

39. Neuartige Triterpen-Lactone aus *Helenium autumnale* L.

von Rudolf Matusch* und Hanns Häberlein

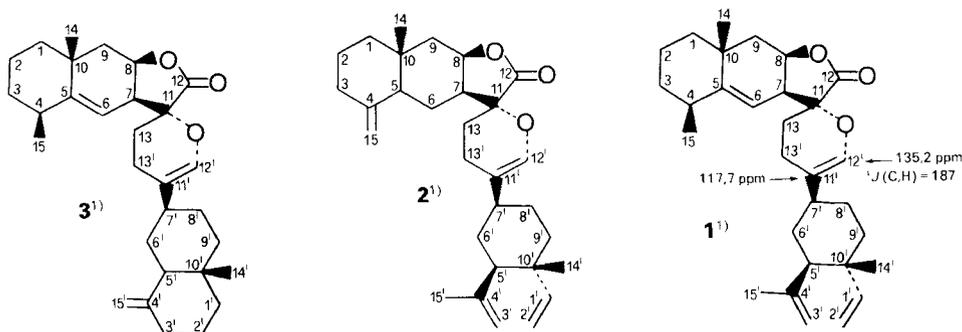
Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg

(19.XII.86)

Novel Triterpene Lactones of *Helenium autumnale* L.

Three novel triterpene lactones **1–3** could be detected by investigating a pentane extract of the *Helenium autumnale* L. (Asteraceae) roots. The structures are especially elucidated by ^1H - and ^{13}C -NMR spectroscopy. The lactones **1–3** formally represent *Diels-Alder* products of a reaction between a sesquiterpene lactone and an α,β -unsaturated sesquiterpene aldehyde.

1. Einleitung. – Die bislang aus *Helenium autumnale* L. (Asteraceae) isolierten Naturstoffe gehören überwiegend den Sesquiterpen-Lactonen der Guaianolide [1] und der Pseudoguaianolide [2–4] an. Nach chromatographischer Aufarbeitung des Extraktes aus Wurzeln konnten jedoch drei neuartige Triterpen-Lactone **1–3**¹⁾ erstmals isoliert werden. Alle drei Verbindungen haben die Summenformel $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_3$. Die Strukturen sind jeweils durch einen Spiromolekül-Teil gekennzeichnet, der in keinem bisher bekannten Triterpen-Grundgerüst beobachtet werden konnte.



Ergebnisse und Diskussion. – Der in allen drei Verbindungen identische cyclische Spirovinylether lässt sich anhand von **1** charakterisieren. Betrachtet man die Kopplungskonstanten $^1J(\text{C},\text{H})$ im gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum von **1**, so fällt ein grosser Wert von 187 Hz für ein Vinyl-C-Atom bei 135,2 ppm auf. Ungewöhnlich ist auch die chemi-

¹⁾ Die Gerüst-Numerierung von **1–3** ist analog derjenigen der bekannten formalen Ausgangsverbindungen **4** [5] und **5** [6] von **1**; für systematische Namen, s. *Exper. Teil*.

sche Verschiebung eines quartären C-Atoms bei 117,7 ppm. Vergleichsdaten (z. B. von 3,4-Dihydro-2*H*-pyran) lassen auf einen in β -Stellung substituierten cyclischen Vinyl-ether schliessen. Vinylether zeigen eine markante $^1J(\text{C,H})$ -Kopplungskonstante von 182 Hz [7]. Das noch fehlende C-Atom der Ether-Funktion ist quartär und erscheint bei 80,5 ppm (C(11)). Daneben besitzt der cyclische Vinylether zwei weitere C-Atome und somit das Pyran-Grundgerüst. Dies ergibt sich wie folgt aus den NMR-Spektren.

