Xanthorrhizol, ein neues Sesquiterpen aus *Curcuma xanthorrhiza*

H. RIMPLER, R. HÄNSEL und L. KOCHENDOERFER *

Institut für Pharmakognosie der Freien Universität Berlin

(Z. Naturforsch. **25 b**, 995—998 [1970]; eingegangen am 26. Mai 1970)

Aus dem ätherischen Öl der Rhizome von *Curcuma xanthorrhiza* ROXB. wurde ein neues Sesquiterpen (Xanthorrhizol) isoliert. Mit spektroskopischen und chemischen Methoden wurde gezeigt, daß Xanthorrhizol die Struktur **1** besitzt.

Die Rhizome von *Curcuma xanthorrhiza* ROXB. werden als Galle- und Lebermittel verwendet [8]. Als Wirkstoffe dieser Droge werden Curcumin und Curcumin-Derivate [1–4] sowie Bestandteile des ätherischen Öles, besonders das *p*-Tolylmethylcarbinol [2, 3, 5, 6], angegeben. Von anderer Seite wird allerdings bezweifelt, ob *p*-Tolylmethylcarbinol genuin in der Droge vorkommt [7, 8]. Wegen dieser widersprüchlichen Angaben haben wir das ätherische Öl nochmals untersucht.

Bereits bei der orientierenden dünnschichtchromatographischen Prüfung eines Methylenchlorid-Extraktes der Rhizome fiel uns eine Substanz auf, die sich mit Gibbs-Reagenz blau färbte. Diese Substanz konnte in Rhizomen der nahe verwandten und auch als Gallemittel verwendeten *Curcuma domestica* VAL. nicht nachgewiesen werden. Da keine der bisherigen Arbeiten über *C. xanthorrhiza* [7, 9] das Vorkommen phenolischer Verbindungen im ätherischen Öl erwähnt, isolierten wir diese Substanz, ermittelten ihre Struktur und ließen sie im Tierversuch (an Ratten) auf choleretische Wirkung prüfen.

Der pharmakologische Test verlief negativ: Es konnte keine signifikante choleretische Wirkung festgestellt werden **.

Die Struktur der isolierten Verbindung, für die wir den Namen Xanthorrhizol vorschlagen, wurde auf folgendem Wege ermittelt:

Xanthorrhizol ist ein farbloses Öl. Aus der Elementaranalyse und dem massenspektrometrisch bestimmten Mol.-Gew. (218) errechnet sich die Summenformel $C_{15}H_{22}O$. Die Verbindung enthält eine Doppelbindung, die unter milden Bedingungen katalytisch hydriert werden kann.

Außerdem ist ein trisubstituierter Benzolring vorhanden; denn das NMR-Spektrum *** zeigt zwischen 6,60 und 7,10 ppm die Signale von 3 aromatischen Protonen. Behandelt man diesen Teil des Spektrums in erster Näherung als ABX-System, so kann man für die Kopplungskonstante J_{AB} einen Wert von etwa 7 Hz und für $J_{AX}+J_{BX}$ einen Wert von etwa 4 Hz abschätzen. Die Substituenten müssen also die Stellungen 1, 2 und 4 einnehmen. Dieses Ergebnis wird durch das IR-Spektrum bestätigt ($\tilde{\nu}$ max: 860 und 810 cm^{-1}) [10]. Als Substituenten lassen sich nachweisen: 1. Eine Hydroxygruppe durch Methylierung mit Dimethylsulfat. 2. Eine Methylgruppe durch ein Singulett (3 H) bei 2,20 ppm im NMR-Spektrum. Der dritte Substituent (C_8H_{15}) enthält eine Isopropylidengruppe [2 breite Singuletts (je 3 H) bei 1,55 und 1,65 ppm und ein Multiplett (1 H) bei 5,10 ppm] sowie 1 tertiäre Methylgruppe [Dublett ($J=7$ Hz) bei 1,20 ppm]. Diese Seitenkette befindet sich in *p*-Stellung zur Methylgruppe, da bei der Oxydation von Xanthorrhizol-methyläther mit Salpetersäure Methoxyterephthalsäure entsteht. Diese Ergebnisse und das Massen-

* Die Ergebnisse sind Teil der Dissertation: L. KOCHENDOERFER, Freie Universität Berlin, 1970.

