Spektrum sind zunächst nur schwierig interpretierbar, da formal sehr viele Strukturen möglich sind. Die sehr schwer ablaufende katalytische Hydrierung liefert jedoch eine Dihydroverbindung, deren NMR-Spektrum neue Anhaltspunkte ergibt. Die Alanat-Reduktion der Dihydroverbindung führt schließlich zu einem Diol, dessen NMR-Spektrum zusammen mit denen der beiden übrigen Substanzen nur mit der Struktur **6** vereinbar ist. Demnach handelt es sich bei dem Naturstoff um das neuartige Cumarin-Derivat **4**³⁾, es ist identisch mit synthetischem Material (s. u.).



NMR-Daten von **5**:

5-CH ₃	s τ 7.56	4-H	d 4.83 ($J = 10$)
6-H	dm 3.10 ($J = 8$ Hz)	11-H	q 6.36 ($J = 6$)
7-H	dd 2.85 ($J = 8 + 7.5$ Hz)	11-CH ₃	d 8.88 ($J = 6$)
8-H	dm 3.20 ($J = 7.5$ Hz)	12-CH ₃	s 8.75 und 9.19
3-H	d 6.86 ($J = 10$)		

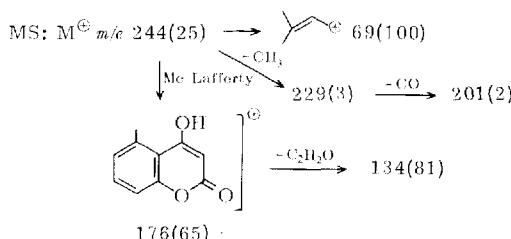
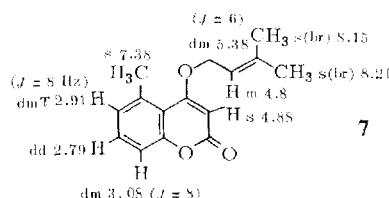
NMR-Daten von **6**:

5-CH ₃	s τ 7.80	11-H	q 6.41 ($J = 6$)
6-H	dm 3.43 ($J = 8$ Hz)	11-CH ₃	d 8.75 ($J = 6$)
7-H	dd 3.5 ($J = 8 + 8$)	12-CH ₃	s 8.82 und
8-H	dm 3.48 ($J = 8$)		s 8.98
3-H	ddd 7.65 ($J = 9, 7.5 + 6.8$)	2-H	dd 6.81 ($J = 15 + 6.8$)
4-H	d 4.72 ($J = 9$)		und dd 6.71 ($J = 15 + 7.5$)

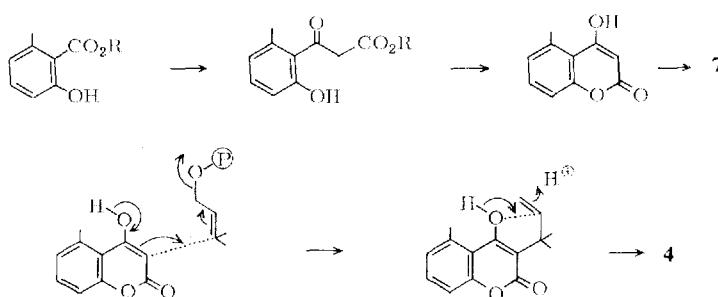
³⁾ Die absolute Konfiguration ist nicht bekannt, die angegebene ist willkürlich. Bei **5** und **6** dürfte jedoch die relative Konfiguration wahrscheinlich sein, da, wie Modellbetrachtungen zeigen, der Angriff des Wasserstoffes von der der 11-CH₃-Gruppe abgewandten Seite erfolgen sollte.

Bemerkenswert ist die extrem niedrige Lage des NMR-Signals der 5-Methylgruppe in **4** (τ 7.38), was auf den Deshielding-Effekt des Dihydrofuran-Sauerstoffs zurückgeführt werden muß. Bei **5** wird das O-Atom, wie Modellbetrachtungen zeigen, bereits etwas aus der Ebene des Benzolrings herausgedreht, so daß hier das CH₃-Signal um τ 0.18 zu höherem Feld verschoben wird. Erst bei **6** fehlt der Deshielding-Effekt, und das CH₃-Signal liegt normal bei τ 7.80. Damit ist gleichzeitig die Stellung der Phenylmethylgruppen festgelegt. Sie wird weiterhin gestützt durch die Lage der aromatischen Protonensignale sowie durch die beobachtete „long range“-Kopplung zwischen 4-H und 6-H bzw. 8-H. Das etwas verbreiterte Dublett bei τ 4.83 wird beim Sättigen von 6-H oder 8-H schärfer. Die Situation der H-Atome 2—4 in **6** wurde ebenfalls durch Entkopplungsexperimente gesichert.

