

Peroxide als Pflanzeninhaltsstoffe, 6. Mitt.:<sup>1)</sup>

# Hydroperoxide aus den Blütenköpfchen der Römischen Kamille, *Anthemis Nobilis L.*

Gerhard Rücker<sup>+</sup>, Ralf Mayer und Kang Ro Lee<sup>2)</sup>

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1

Eingegangen am 11. Januar 1989

Aus dem Ethanolextrakt der Blütenköpfchen von *Anthemis nobilis L.* (syn. *Chamaemelum nobile L.*) wurden neben dem schon früher isolierten 18-Hydroperoxyisonobilin (7) sechs weitere Hydroperoxide (1-6) isoliert. Ihre Strukturen wurden durch spektroskopische Methoden aufgeklärt und in einigen Fällen durch Synthese gesichert. Die Peroxide 2 und 3 zeigen eine mittlere antibakterielle Wirkung.

## Peroxides as Plant Constituents, VI:

### Hydroperoxides from the Blossoms of Roman Camomile (*Anthemis nobilis L.*, Asteraceae)

From the ethanol extract of the blossoms of *Anthemis nobilis L.* (syn. *Chamaemelum nobile L.*), six new hydroperoxides (1 - 6) were isolated, besides the known 18-hydroperoxyisonobilin (7). The structures were elucidated by spectroscopic methods and in some cases ascertained by synthesis. Compounds 2 and 3 show a medium antibacterial activity.

Vor einiger Zeit berichteten wir über ein Sesquiterpenlacton-Hydroxyperoxid, 18-Hydroperoxyisonobilin (7), aus den Blütenköpfchen von *Anthemis nobilis L.*<sup>3)</sup> Weitere Untersuchung des Ethanolextraktes lieferte sechs neue Verbindungen (1 bis 6) mit positiven Reaktionen auf Peroxide<sup>2)</sup>.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten (Tab. 1, 2) des Peroxids 1 zeigen das Vorliegen des trans-Pinocarveylhydroperoxids, das schon früher durch eine stereoselektiv verlaufende EN-Reaktion von <sup>1</sup>O<sub>2</sub> und α-Pinen synthetisiert<sup>4)</sup>, als Naturstoff aber noch nicht beschrieben wurde.

Das MS des Peroxids 2 gab einen Molpeak bei m/z=200, entspr. der Summenformel C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>. Im IR-Spektrum liegen Esterbanden bei 1700 und 1150 cm<sup>-1</sup> vor. Banden bei 3550 und 3360 cm<sup>-1</sup> für OH-Valenzschwingungen und das Signal eines mit D<sub>2</sub>O austauschbaren Protons im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Tab. 3) bei 9.60 ppm kennzeichnen eine Hydroperoxygruppe. Das ABX-System einer Vinylgruppe zeigt Signale bei δ<sub>A</sub>=5.27, δ<sub>B</sub>=5.30 und δ<sub>X</sub>=6.01 ppm. Zwei Protonen bei δ<sub>A</sub>=4.20 und δ<sub>B</sub>=4.52 ppm bilden ein AB-System; eine Methylgruppe erscheint bei 1.33 ppm.<sup>1</sup>H-NMR-

Tab. 2: <sup>13</sup>C-NMR-Daten und C, H-Korrelation von 1 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

C	δ (ppm)	Korreliert mit
1	50.4	H-1
2	148.3	
3	80.6	H-3
4	30.6	H-4a, 4b
5	39.2	H-5
6	41.1	
7	27.5	H-7a, 7b
8	25.9	H-8
9	21.9	H-9
10	115.0	H-10a, 10b

Tab. 1: <sup>1</sup>H-NMR-Daten und H, H-Korrelation von 1 (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

H	δ (ppm)	Korreliert mit	J(Hz)
1	2.49 t	H-5, 7a	J <sub>1,5</sub> = J <sub>1,7a</sub> = 5.5
3	4.62 d	H-4a, 4b	J <sub>3,4a</sub> = 8.0, J <sub>3,4b</sub> = 0
4a	2.24 ddd	H-3, 4b, 7a	J <sub>4a,4b</sub> = 13.5, J <sub>4a,7a</sub> = 2.2
4b	1.92 dd	H-4a, 5	J <sub>4b,5</sub> = 4.0
5	1.96 ddd	H-1, 4b, 7a	J <sub>5,7a</sub> = 5.5
7a	2.33 dddd	H-1, 4a, 5, 7b	J <sub>7a,7b</sub> = 10.0
7b	1.50 d	H-7a	
8	1.28 s		
9	0.68 s		
10a	5.00 s	H-10b	J <sub>10a,10b</sub> = 0
10b	5.12 s	H-10a	
OOH	8.00 br s		

und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (Tab. 3, 4) bestätigen das Vorliegen der Angelicasäure<sup>5)</sup> als Ester-Komponente.