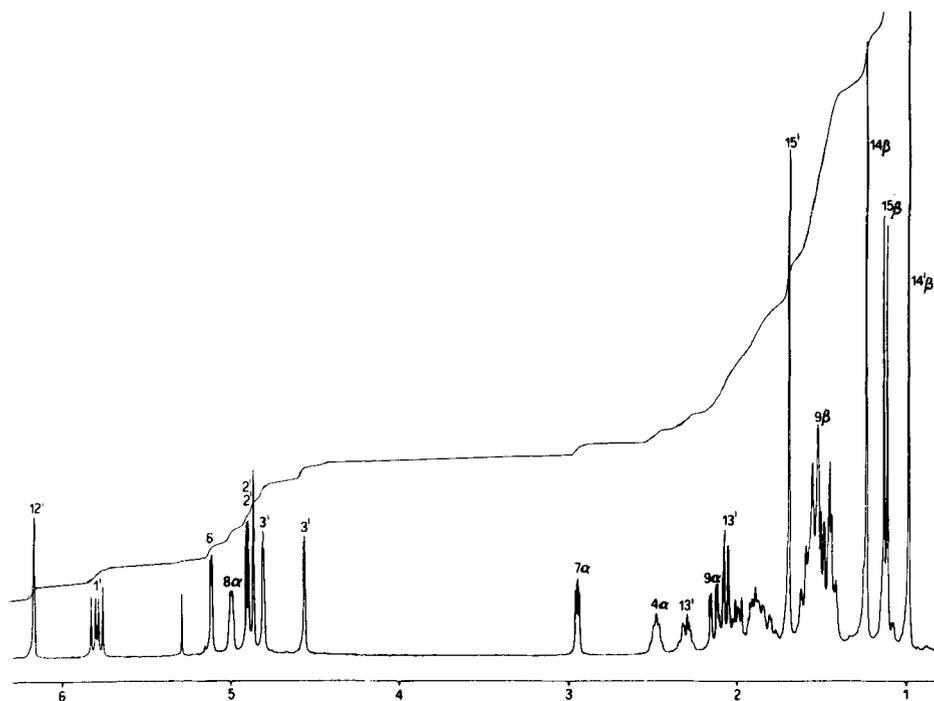
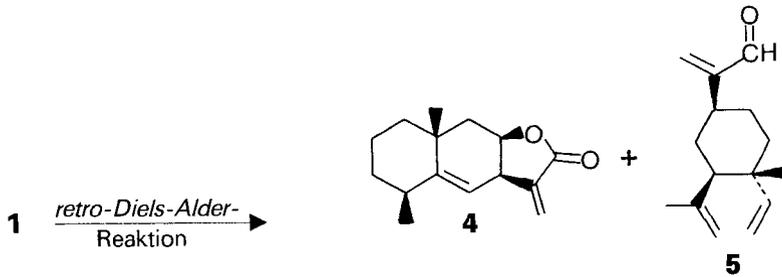


Fig. 1. 400-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **1**) in CDCl_3

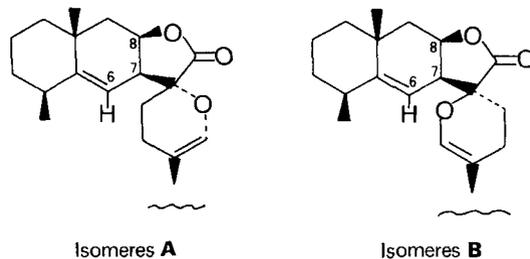
Im ^1H -NMR-Spektrum von **1** (Fig. 1) erscheint das Vinyl-Proton des Ethers bei 6,17 ppm als verbreitertes *s*. Im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -shift-korrelierten 2D-NMR-Spektrum (COSY) erkennt man bei 2,05 und 2,27 ppm zwei Kopplungspartner, die für die Signalverbreiterung verantwortlich sind. Das $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -shift-korrelierte 2D-NMR-Spektrum zeigt, dass die beiden fernkoppelnden Protonen an C(13') (18,4 ppm) gebunden sind. Für das Proton bei 2,27 ppm findet man im COSY-Spektrum zwei Kopplungspartner bei 1,70 und 2,00 ppm. Diese beiden Protonen gehören zu einer CH_2 -Gruppe, die direkt am quartären C-Atom des Ethers gebunden ist, der gleichzeitig das Spiro-C-Atom darstellt.