Im Anschluß an 4 erhält man bei der Dünnschichtchromatographie der polaren Anteile ein weiteres kristallines Cumarin, das nach den spektroskopischen Daten die Struktur 7 besitzen muß, wie durch Synthese sichergestellt wird (s. u.).

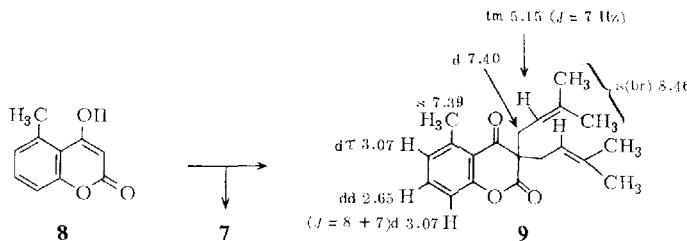


Wir möchten **7** Gerberacumarin und entsprechend **4** Isogerberacumarin nennen. **4** und **7** entstehen biogenetisch wahrscheinlich aus Methylsalicylsäure nach folgendem Schema:



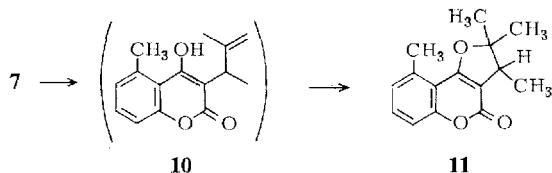
4-Hydroxy-5-methylcumarin wird also entweder direkt durch *O*-Alkylierung mit Dimethylallyl-pyrophosphat in **7** übergeführt oder über eine *C*-Alkylierung und anschließende Cyclisierung in **4**. Zur endgültigen Sicherung der Strukturen haben wir **4** und **7** synthetisch dargestellt.

Ausgehend von 4-Hydroxy-5-methylcumarin⁴⁾ (**8**) erhält man durch Alkylierung mit 3,3-Dimethylallylbromid als Hauptprodukt **9** und das Cumarinderivat **7**, das in allen Eigenschaften mit dem Naturstoff übereinstimmt:

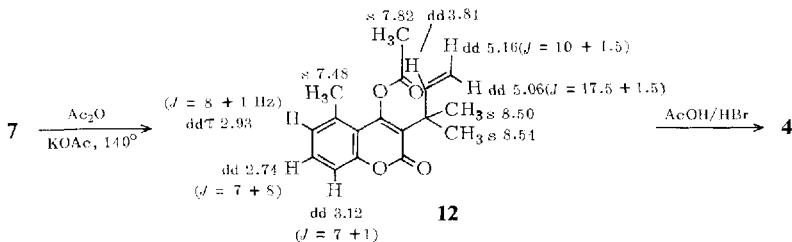


Die C-Alkylierung lässt sich auch in Dimethylformamid nicht zurückdrängen.

Bei Überführung von **7** in **4** traten zunächst Schwierigkeiten auf. Beim Erhitzen von **7** in Diäthylanilin erhält man nur **11** in Analogie zu früheren Beobachtungen⁵⁾ bei ähnlichen Umsetzungen⁶⁾:



Das normale Claisen-Umlagerungsprodukt läßt sich in ähnlichen Fällen durch Acylierung mit Acetanhydrid abfangen⁵⁾. In unserem Fall entsteht jedoch nach wie vor das Acetat von **10** neben dem gewünschten Acetat **12**. Um letzteres zum alleinigen Produkt zu machen, muß die Acylierungsgeschwindigkeit erhöht werden. Das erreicht man durch Erhitzen von **7** mit Kaliumacetat in Acetanhydrid.



⁴⁾ J. L. Bose und R. C. Shah, J. org. Chemistry 25, 677 (1960).