Damit sollte 2 die Konstitution des (Z)-2-Methyl-2-buten-säure-(2-hydroperoxy-2-methyl-3-butenyl)esters besitzen.

Wie 2, ergab auch das MS des Peroxids 3 einen Molpeak bei m/z=200. Das IR-Spektrum läßt Banden für eine Estergruppe bei 1705 und 1150 cm<sup>-1</sup> und für Doppelbindungen bei 3080; 1630; 920 und 845 cm<sup>-1</sup> sowie OH-Valenzschwingungen bei 3540 und 3410 cm<sup>-1</sup> erkennen. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Tab. 3) weisen das Signal eines mit D<sub>2</sub>O austauschbaren H bei 9.32 ppm und das Quartett eines H bei 4.61 ppm auf eine sekundäre Hydroperoxygruppe hin. Letzteres H koppelt lediglich mit einer Methylgruppe bei 1.28 ppm. Zwei H bei 4.62 ppm und 4.85 ppm bilden ein AB-System. Im olefinischen Bereich erscheinen zwei H bei 5.26 und 5.27 ppm. In den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (Tab. 3, 4) läßt sich wie in 2 die Angelicasäure als Ester-Komponente erkennen<sup>5)</sup>. Diese Daten führen zur Struktur des (Z)-2-Methyl-2-buten-säure-(3-hydroperoxy-2-methylidenbutyl)-esters. Die Struktur der racemischen Hydroperoxyde 2 und

Tab. 3: <sup>1</sup>H-NMR-Daten und H, H-Korrelationen: von 2, 3, 4 und 5 (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

H	δ (ppm) 2	Korreliert mit		Korreliert mit		δ (ppm) 5	Korreliert mit H
		H	δ (ppm) 3	H	δ (ppm) 4		
1a	4.20 d	1b	4.62 d	1b			
1b	4.52 d	1a	4.85 dd	1a, 5b			
2						4.59 q	3
3	6.01 dd	4a, 4b	4.61 q	4	5.00 qd	1.27 d	2
4a	5.27 dd	3, 4b	1.28 d	3	1.36 d		
4b	5.30 dd	3, 4a					
5a	1.33 s		5.26 d	5b	5.92 dd		
5b			5.27 d	5a	6.36 d		
1'a					3.95 d	4.75 dd	1'b, 4'a
1'b						4.55 dt	1'a, 4'a, 4'b
2'					2.00 sept		
3'	6.18 qq	4', 5'	6.13 qq	4', 5'	0.96 d	2.10 s	
4'a	2.05 dq	3', 5'	1.97 dq	3', 5'	0.96 d	5.25 sf <sup>a</sup> )	1'a, 1'b, 4'b
4'b						5.27 sf	1'b, 4'a
5'	1.91 t	3', 4'	1.91 t	3', 4'			
OOH	9.60 s		9.32 s		8.52 s	9.10 s	

\*Singulett mit Feinstruktur

2:  $J_{1a,1b}=12.2$ ,  $J_{3,4a}=11.5$ ,  $J_{3,4b}=18.0$ ,  $J_{4a,4b}=1$ ,  $J_{3',4'}=7.2$ ,  $J_{3',5'}=J_{4',5'}=1.5$ 3:  $J_{1a,1b}=14.0$ ,  $J_{1b,5b}=1.5$ ,  $J_{3,4}=7.0$ ,  $J_{5a,5b}=1.5$ ,  $J_{3',4'}=7.2$ ,  $J_{3',5'}=J_{4',5'}=1.5$ 4:  $J_{3,4}=6.5$ ,  $J_{3,5a}=1.2$ ,  $J_{5a,5b}=1$ ,  $J_{1',2'}=J_{2',3'}=J_{2',4'}=6.7$ 5:  $J_{2,3}=6.9$ ,  $J_{1'a,1'b}=13.7$ ,  $J_{1'a,4'a}=J_{1'b,4'a}=J_{1'b,4'b}=1.5$ Tab. 4: <sup>13</sup>C-NMR-Daten und C,H-Korrelationen von 2, 3, 4 und 5 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

C	δ (ppm) 2	Korreliert mit		Korreliert mit		δ (ppm) 5	Korreliert mit H
		H	δ (ppm) 3	H	δ (ppm) 4		
1	64.8	1a, 1b	62.3	1a, 1b	165.9	171.3	
2	83.5		143.9		140.7	82.8	2
3	137.5	3	82.9	3	79.5	17.1	3
4	116.5	4a, 4b	17.2	4	18.6		
5	19.9	5	115.6	5a, 5b	125.1		
1'	169.4		168.0		71.0	62.8	1'a, 1'b
2'	127.2		127.3		27.8	143.5	
3'	140.3	3'	139.4	3'	19.1	20.9	3'
4'	15.9	4'	15.9	4'	19.1	115.9	4'a, 4'b
5'	20.5	5'	20.5	5'			