Formal sind die Verbindungen **1**–**3** *Diels-Alder*-Addukte aus einem Sesquiterpen-Lacton und einem α,β -ungesättigten Sesquiterpen-Aldehyd. Das Massenspektrum von **1** liefert nach einer *retro-Diels-Alder*-Reaktion Alantolacton (**4**) [5] als En-Komponente und Elema-1,3,11(13)-trien-12-al (**5**) [6] als Dien-Komponente.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **1** (Fig. 1) liegen die Signale des Alantolacton-Teils für H–C(6) bei 5,11, H $_{\alpha}$ –C(8) bei 4,99, H $_{\alpha}$ –C(7) bei 2,94, H $_{\alpha}$ –C(4) bei 2,47 und H $_{\alpha}$ –C(9) bei



2,12 ppm. Die β -ständigen CH_3 (14) und CH_3 (15) kommen bei 1,22 und 1,10 ppm zur Resonanz. Zum Elema-1,3,11(13)-trien-12-al-Teil gehören $\text{H}-\text{C}(1')$ bei 5,78, $2\text{H}-\text{C}(2')$ bei 4,88 sowie $2\text{H}-\text{C}(3')$ bei 4,79 und 4,55 ppm. Das β -ständige CH_3 (14') und CH_3 (15') erscheinen bei 0,97 bzw. 1,68 ppm.



Für **1** sind die beiden Stereoisomere **A** und **B** möglich. Die Zuordnung gelang durch $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungsexperimente mit $\text{Eu}(\text{fod})_3$ [8]. *Dreidung*-Modellbetrachtungen zeigen, dass im Isomeren **A** die Protonen $\text{H}-\text{C}(6)$, $\text{H}_\alpha-\text{C}(7)$ und $\text{H}_\alpha-\text{C}(8)$ annähernd gleich stark verschoben werden, während im Isomeren **B** das Proton $\text{H}-\text{C}(6)$ etwa doppelt so stark verschoben werden sollte wie die Protonen $\text{H}_\alpha-\text{C}(7)$ und $\text{H}_\alpha-\text{C}(8)$. Die in der *Tabelle* aufgeführten Werte zeigen, dass **1** die Konfiguration des Isomeren **A** aufweist.

Nach Interpretation der spektroskopischen Daten ist in Verbindung **2** Isoalantolacton [9] die *En*-Komponente und Elema-1,3,11(13)-trien-12-al (**5**) die *Dien*-Komponente und in **3** Alantolacton (**4**) die *En*- und β -Costal [10] die *Dien*-Komponente.

Tab. $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Protonen $\text{H}-\text{C}(6)$, $\text{H}_\alpha-\text{C}(7)$ und $\text{H}_\alpha-\text{C}(8)$ von **1** vor und nach Zugabe von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ ¹⁾

Proton	δ [ppm] ohne $\text{Eu}(\text{fod})_3$	δ [ppm] + 0,3 mol $\text{Eu}(\text{fod})_3$	$\Delta\delta$ [ppm]
$\text{H}-\text{C}(6)$	5,11	5,47	0,36
$\text{H}_\alpha-\text{C}(7)$	2,94	3,35	0,41
$\text{H}_\alpha-\text{C}(8)$	4,99	5,47	0,48

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2** (Fig. 2) erscheinen die zum Isoalantolacton-Teil gehörenden Protonen CH_3 (14) (β -ständig) bei 0,79, $\text{H}_\beta-\text{C}(6)$ bei 1,12, $\text{H}_\beta-\text{C}(9)$ bei 2,18 und $\text{H}_\alpha-\text{C}(7)$ im *m* mit Schwerpunkt bei 2,32 ppm. Die $2\text{H}-\text{C}(15)$ kommen bei 4,78 und 4,44 ppm zur Resonanz. $\text{H}_\alpha-\text{C}(8)$ erscheint im *m* bei 4,86–4,91 ppm. Die Signale des Elema-1,3,11(13)-trien-12-al-Teils von **2** sind wie bei **1** die Protonen $\text{H}-\text{C}(1')$ bei 5,79, $2\text{H}-\text{C}(2')$ im *m* 4,86–4,91 sowie $2\text{H}-\text{C}(3')$ bei 4,81 und 4,56 ppm. Die β -ständige CH_3 (14') bei 0,98 ppm und CH_3 (15') bei 1,69 ppm können ebenfalls zugeordnet werden.