[1] E. FRANQUELO, Münchener med. Wschr. **80**, 524 [1933].
[2] H. ROBBERS, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **181**, 328 [1936].
[3] H. KALK u. K. NISSEN, Dtsch. med. Wschr. **57**, 1613 [1931] u. **58**, 1718 [1932].
[4] K. JENTZSCH, T. GONDA u. H. HÖLLER, Pharmac. Acta Helvetiae **34**, 181 [1959].
[5] O. ISAAC, Pharmaz. Ztg. **104**, 860 [1959].
[6] E. KOHLSTAEDT, Fortschr. Therap. **19**, 343 [1943].
[7] P. F. GUNSTER, Dissertation, Groningen 1943; ref. Schweiz. Apotheker-Ztg. **89**, 277 [1951].
[8] M. LUCKNER, O. BESSLER u. R. LUCKNER, Pharmazie **7**, 371 [1967].

** Wir danken der Fa. A. Klinge, München, besonders den Herren Dr. HAASE und Dr. HOFRICHTER, für die sorgfältige tierexperimentelle Prüfung der Substanz. Die Verbindung wurde in PAG 400 oder in Miglyol gelöst und den Ratten intraduodenal appliziert.

[9] H. DIETERLE u. P. KAISER, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **270**, 413 [1932]; **271**, 337 [1933].

*** 60 MHz, in $CDCl_3$; TMS als innerer Standard [$\delta_{TMS}=0$].

[10] W. SIMON u. T. CLERG, Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden. Akad. Verlagsges., Frankfurt 1967.

Unauthenticated
Download Date | 12/13/15 2:31 AM

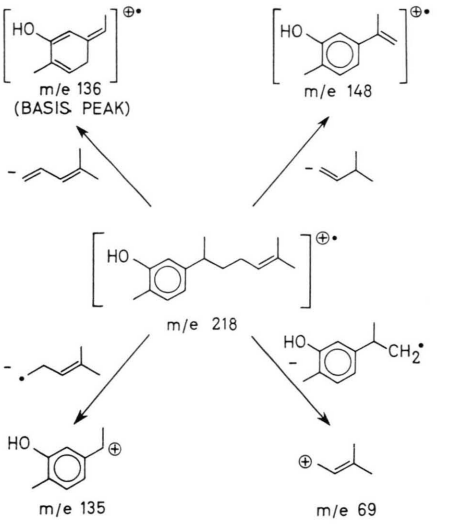

Abb. 1. Massenspektrum von Xanthorrhizol.

spektrum (s. Abb. 1) sind nur mit Struktur **1** und **2** vereinbar:

1 2

Xanthorrhizol läßt sich in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure zyklisieren. Aus dem entstandenen Gemisch von 7-Hydroxy-calamenen (**3**) [11] und 5-Hydroxy-calamenen (**4**) konnten wir chromatographisch eine kleine Menge 5-Hydroxy-calamenen abtrennen, das überwiegend (NMR-Spektrum, spezif. Drehung) eines der beiden möglichen Diastereomeren enthielt. Das Massenspektrum dieser Substanz (s. Abb. 2) zeigt alle für das Calamenen-Grundgerüst typischen Fragmentierungen [12], insbesondere die Retro-Diels-Alder(RDA)-Spaltung des hydrierten Ringes. Auch das NMR-Spektrum ist im Einklang mit der angegebenen Struktur. Besonders typisch sind die Signale der zwei aromatischen Protonen:

3 4

sie bilden ein AB-System mit einer Kopplungskonstanten von 8 Hz; die beiden H-Atome müssen sich also in *o*-Stellung zueinander befinden. Damit ist die Struktur **1** für Xanthorrhizol bewiesen.