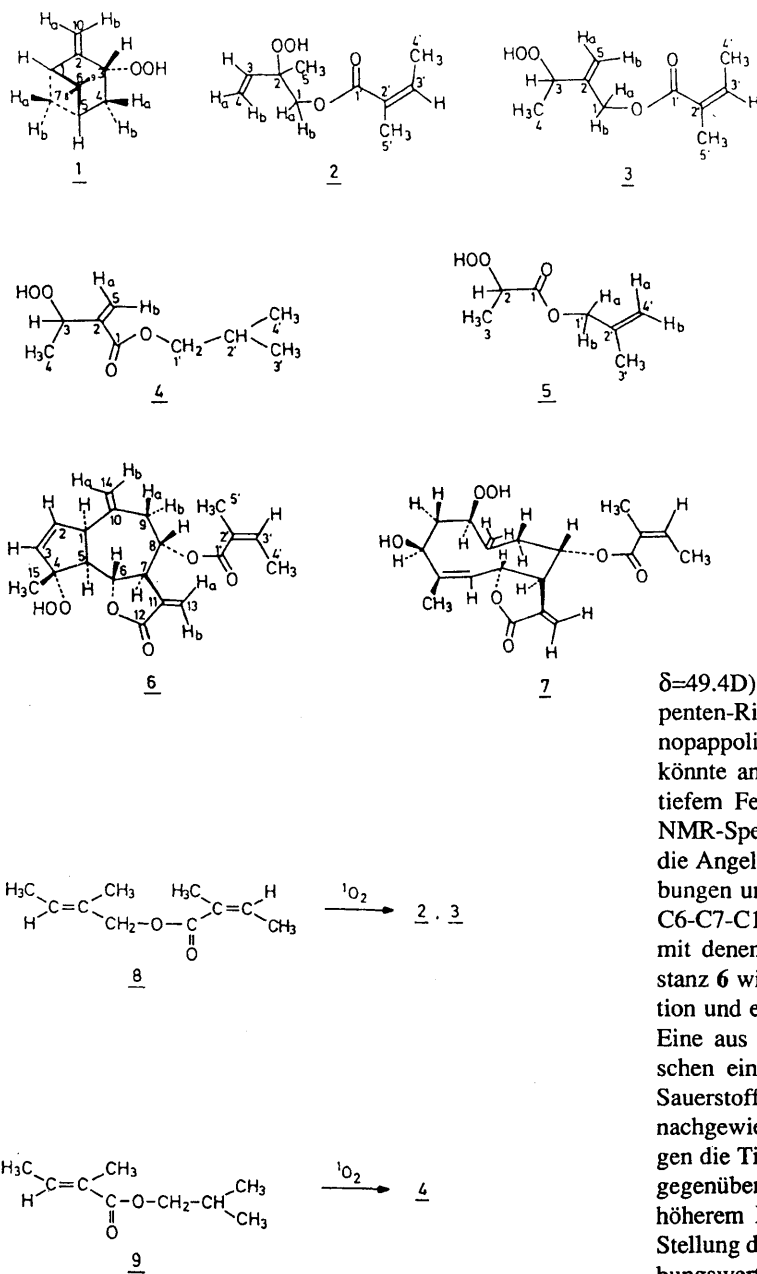
3 wurde durch EN-Reaktion von 8 mit <sup>1</sup>O<sub>2</sub> gesichert, bei der u. a. beide Verbindungen als Racemate gebildet werden<sup>2)</sup>.

Das IR-Spektrum des Peroxids 4 zeigt Banden bei 3550 und 3410 cm<sup>-1</sup> für OH-Valenzschwingungen und bei 1630 bzw. 955 cm<sup>-1</sup> für eine endständige olefinische Methylengruppe, außerdem Esterbanden bei 1710 und 1170 cm<sup>-1</sup>. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Tab. 3) sind das Signal bei 5.00 ppm und das Singulett eines mit D<sub>2</sub>O austauschbaren H bei 8.52 ppm Hinweise auf ein sekundäres Hydroperoxid. Eine Doppelbande bei 1380 cm<sup>-1</sup> im IR-Spektrum und zwei chemisch äquivalente Methylgruppen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei 0.96 ppm sowie ein Septett bei 2.00 ppm weisen auf eine Isopropylgruppe hin. Eine dritte Methylgruppe erscheint bei 1.36 ppm. Im olefinischen Bereich des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums liegen die Signale zweier H bei 5.92 und 6.36 ppm. Die hieraus abgeleitete Struktur des 3-Hydroperoxy-2-methyliden-buttersäureisobutylesters wurde durch EN-Synthese

aus (E)-2-Methyl-2-butensäureisobutylester (9) mit <sup>1</sup>O<sub>2</sub> bestätigt, die überwiegend zu 4 verläuft.