⁵⁾ A. Jefferson und F. Scheimann, J. chem. Soc. [London] C 1969, 243; M. M. Ballentyne, P. H. McCabe und R. D. H. Murray, Tetrahedron [London] 27, 871 (1971).

6) Das **10** analoge Zwischenprodukt haben wir beim Erhitzen des 7-Methyl-4-hydrocumarin-dimethylallylathers in Diäthylanilin auf 150° als Hauptprodukt erhalten.

Die Cyclisierung zu **4** gelingt durch Erwärmen in Eisessig mit Bromwasserstoff. Die IR-, NMR- und UV-Spektren des erhaltenen racemischen Cumarins stimmen mit denen des Naturstoffs überein.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem *ERP-Sondervermögen* danken wir für die Förderung dieser Arbeit, dem *Botanical Garden Kirstenbosch* und dem *Botanical Institute Stellenbosch* und ihren Mitarbeitern für die Hilfe bei der Suche und Bestimmung des Pflanzenmaterials.

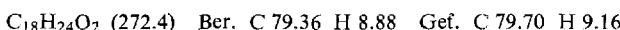
Experimenteller Teil

Die UV-Spektren in Methanol bzw. Äther wurden mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in CCl_4 mit dem Beckman IR 9, die NMR-Spektren in CCl_4 mit dem Varian XL 100 bzw. HA 100 (TMS als innerer Standard) und die Massenspektren im Varian-MAT CH 7 bzw. MS 9 der Firma AEI (Direkteinlaß) aufgenommen. Die Analysen, die im Hewlett-Packard-C,H,N-Analyzer ausgeführt wurden, verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

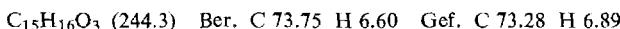
Isolierung der Inhaltsstoffe aus den Wurzeln von Gerbera crocea: 100 g frisch zerkleinerte Wurzeln (Sept. 1971, Jonkershoek, Südafrika) extrahierte man mit Äther und chromatographierte den erhaltenen Extrakt zunächst grob an Al_2O_3 (Akt.-St. II, schwach sauer). Mit Petroläther eluierte man 0.5 mg **1** und 0.1 mg **2** und mit Äther/Petroläther (1 : 1) ein Gemisch von **3**, **4** und **7**, das durch Dünnschichtchromatographie (DC) (SiO_2 PF 254, Äther/Petroläther 1 : 2) getrennt wurde. Man erhielt 10 mg **3**, 15 mg **4** und 8 mg **7**.

Isolierung der Inhaltsstoffe aus weiteren Gerbera-Arten: 100 g Wurzeln von *G. asplenifolia* Spr. ergaben nach Chromatographie und DC 0.5 mg **1** und 0.05 mg **2** sowie 15 mg **3**. 150 g Wurzeln von *G. anandria* L. ergaben in Spuren **1** und **2**, 130 g Wurzeln von *G. natalensis* Sch. Bip. 0.5 mg **1**, 100 g Wurzeln von *G. jamesonii* Bolus 0.6 mg **1**, 250 g Wurzeln von *G. kunzeana* und 300 g Wurzeln von *G. nivea* je 0.5 mg **2** und Spuren von **1**.

3,5-Bis(3,3-dimethylallyl)-4-hydroxyacetophenon (3): Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 93.6°. — UV (Äther): $\lambda_{\max} = 269, 219 \text{ nm}$ ($\epsilon = 13600, 21600$). — IR: OH 3620; PhCO 1690, 1605 cm^{-1} .

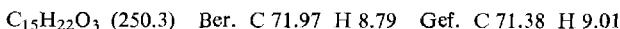


Isogerberacumarin (4): Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 51°. — UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 328.5, 313, 297.5, 288.5 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6800, 10400, 13100, 10500$). — IR: Cumarin 1735, 1635 cm^{-1} .



15 mg **4** in 3 ml Eisessig schüttelte man unter Zusatz von 50 mg PtO_2 12 h mit Wasserstoff. Nach DC (Äther/Petroläther 1 : 2) erhielt man 10 mg **5**, farblose Kristalle aus Petroläther, Schmp. 76°. — IR: δ -Lacton 1760; Aromat 1610, 1592 cm^{-1} .

