

Diss. ETH Nr. 8767

Cumaringlykoside aus *Heracleum sphondylium* und *Peucedanum ostruthium*

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels
DOKTORIN DER NATURWISSENSCHAFTEN
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von
Maja Ursula Rieben
eidg. dipl. Apothekerin
geboren am 23. April 1959
von Zürich und Lenk i.S (BE)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. O. Sticher, Referent
PD Dr. Beat Meier, Korreferent

ADAG Administration & Druck AG
Zürich 1989

13. Zusammenfassung

Der theoretische Teil gibt einen kurzen Einblick in die Botanik, und die bisher bekannten Inhaltsstoffe von *Heracleum sphondylium* und *Peucedanum ostruthium*. Cumarine und deren Glykoside werden im Kapitel 3 besprochen, wobei auf die in den letzten Jahren veröffentlichten biologischen Aktivitäten von Cumarinen besonders eingegangen wird. In Kapitel 4 sind allgemeine Isolierungsmethoden aufgeführt und in Kapitel 5 werden die in dieser Arbeit zur Strukturaufklärung der isolierten Substanzen eingesetzten Methoden besprochen. Kapitel 6 befasst sich mit den biologischen Tests mit besonderem Gewicht auf den verschiedenen Möglichkeiten der Bioautographie.

Der experimentelle Teil ist in drei Themenkreise aufgegliedert:

Im ersten Teil (Kap.9) wird die Isolierung von sieben Substanzen aus *Heracleum sphondylium* und drei Substanzen aus *Peucedanum ostruthium* mittels eines substanzschonenden Isolierungskonzeptes behandelt. Der zweite Teil befasst sich mit der *Strukturaufklärung der isolierten Verbindungen* (UV, IR, FAB-Ms, NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse) und der dritte Teil beinhaltet die biologischen Prüfungen.

Aus *Heracleum sphondylium* wurden folgende Substanzen isoliert:

In der Literatur bisher nicht beschrieben:

Hs313: (1'S,8S)-8-(1',2'-Dihydroxy-1'-methylethyl)-8,9-dihydro-2H-furo[2,3-h][1]benzopyran-2-on

Hs2: (1'S,8S)-8-[2'-(β-D-Glucopyranosyloxy)-1'-hydroxy-1'-methylethyl]-2H-furo[2,3-h][1]benzopyran-2-on

In dieser Pflanze bisher nicht nachgewiesen:

Hs1: 7-(β-D-Glucopyranosyloxy)-6,8-dimethoxy-2H-1-benzopyran-2-on
("Calycanthoside", "Eleutheroside B₁")

Hs6: 7-(β-D-Glucopyranosyloxy)-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on
(Scopolin, Scopoletin-7-glucosid, Scopoloside)

Hs3: (2S,3R)-2-[1'-(β-D-Glucopyranosyloxy)-1'-methylethyl]-2,3-dihydro-3-hydroxy-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-on

Hs35: 4-(β-D-Glucopyranosyloxy)-3-methoxy-benzoesäure
(Vanillasäureglucosid)

Bekanntes Cumaringlykosid aus *Heracleum sphondylium*:

Apterin: (8R, 9S)-8-[1'-(β-D-Glucopyranosyloxy)-1'-methylethyl]-8,9-dihydro-9-hydroxy-2H-furo[2,3-h][1]benzopyran-2-on

Aus *Peucedanum ostruthium* wurden folgende Substanzen isoliert:

In dieser Pflanze bisher nicht nachgewiesen:

Po65(=Hs3) (2S,3R)-2-[1'-(β-D-Glucopyranosyloxy)-1'-methylethyl]-2,3-dihydro-3-hydroxy-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-on

Struktur bisher nicht vollständig aufgeklärt:

Po851: (-)-4-[3'-(β-D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-3'-methylbutyl]-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-on

([-]-"Oxypeucedaninglucosid")

Po852: (+)-4-[3'-(β-D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-3'-methylbutyl]-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-on

([+]-"Oxypeucedaninglucosid")

Im Rahmen der biologischen Tests zeigten **Hs1** und **Hs6** in zwei Testsystemen (Bestimmung der Toxizität an Salinenkrebstarven und "Potato disc assay") leichte zytotoxische Aktivität. Alle anderen Substanzen waren in sämtlichen Experimenten (Bioautographie, Prüfung auf antimikrobielle Wirkung mit Hilfe von Agarplatten, Bestimmung der Toxizität an Salinenkrebstarven, "Potato disc assay", Wirkung auf die Thrombozytenaggregation und Calciumantagonistische Aktivität) inaktiv.

Summary

The theoretical section gives an abstract of botany and known chemical compounds of *Heracleum sphondylium* and *Peucedanum ostruthium*. Coumarins, coumarin glycosides and especially their recently published biological activities are discussed in chapter 3. Chapter 4 describes general methods of isolation and in chapter 5 the methods of structure elucidation used in this thesis are depicted. In chapter 6 the biological tests, especially bioautographic methods are discussed.

The experimental part consists of three topics:

In the first part the use of a substance-protecting isolation concept is described. During this procedure 7 compounds of *Heracleum sphondylium* and 3 compounds of *Peucedanum ostruthium* were isolated. In the second part the structures of the isolated compounds were elucidated by the help of UV, IR, FAB-MS, NMR spectroscopy and X-ray analysis. In the third part the biological tests done with the isolated compounds are described.

The following substances were isolated from *Heracleum sphondylium*:

Not described in literature until now:

Hs313: (1'S,8S)-8-(1',2'-Dihydroxy-1'-methylethyl)-8,9-dihydro-2H-furo[2,3-h][1]benzopyran-2-one

Hs2: (1'S,8S)-8-[2'-(β-D-Glucopyranosyloxy)-1'-hydroxy-1'-methylethyl]-2H-furo[2,3-h][1]benzopyran-2-one

Known compounds but not detected in this plant:

Hs1: 7-(β-D-Glucopyranosyloxy)-6,8-dimethoxy-2H-1-benzopyran-2-one ("Calycanthoside", "Eleutheroside B₁")

Hs6: 7-(β-D-Glucopyranosyloxy)-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-one (Scopolin, Scopoletin-7-glucoside, Scopoloside)

Hs3: (2S,3R)-2-[1'-(β-D-Glucopyranosyloxy)-1'-methylethyl]-2,3-dihydro-3-hydroxy-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one

Hs35: 4-(β-D-Glucopyranosyloxy)-3-methoxy-benzoic acid (Vanilla acid glucoside)

Known coumarin glycoside from *Heracleum sphondylium*:

Apterin: (8R, 9S)-8-[1'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-1'-methylethyl]-8,9-dihydro-9-hydroxy-2H-furo[2,3-h][1]benzopyran-2-one

The following substances were isolated of *Peucedanum ostruthium*:

Known compounds but not detected in this plant:

Po65(=Hs3) (2S,3R)-2-[1'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-1'-methylethyl]-2,3-dihydro-3-hydroxy-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one

Structure elucidation until now not complete:

Po851: (-)-4-[3'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-3'-methylbutyl]-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one

([-]-"Oxypeucedanin glucoside")

Po852: (+)-4-[3'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-3'-methylbutyl]-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one

([+]-"Oxypeucedanin glucoside")

Hs1 and Hs6 showed cytotoxic activity in two tests (brine shrimp bioassay and potato disc assay). All other compounds didn't show any biological activity (bioautography, antimicrobial activity on agar plates, brine shrimp bioassay, potato disc assay, effect on the human platelet aggregation and calcium-antagonistic action).