Aus den IR-Banden und <sup>1</sup>H-NMR-Signalen des Peroxids 5 (Tab. 3) lassen sich eine endständige olefinische Methylengruppe, eine Esterfunktion und ein sekundäres Hydroperoxid erkennen. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bilden zwei H bei 4.55 und 4.75 ppm ein AB-System. Zwei Methylgruppen erscheinen bei 1.27 und 2.10 ppm. Damit besitzt 5 offenbar die Struktur des 2-Hydroperoxypropionsäure-(2-methyl-2-propenyl)-esters.

Aus dem CI-MS (Isobutan) des Hydroperoxids 6 ergab sich M<sup>+</sup> bei m/z=360 für eine Summenformel C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>. Banden für OH-Valenzschwingungen bei 3540 und 3310 cm<sup>-1</sup> im IR-Spektrum und ein mit D<sub>2</sub>O austauschbares H im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Tab. 5) bei 7.97 ppm kennzeichnen eine Hydroperoxygruppe. Die IR-Bande bei 1775 cm<sup>-1</sup> weist auf ein α-Methylen-γ-lacton, Banden bei 1715 und



1215  $\text{cm}^{-1}$  auf eine Estergruppe hin. Weitere Banden bei 3020; 1640; 955; 920 und 840  $\text{cm}^{-1}$  lassen eine Exomethylengruppe sowie eine trisubstituierte Doppelbindung erkennen. Die Signale bei 5.80 und 6.30 ppm sind der Exomethylengruppe des  $\alpha$ -Methylen- $\gamma$ -lactons, die Signale bei 3.30 und 4.22 ppm den H des Lactonringes zuzuordnen. Das Signal bei  $\delta_x=5.03$  ppm bildet ein ABX-System mit den Methylenprotonen bei  $\delta_A=2.15$  ppm und  $\delta_B=3.07$  ppm. Bei 4.88 und 5.12 ppm erscheinen Signale einer zweiten Exomethylengruppe. Die vicinale Kopplungskonstante  $^3J=5.7$  Hz zweier olefinischer H bei 5.75 und 5.97 ppm sowie die  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten von Protonen bei 3.61 ppm ( $^{13}\text{C}$ :  $\delta=51.8\text{D}$ )  $^1J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})=132$  Hz und 2.97 ppm ( $^{13}\text{C}$ :

$\delta=49.4\text{D}$ )  $^1J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})=134$  Hz kennzeichnen einen Cyclopenten-Ring<sup>6,7</sup>), wie er z.B. im Sesquiterpenlacton Hymenopappolid vorliegt<sup>8</sup>). Eine Methylgruppe bei 1.39 ppm könnte an das Peroxy-C gebunden sein, da sie bei relativ tiefem Feld als Singulett erscheint. In den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (Tab. 5, 6) läßt sich als Ester-Komponente die Angelicasäure erkennen<sup>5</sup>). Da die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten der Sequenz C1-C5-C6-C7-C11-C13 in nahezu vollständiger Übereinstimmung mit denen des Hymenopappolids stehen<sup>8</sup>), sollten in Substanz 6 wie in Hymenopappolid eine  $1\alpha$ ,  $5\alpha$ -cis Konfiguration und ein  $6\alpha$ ,  $7\beta$ -trans-annelierter Lactonring vorliegen. Eine aus Modellbetrachtungen erkennbare H-Brücke zwischen einer  $4\beta$ -orientierten Hydroperoxygruppe und dem Sauerstoff des Lactonrings konnte IR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden. Vielmehr lassen Modellbetrachtungen die Tieffeldverschiebungen von H-1 und H-5 sowie das gegenüber einem  $4\beta$ -hydroxylierten Guaianolid<sup>9</sup>) bei höherem Feld erscheinende Signal von H-6 auf eine  $4\alpha$ -Stellung der OOH-Gruppe zurückführen. Aus den Verschiebungswerten von H-6, H-7 und H-9 sowie aus der relativ großen trans-diaxialen Kopplungskonstanten von H-7 und H-8 kann auf eine  $8\alpha$ -Stellung der Ester-Gruppe geschlossen werden. Das wird auch durch die cis-diaxiale Kopplungskonstante ( $J_{8,9a}=10.5$ ) bzw. die axial-equatoriale Kopplungskonstante ( $J_{8,9b}=5.7$  Hz) bestätigt. Für Substanz 6 wird die Kurzbezeichnung „ $4\alpha$ -Hydroperoxyromanolid“ vorgeschlagen. Guaianolide wurden bisher noch nicht aus *A. nobilis* isoliert.