10 mg **5** in 3 ml absol. Äther reduzierte man mit 20 mg LiAlH_4 durch 10 min Erwärmen zum Sieden. Nach Zersetzen des überschüss. Alanats nahm man in Äther auf und reinigte das Reaktionsprodukt durch DC (Äther/Petroläther 1 : 1). Man erhielt farblose Kristalle aus Petroläther, Schmp. 124°, Ausb. 65% **6**. — UV (Äther): $\lambda_{\max} = 279, 271 \text{ nm}$ ($\epsilon = 2030, 2010$). — IR: OH 3320; Aromat 1628, 1588 cm^{-1} . — MS: M⁰ 250 (100%), — CH_3 235 (8); 235 — H_2O 217 (11); M— $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ 206 (7); 206 — CH_2OH 175 (84).



Gerberacumarin (7): Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 99°.

$C_{15}H_{16}O_3$ (244.3) Ber. C 73.75 H 6.60 Gef. C 73.36 H 6.82

Synthese von 7: 500 mg 8⁴⁾ und 500 mg gepulvertes Kaliumcarbonat in 10 ml Aceton versetzte man mit 0.75 ml 3,3-Dimethylallylbromid und rührte 12 h bei 25°. Nach Abfiltrieren der Salze wurde der Eindampfungsrückstand an SiO₂ chromatographiert. Mit Äther/Petroläther (1 : 3) eluierte man zunächst 9 (Ausb. 61%) und anschließend 7 (Ausb. 15%).

3,3-Bis(3,3-dimethylallyl)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydrocumarin (9): Farbloses Öl. — UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 311.5, 256 \text{ nm}$ ($\epsilon = 2800, 8500$). — IR: Lacton 1775; C₆H₅CO 1685, 1605 cm⁻¹.

$C_{20}H_{24}O_3$ (312.4) Ber. C 76.89 H 7.74 Gef. C 76.52 H 7.77

4-(3,3-Dimethylallyloxy)-5-methylcumarin (7): Farblose Kristalle, Schmp. 99°. — UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 283, 275.5 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12650, 12950$). — IR (KBr): Cumarin 1715, 1620, 1605 cm⁻¹. — NMR-Spektrum übereinstimmend mit dem des Naturstoffs.

$C_{15}H_{16}O_3$ (244.3) Ber. C 73.75 H 6.60 Gef. C 73.81 H 6.91

Synthese von 4: 80 mg 7 in 5 ml Acetanhydrid erwärmte man unter Zusatz von 500 mg wasserfreiem Kaliumacetat 90 min unter N₂ auf 140°. Nach dem Erkalten versetzte man mit Wasser, nahm in Äther auf und kristallisierte den Eindampfungsrückstand aus Äther/Petroläther, Schmp. 120°, Ausb. 85% 12. — IR: OAc 1785; Cumarin 1740 cm⁻¹.

80 mg 12 in 1 ml Eisessig erwärmte man mit 0.5 ml 48 proz. Bromwasserstoffsäure 1 h auf 80°. Nach Zugabe von Wasser nahm man in Äther auf, wusch neutral und filtrierte den Eindampfungsrückstand über SiO₂. Aus Äther/Petroläther erhielt man farblose Kristalle, Schmp. 48°, Ausb. 84%. — UV-, IR- und NMR-Spektren übereinstimmend mit denen des Naturstoffs.

$C_{15}H_{16}O_3$ (244.3) Ber. C 73.75 H 6.60 Gef. C 74.08 H 6.81

2,2,3,9-Tetramethyl-2,3-dihydro-4H-furo[3.2-c][1]benzopyran-4-on (11): 80 mg 7 erhitze man 2 h in 5 ml N,N-Diäthylanilin auf 220°. Das Reaktionsprodukt reinigte man durch Chromatographie an SiO₂ (Äther/Petroläther 1 : 2) und erhielt in 70 proz. Ausb. 11. Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 84°. — UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 327, 312.5, 298, 288.5 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6700, 10300, 12700, 10000$). — IR: Cumarin 1740, 1640, 1610 cm⁻¹.

$C_{15}H_{16}O_3$ (244.3) Ber. C 73.75 H 6.60 Gef. C 73.89 H 6.91

[379/72]