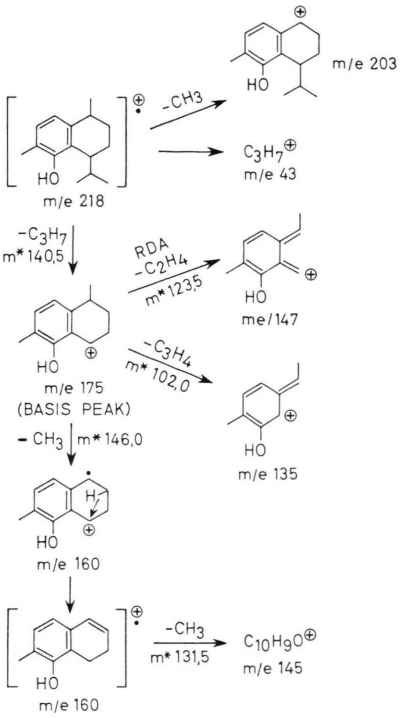

Abb. 2. Massenspektrum von 5-Hydroxy-calamenen.

Versuchsteil

Zur Dünnschichtchromatographie verwendeten wir Kieselgel HF 254 „Merck". Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Heiztisch-Mikroskop bestimmt.

Die optische Drehung bestimmten wir mit dem lichtelektrischen Polarimeter LEP A2 [Carl Zeiss].

Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, 864 Kronach, ausgeführt.

Die IR-Spektren (KBr-Preßling) nahmen wir mit dem Leitz-Unicam-Spektralphotometer SP 200 G auf.

Die NMR-Spektren * wurden mit dem Varian-A 60-Kernresonanzspektrometer aufgenommen.

Die UV-Spektren maßen wir mit dem Zeiss-Spektralphotometer PMQII (Schichtdicke 1 cm, Lösungsmittel Methanol). Die Massenspektren ** wurden mit einem Atlas-CH_4-Massenspektrometer aufgenommen.

[11] J. W. Rowe u. J. K. Toda, Chem. and Ind. [London] **1969**, 922.

[12] S. Hayashi, H. Sato, N. Hayashi, T. Okude u. T. Matsuura, J. Sci. Hiroshima Univ., Ser. A-II, **31**, 217 [1967].

* Wir danken Fräulein G. Dreke vom Pharmazeutischen Institut der FU Berlin für die sorgfältige Aufnahme der Spektren.

** Herrn Dr. G. Schulz von der Physikalisch-Chemischen Abteilung der Fa. Schering AG Berlin danken wir für die Aufnahme der Massenspektren.

Unauthenticated
Download Date | 12/13/15 2:31 AM

Dünnschichtchromatographie

Je 100 mg gepulverte Droge von *Curcuma domestica* Val. und *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. wurden mit je 5 ml Methanol und mit je 5 ml Methylenchlorid versetzt und 1 Min. lang am Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wurden die Filtrate in Mengen von etwa 10 μl auf die DC-Platte aufgetragen. Als Fließmittel dienten zwei Systeme

1. Benzol/Chloroform/Methanol (200 : 100 : 3) [13],
2. *n*-Hexan/Benzol/Methanol (90 : 10 : 1).

Bei *Curcuma domestica* Val. konnte Xanthorrhizol nicht nachgewiesen werden. R_f-Werte von Xanthorrhizol: System (1) = 0,53; System (2) = 0,13.

Xanthorrhizol gab nach dem Besprühen der Platten mit Gibbs-Reagenz [14] und anschließender Bedampfung mit konz. Ammoniak einen zunächst hellblauen, dann violett werdenden Fleck.

Isolierung von Xanthorrhizol

In einem Soxhlet-Extraktor wurden 600 g fein gepulverte Droge (Handelsware der Fa. Caesar und Loretz, Hamburg) 12 Stdn. lang mit 1,5 *l* Methylenchlorid bei etwa 50° erschöpfend ausgezogen, bis sich das Lösungsmittel nur noch schwach gelblich färbte. Der Methylenchlorid-Extrakt wurde bei etwa 50° am Rotationsverdampfer eingeengt bis kein weiteres Lösungsmittel mehr überging. Es entstand ein gelblicher öliger Rückstand von aromatischem Geruch. Die Ausbeute betrug 75,0 g, das sind 12,5% der eingesetzten Drogenmenge. Zur weiteren Verarbeitung des Rückstandes wurden zwei verschiedene Verfahren angewendet, die etwa zur gleichen Ausbeute an Xanthorrhizol führten.