Die isolierten Peroxide konnten durch eine Untersuchung frischen Pflanzenmaterials als Naturstoffe identifiziert werden. Insgesamt bildet *A. nobilis* im Verlauf der Vegetationsperiode maximal 10 Peroxide, von denen 7 identifiziert wurden. Anzahl und Gehalt der Verbindungen nehmen bis zur Blütezeit zu und dann wieder ab. Bis auf das

Tab. 5: <sup>1</sup>H-NMR-Daten und H, H-Korrelation von 6 (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

H	δ (ppm)	Korrelation mit	J (Hz)
1	3.61 br d	H-2,3,5,14a	J <sub>1,2</sub> =2.6, J <sub>1,3</sub> =1.7 J <sub>1,5</sub> =9.7, J <sub>1,14a</sub> =0.7
2	5.75 dd	H-1,3	J <sub>2,3</sub> =5.7
3	5.97 dd	H-1,2	
5	2.97 dd	H-1,6	J <sub>5,6</sub> =11.3
6	4.22 dd	H-5,7	J <sub>6,7</sub> =8.5
7	3.30 dddd	H-6,8,13a,13b	J <sub>7,8</sub> =10.5, J <sub>7,13a</sub> =3.0 J <sub>7,13b</sub> =3.3
8	5.03 td	H-7,9a, 9b	J <sub>8,9a</sub> =10.5, J <sub>8,9b</sub> =5.7
9a	2.15 dd	H-8,9b	J <sub>9a,9b</sub> =12.3
9b	3.07 dd	H-8,9a	
13a	5.80 d	H-7,13b	J <sub>13a,13b</sub> =0
13b	6.30 d	H-7,13a	
14a	4.88 sf	H-1,14b	J <sub>14a,14b</sub> =0
14b	5.12 sf	H-14a	
15	1.39 s		
3'	6.19 qq	H-4', 5'	J <sub>3',4'</sub> =7.2, J <sub>3',5'</sub> =1.5
4'	2.03 dq	H-3',5'	J <sub>4',5'</sub> =1.5
5'	1.95t	H-3',4'	
OOH	7.97 s		

Tab. 6: <sup>13</sup>C-NMR-Daten und C,H-Korrelation von 6 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

C	δ (ppm)	<sup>1</sup> J (C,H) (Hz)	Korreliert mit
1	51.8 D	132	H-1
2	133.2 D	166	H-2
3	137.0 D	166	H-3
4	95.7 S		
5	49.4 D	133	H-5
6	77.9 D	150	H-6
7	47.6 D	134	H-7
8	73.7 D	150	H-8
9	44.7 T	130	H-9a, 9b
10	141.2 S		
11	135.7 S		
12	169.5 S		
13	125.1 T	162	H-13a, 13b
14	117.1 T	157	H-14a,14b
15	20.3 Q	127	H-15
1'	166.5 S		
2'	126.9 S		
3'	140.1 D	152	H-3'
4'	15.9 Q	127	H-4'
5'	20.6 Q	127	H-5'

Tab. 7: MHK-Werte (µg/ml) von 1, 2, 3, 4 und 7

	1	2	3	4	7	Ampicillin	Gentamicin
<i>Escherichia coli</i> ATCC +25922	>1024	256	512	512	2048	16	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	>1024	512	128	1024	2048	>64	2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	512	512	256	256	2048	2	32
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	512	256	256	64	1024	0.5	0.5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	512	256	256	128	1024	0.13	1

+ Americantype Tissue and Cell Culture

Hydroperoxid 5 sind alle Verbindungen Allylhydroperoxide, deren Bildung durch EN-Reaktion möglich ist.

Die Hydroperoxide 1, 2, 3, 4 und 7 wurden nach der Bouillon-Verdünnungsmethode<sup>10)</sup> auf antibakterielle Eigenschaften untersucht. Den MHK-Werten (Tab. 7) zufolge haben die Substanzen eine geringere Wirkung auf die untersuchten Mikroorganismen als die Vergleichssubstanzen Ampicillin und Gentamicin. Jedoch kann insbesondere den Verbindungen 2 und 3 eine mittlere antibakterielle Wirkung zugeordnet werden.

Herrn Prof. Dr. B. Wiedemann und Herrn Dr. P. Heisig, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie für Pharmazeuten der Universität Bonn, danken wir für die Hilfe bei der mikrobiologischen Untersuchung.

Herrn Dr. G. Eckhardt, Zentralanalytik der Chemischen Institute der Universität Bonn, danken wir für die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren, Herrn Dr. H. Brzezinka, Institut für Rechtsmedizin der Universität Bonn, für die Aufnahme des CI-Massenspektrums.

Herrn Kang Ro Lee dankt der Konrad-Adenauer-Stiftung für ein Stipendium.

## Experimenteller Teil

Schmp. uncorr.; UV: Perkin-Elmer 550S; IR: Perkin Elmer 298; NMR: Varian XL300; EI-MS: Kratos MS50; DCI-MS: Finnigan/MAT 212/188; Polarimeter: Perkin-Elmer 241; MPLC: Säulen 92 x 4.9 cm und 92 x 2.6 cm (Fa. Büchi), Pumpe B 682 (Fa. Büchi); Lobar-Chromatographie: Duramat-Dosierpumpe (Fa. Chemie u. Filter, Heidelberg); DC: Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Schichtdicke 0,25 mm (Merck).

### Pflanzenmaterial und Extraktion

1 kg Flos *Chamomilla romanae* tot., bezogen 1986 von der Fa. Paul Müggenburg, Hamburg, und 2 kg, bezogen 1987 von der Fa. Petereit & Co. GmbH, Elmshorn, wurden mit Hilfe eines Ultraturax mit 30 l Ethanol extrahiert. Nach Eindampfen erhielt man 238 g (7.9%) Rohextrakt. Wiederholte MPLC (Kieselgel 60, 0.06-0.2 mm, Petrolether/Essigester 65+35) gab vier Fraktionen (Petrolether/Essigester 65+35); I: R<sub>f</sub> 0.68-0.86, 10.4 g; II: R<sub>f</sub> 0.54-0.68, 4.1 g; III: R<sub>f</sub> 0.45-0.54, 8.0 g; IV: R<sub>f</sub> 0.18-0.40, 18.4 g. MPLC von 5g Fraktion I (Petrolether/Essigester 9+1) gab drei Subfraktionen (Petrolether/Essigester 9+1); Ia: R<sub>f</sub> 0.30-0.38, 320 mg; Ib: R<sub>f</sub> 0.20-0.30, 110 mg; Ic: R<sub>f</sub> 0.12-0.20, 240 mg.

### *trans*-Pinocarveylhydroperoxid (1)

a) 180 mg Subfraktion Ia wurden sc (Labor A-Säule, Merck, Hexan/Aceton 94+6) gereinigt. Die Fraktionen mit R<sub>f</sub> 0.25 (Hexan/Aceton 94+6) gab nach Eindampfen 34 mg (0.053 %, bezogen auf den Ethanol-Extrakt).

b) In einer Bestrahlungsapparatur (Fa. Deme, Bornheim-Roisdorf bei Bonn) mit Natriumhochdruckbrenner (250 W) wurden 0.5 g (3.67 mmol) α-Pinen in 500 ml Dichlormethan mit einer Lösung von 50 mg Bengalrosa in 25 ml CH<sub>3</sub>OH versetzt und 5h unter Kühlung auf 0° mit O<sub>2</sub> begast. Die Lösung wurde vorsichtig eingengt und das Bengalrosa sc an 37 g Kieselgel (Säule 27 x 2.2 cm) mit Petrolether/Essigester (7+3) entfernt: 0.42 g (84%). 200 mg des gereinigten Reaktionsproduktes wurden sc getrennt (Labor A-Säule, Merck, Hexan/Aceton 94+6); Fraktionen mit R<sub>f</sub> 0.25 (Hexan/Aceton 94+6) gaben nach Eindampfen 90 mg (42%) 1 als leicht flüchtiges, farbloses Öl. - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -38.2° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.67) (Lit. 4 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -42.37). - IR (CCl<sub>4</sub>): 3550m; 3510 w; 3080 w; 1643 m; 910 s cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): Tab. 1. - <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz): Tab. 2. - MS: m/z (%) = 152 (M<sup>+</sup> - O; 2)<sup>+</sup>, 151 (M<sup>+</sup> - OH; 4)<sup>+</sup>, 150 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O; 32)<sup>+</sup>, 136 (M<sup>+</sup> - O<sub>2</sub>; 5)<sup>+</sup>, 135 (M<sup>+</sup> - OOH; 48)<sup>+</sup>, 134 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 21)<sup>+</sup>.

### (*Z*)-2-Methyl-2-butensäure-(2-hydroperoxy-2-methyl-3-butenyl)ester (2)

a) Die Subfraktion Ib wurde sc (Labor A-Säule, Merck, Hexan/Aceton 92+8), getrennt. Fraktionen mit R<sub>f</sub> 0.21 (Hexan/Aceton 92+8) wurden eingedampft: 32 mg (0.028 % bezogen auf den Ethanol-Extrakt).