a) 100 g des öligen Rückstandes wurden mit wenig heißem Wasser versetzt und etwa 5 Stdn. lang der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wurde mehrfach mit Äther ausgeschüttelt und dieser mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Äthers bildete sich ein hellgelbes, klares Öl. Die Ausbeute betrug 50 g. Von diesem Öl wurden je 20 g über eine Kieselgelsäule (400 g) gegeben [Elutionsmittel: Benzol/Chloroform/Methanol (200 : 100 : 3). Die Xanthorrhizol enthaltenden Fraktionen (DC-Nachweis mit Gibbs-Reagenz) wurden vereinigt und eingeengt. Als Rückstand erhielten wir 3,9 g fast farbloses Öl (9,8% des Methylenchlorid-Extraktes).

b) 100 g Methylenchlorid-Extrakt wurden in Benzol gelöst und der unlösliche Rückstand abfiltriert. Das Filtrat wurde kurz mit Al_2O_3 alkalisch „Merck" digeriert, wobei es sich kräftig rot färbte. Danach wurde erneut filtriert und die Lösung auf ein geringes Volumen eingeengt. Diese Lösung wurde durch Säulenchromatographie (400 g Al_2O_3 neutral „Merck") mit folgenden Systemen aufgetrennt:

1. Mit etwa 600 ml Benzol. Das Eluat wurde verworfen.
2. Mit Benzol/Äthanol (99 : 1) bis im Eluat kein Xanthorrhizol mehr nachweisbar war.

Die Xanthorrhizol enthaltenden Fraktionen wurden eingeengt. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (100 g) gegeben. Diese wurde mit Benzol/Chloroform/Methanol (200 : 100 : 3) eluiert. Die Ausbeute betrug 10,85 g Xanthorrhizol (10,8% des Methylenchlorid-Extraktes).

Eigenschaften von Xanthorrhizol

Xanthorrhizol ist ein fast farbloses, klares Öl. Elementaranalyse:

$C_{15}H_{22}O$ (218,34)
Ber. C 82,51 H 10,16,
Gef. C 81,98 H 10,02.

Spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20°} = -52{,}5°$.

UV-Spektrum: $\lambda_{max} = 276$ nm ($\varepsilon_{max} = 2200$; $\lg \varepsilon_{max} = 3{,}35$).

IR-Spektrum: 3650 w, 3450 s, 3030 w, 2960 s, 2860 s, 1610 m, 1580 s, 1500 s, 1440 s, 1420 s, 1370 s, 1300 m, 1250 s, 1175 m, 1120 s, 990 m, 935 m, 860 m, 820 s, 755 w, 720 w cm^{-1} (s = starke, m = mittelstarke, w = schwache Bande).

NMR-Spektrum: 1,2 ppm (d; 3H); 1,55 ppm (s; 3H); 1,65 ppm (s; 3H); 1,3 – 2,0 ppm (m; 6H); 2,2 ppm (s; 3H); 4,8 ppm (s; 1H); 6,6 – 7,1 ppm (m; 3H) (s = Singulett, d = Duplett, m = Multiplett).

Massenspektrum: *m/e* 218 ($M^{\oplus}$), 203, 175, 161, 148, 136 (Basis-Peak), 135, 121, 69, 67.

Xanthorrhizolmethyläther

2,5 g Xanthorrhizol wurden in 2,5 ml Äthanol gelöst und mit 2,8 g Dimethylsulfat unter Eiskühlung versetzt. Aus einem Tropftrichter wurde unter ständigem Rühren eine Lösung von 1,3 g NaOH in 10 ml H_2O zugetropft. Nach Stehenlassen über Nacht wurde eine halbe Stde. lang auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und nach dem Abkühlen dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Äthers erhielten wir ein schwach gelbes Öl. Der ölige Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Benzol/Chloroform/Methanol (200 : 100 : 3) aufgetrennt, Das Eluat wurde in Fraktionen zu 10 ml aufgefangen.