b) 0.2 g (1.19 mmol) 8 wurden in 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 25 ml CH<sub>3</sub>OH mit 50 mg Bengalrosa 1 h bei 0°C, wie unter 1 (Methode b) beschrieben, photooxidiert und aufgearbeitet. Man erhielt 120 mg Rohprodukt, das sc (Lobar A-Säule, Merck, Hexan/Aceton 9+1) getrennt wurde. Die Fraktionen mit R<sub>f</sub> 0.22 (Hexan/Aceton 9+1) gaben nach Eindampfen 24 mg (12%) 2, als leicht flüchtiges, farbloses Öl. - IR (CCl<sub>4</sub>): 3550 w; 3360 vs; 3090 w; 1700 vs; 1642 m; 1150 vs; 985 m; 930 m; 845 m cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): Tab. 3. - <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz): Tab. 4. - MS: m/z (%) = 200 (M<sup>+</sup>, 0.6 %, 184 (M<sup>+</sup> - O; 2)<sup>+</sup>, 183 (M<sup>+</sup> - OH; 12)<sup>+</sup>, 168 (M<sup>+</sup> - O<sub>2</sub>; 7)<sup>+</sup>, 167 (M<sup>+</sup> - OOH; 28)<sup>+</sup>, 166 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 5)<sup>+</sup>.

### (*E*)-2-Methyl-2-butensäure-(*E*)-2-methyl-2-butenyl)ester (8)<sup>(14)</sup>

Durch Veresterung von 0.5 g Angelicasäure<sup>(11)</sup> mit 0.5 g (*E*)-2-Methyl-2-butenol<sup>(12)</sup> in Gegenwart von 4.5 ml Trifluoressigsäure<sup>(13)</sup>: 0.2g (21%).

### (*Z*)-2-Methyl-2-butensäure-(3-hydroperoxy-2-methylidenbutyl)ester (3)

a) Die Subfraktion Ic wurde sc (zwei hintereinandergeschaltete Lobar A-Säulen, Merck, Hexan/Aceton 85+15) getrennt. Fraktionen mit R<sub>f</sub> 0.21 (Hexan/Aceton 85+15) wurden eingedampft: 23 mg (0.02 %, bezogen auf den Ethanol-Extrakt).

b) Wie 2, Methode b. Die Fraktionen mit R<sub>f</sub> 0.17 (Hexan/Aceton 9+1) gaben 20 mg (10 %) 3, als leicht flüchtiges, farbloses Öl. - IR (CCl<sub>4</sub>): 3540 m; 3410 s; 3080 w; 1705 vs; 1630 m; 1150 vs; 920 m; 845 m cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): Tab. 3. - <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz): Tab. 4. - MS: m/z (%) = 200 (M<sup>+</sup>; 0.02 %), 183 (M<sup>+</sup> - OH; 3)<sup>+</sup>, 182 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O; 7)<sup>+</sup>, 168 (M<sup>+</sup> - O<sub>2</sub>; 3)<sup>+</sup>, 167 (M<sup>+</sup> - OOH; 8)<sup>+</sup>, 166 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 10)<sup>+</sup>.

### 3-Hydroperoxy-2-methylidenbutersäureisobutylester (4)

a) Wie 3, Methode a. Fraktionen mit R<sub>f</sub> 0.23 (Hexan/Aceton 85+15) wurden eingedampft: 8 mg (0.007 % bezogen auf den Ethanol-Extrakt).

b) 0.28 g (1.79 mmol) 9 wurden in 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 25 ml CH<sub>3</sub>OH in Gegenwart von 50 mg Bengalrosa, wie unter 1 (Methode b) beschrieben, 5 h bei 0°C photooxidiert und aufgearbeitet. 150 mg Rohprodukt wurden sc (Lobar A-Säule, Merck, Hexan/Aceton 9+1) getrennt. Die Fraktionen mit R<sub>f</sub> 0.19 (Hexan/Aceton 9+1) gaben nach Eindampfen 30 mg (10%) 4, als farbloses, flüchtiges Öl. - IR (CCl<sub>4</sub>): 3550m; 3410 w; 1710 s; 1630 w; 1170 m; 955 m cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): Tab. 3. - <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz): Tab. 4.

### (*E*)-2-Methyl-2-butensäureisobutylester (9)<sup>(14)</sup>

Durch Veresterung von 0.5 g Tiglinsäure mit 0.5 mg Isobutanol in Gegenwart von 4.5 ml Trifluoressigsäure<sup>(13)</sup> und sc Trennung des Reaktionsproduktes (Säule 59 cm x 3.6 cm, Kieselgel, Petrolether/Essigester 98+2). Eindampfen der Fraktionen mit R<sub>f</sub> 0.59 (Petrolether/Essigester 98+2) gab ein farbloses, flüchtiges Öl: 0.3 g (38%). - <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): δ (ppm) = 6.85 (qq, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H-3), 3.90 (d, 6.9 Hz, 2H, H-1'), 1.96 (m, 6.9 Hz, 1H, H-2'), 1.82 (t, 1.2 Hz, 3H, H-5), 1.78 (dq, 6.9, 1.2 Hz, 3H, H-4), 0.95 (dq, 6.9, 1.2 Hz, 6H, H-3' u. 4'). - <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz): δ (ppm) = 168.1, 136.8, 128.7, 70.4, 27.8, 19.1, 14.2, 11.9.