Der Methyläther von Xanthorrhizol wurde als fast farbloses Öl erhalten. Die Ausbeute betrug 1,7 g.

IR-Spektrum: 2940 s, 2900 s, 2840 w, 1600 m, 1570 m, 1500 s, 1450 s, 1410 m, 1370 w, 1250 s, 1130 s, 1040 s, 990 w, 850 m, 810 m cm^{-1}.

NMR-Spektrum: 1,1 – 2,0 ppm (m; 13H); 2,2 ppm (s; 3H); 3,8 ppm (s; 3H); 6,5 – 7,1 ppm (m; 3H).

[13] E. Winkler u. E. Lunau, Pharmaz. Ztg. **104**, 1407 [1959].

[14] E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962, p. 502.

Unauthenticated
Download Date | 12/13/15 2:31 AM

Hydrierung von Xanthorrhizol

27,3 mg Xanthorrhizol in 20 ml Essigsäureäthylester wurden in einem Hydriergerät nach G r e w e (Typ MHYD) mit 54,6 mg 10% Palladium/Kohle hydriert. Der Verbrauch betrug 3,59 ml. Als theoretischer Verbrauch wurden 3,45 ml berechnet [15]. Nach beendeter Hydrierung wurde der Katalysator abfiltriert, das Filter mehrfach mit Äther nachgewaschen und die vereinigten Filtrate eingeengt, bis ein schwach gelbes Öl zurückblieb. Die Ausbeute betrug 25 mg.

NMR-Spektrum: 0,9 ppm (d; 3H); 1,0–1,8 ppm (m; 10H); 2,2 ppm (s; 3H); 6,5–7,1 ppm (m; 3H).

Oxydativer Abbau von Xanthorrhizolmethyläther mit verdünnter Salpetersäure

1 g Xanthorrhizolmethyläther wurde unter Rückfluß in einer Mischung von 7,5 ml konz. Salpetersäure und 27 ml Wasser acht Stdn. lang gekocht. Nach Abkühlen wurde der Ansatz mit etwas Wasser verdünnt und mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Der dunkelbraune, ölige Rückstand wurde dc geprüft im System Benzol/Dioxan/Eisessig (90 : 25 : 4), wobei Methoxyterephthalsäure nachgewiesen wurde. Durch Säulenchromatographie [50 g Kieselgel] mit dem gleichen System konnten wir 65 mg reine Methoxyterephthalsäure abtrennen. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser hatte die Substanz den Schmp. 278° (Lit. [16]: Schmp. 276°).

Cyclisierung von Xanthorrhizol

Unter ständigem Rühren wurden 0,5 g Xanthorrhizol mit 2 g *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml wasserfreiem Benzol 2 Stdn. lang unter Rückfluß gekocht. Die Lösung färbte sich dunkelviolett. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand von nicht umgesetzter *p*-Toluolsulfonsäure abfiltriert und das Filtrat mehrfach mit je 50 ml H_2O ausgeschüttelt, bis die wäßrige Phase keine saure Reaktion mehr zeigte. Das Benzol wurde abgezogen und der ölige Rückstand im System n-Hexan/Benzol/Methanol (90 : 10 : 1) dc geprüft. Wir wiesen u. a. eine neu entstandene Verbindung nach (R_f = 0,62), die sich nach Ansprühen mit G i b b s - Reagenz bereits ohne Bedampfung mit konz. Ammoniak violett anfärbte. Diese Verbindung wurde durch mehrfache Chromatographie mit dem gleichen System über Kieselgelsäulen (25 g) isoliert. Wir erhielten ein farbloses Öl. Die Ausbeute betrug 210 mg.

Spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20°} = -84{,}5°$.

Massenspektrum: *m/e* 218 ($M^{\oplus}$), 203, 175 (Basis-Peak), 160, 147, 145, 135, 128, 121, 43.

Metastabile Peaks: m^* = 146,0; 140,5; 131,5; 123,5; 113,5; 102,5.

[15] F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen, Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart 1965, p. 16.

[16] Paterno u. Canzoneri, Gaz. chim. ital. **9**, 456 [1879].

Unauthenticated
Download Date | 12/13/15 2:31 AM