### 2-Hydroperoxypropionsäure-2-methyl-2-propenylester (5)

Die Fraktion II wurde durch MPLC (Petrolether/Essigester 8+2) und danach über eine Lobar A-Säule (Merck, Hexan/Aceton 77+23) getrennt. Die Fraktionen mit R<sub>f</sub> 0.26 (Petrolether/Essigester 8+2) gaben nach Eindampfen ein flüchtiges, farbloses Öl: 10 mg (0.004 %, bezogen auf den Ethanol-Extrakt). - IR (CCl<sub>4</sub>): 3550 w; 3410 m; 3080 w; 1735 vs; 1650 w; 1230 vs; 920 s cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): Tab. 3. - <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz): Tab. 4.

### 8α-Angelyloxy-4α-hydroperoxy-1α, 5α-H-guaia-2,10(14), 11(13)-trien-12, 6α-olid (4α-Hydroperoxyromanolid) (6)

Die Fraktion III wurde durch MPLC (Petrolether/Essigester 7+3) und danach über zwei hintereinandergeschaltete Lobar A-Säulen (Merck, Isopropylchlorid/Aceton 95+5) getrennt. Die Fraktionen mit R<sub>f</sub> 0.20 (Isopropylchlorid/Aceton 95+5) gaben nach Eindampfen weiße Nadeln: 20 mg (0.008 % bezogen auf den Ethanol-Extrakt), Schmp. 130-133°C (Ether/Hexan 7+3). - UV (MeOH): λ<sub>max</sub>(logε) = 208 nm (4.46). - IR (CCl<sub>4</sub>): 3540 w; 3300 m; 3060 w; 3020 w; 1775 s; 1715 s; 1640 m; 1215 s; 955 m; 920 m; 840 m cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): Tab. 5. - <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz): Tab. 6. - CI-MS (Isobutan): m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>, 346 (M+H-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 345 (M+H-O)<sup>+</sup>, 329 (M+H-O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 327 (M+H-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 261 (M+H-HOOC-C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

*1 $\beta$ -Hydroperoxyisonobilin* (7)

Die Fraktion IV wurde durch MPLC (Petrolether/Essigester 65+35) und danach an einer Lobar B-Säule (Merck, Dichlormethan/Aceton 9+1) getrennt. Die Fraktionen mit Rf 0.21 (Dichlormethan/Aceton 9+1) gaben nach Eindampfen weiße Kristalle: 20 mg (0.08 % bezogen auf den Ethanol-Extrakt), Schmp. 112 °C (Ether), (Lit.<sup>3)</sup> 110 °C). - Spektroskopische Daten vgl. Lit.<sup>3)</sup>.

**Literatur**

- 1 S. Mitt.: G. Rücker und A. Olbrich, *Tetrahedron Letters* 29, 4703 (1988).
- 2 Aus der Dissertation, K. R. Lee, Universität Bonn, 1989.
- 3 R. Mayer und G. Rücker, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 320, 318 (1987).
- 4 G. O. Schenck, H. Eggert und W. Denk, *Liebigs Ann. Chem.* 584, 177 (1953); C. W. Jefford, A. F. Boschung, R. M. Moriarty, C. G. Rimbault und M. H. Laffer, *Helv. Chim. Acta* 56, 2649 (1973); H. Kropf und B. Kasper, *Liebigs Ann. Chem.* 1975, 2232.
- 5 P. Joseph-Nathan, J. R. Wesener und H. Günther, *Org. Mag. Res.* 22, 190 (1984).
- 6 H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 109, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1983.
- 7 E. Breitmaier und W. Voelter, *Carbon-13 NMR-Spectroscopy*, S. 139, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1987.
- 8 F. Bohlmann, C. Zdero und B. L. Turner, *Phytochemistry* 23, 1055 (1984).
- 9 C. Zdero, F. Bohlmann und R. Scott, *Phytochemistry* 26, 1999 (1987).
- 10 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)-Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Tests. 1982. Tentative Standard Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria which Grow Aerobically. Approved Standard M7-T. Villanova, Pa.
- 11 R. E. Buckles und G.V. Mock, *J. Org. Chem.* 15, 680 (1950).
- 12 L. F. Hatch und P. R. Noyes, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 345 (1957).
- 13 R. C. Parish und L. M. Stock, *J. Org. Chem.* 30, 927 (1965).
- 14 I. Klimes und D. Lamparsky, *Perfum. Flavor* 9, 1 (1984); *C. A.* 102, 137 568 (1985).

[Ph601]