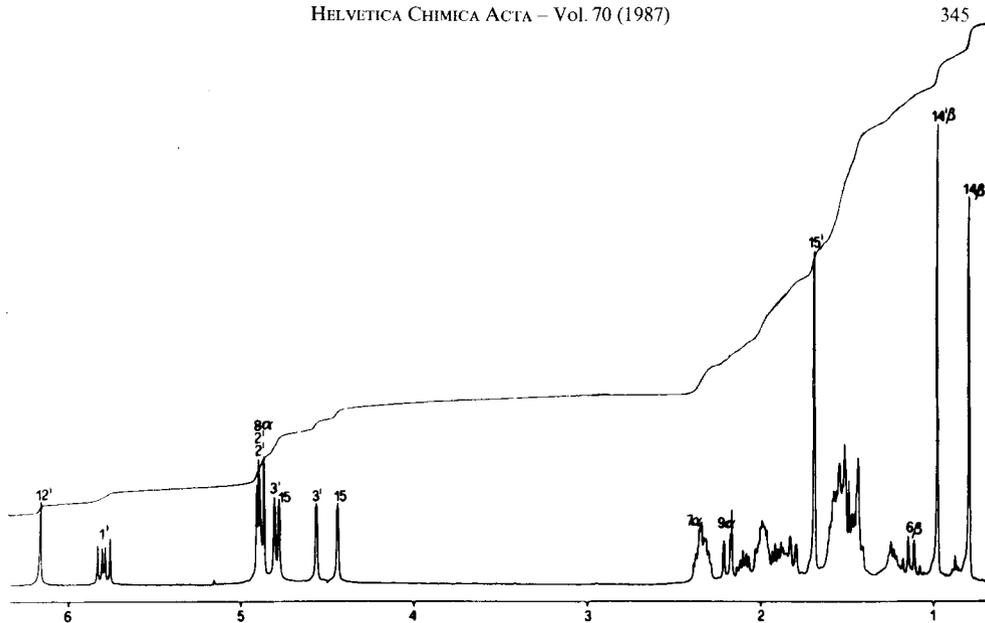


Fig. 2. 400-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **2**¹⁾ in CDCl_3

Im ^1H -NMR-Spektrum von **3** sind $2\text{H}-\text{C}(6)$ bei 5,12, $\text{H}_\alpha-\text{C}(8)$ bei 5,00, $\text{H}_\alpha-\text{C}(7)$ bei 2,95, $\text{H}_\alpha-\text{C}(4)$ bei 2,48 und $\text{H}_\alpha-\text{C}(9)$ bei 2,14 ppm dem Alantofacton-Teil zuzuordnen. Die β -ständigen $\text{CH}_3(14)$ und $\text{CH}_3(15)$ liegen bei 1,24 und 1,12 ppm. Zum β -Costal-Teil gehören das β -ständige $\text{CH}_3(14')$ bei 0,71 und $\text{CH}_3(15')$ bei 4,70 und 4,41 ppm.

Da α -Methylid- γ -butyrolactone und Dien-Strukturen häufig Bestandteile von Naturstoffen sind, lassen sich für die Zukunft auch ausserhalb des Sesquiterpen-Lactonbereichs zahlreiche spirocyclische Naturstoffe erwarten.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Sämtliche Lsgm. besaßen *p.a.*-Qualität und wurden zusätzlich über eine Kolonne destilliert. HPLC: Pumpen: Merck/Hitachi 655A-11, ERC 64; Säulen: Du Pont RP 18 (5–7 μm) 4,6 mm \times 250 mm, RP 18 (5–7 μm) 21,2 mm \times 250 mm, Propionitril (6–7 μm) 9,4 mm \times 250 mm; UV-Detektion: Schöffel SF 770, Merck/Hitachi 655A-22. Schmp.: Leitz Schmelzpunktmikroskop HM-LUX mit Mikroskopheiztisch 350, nicht korrigiert. IR: Perkin Elmer 398. NMR: Bruker WH 400, Jeol GX 400, Jeol FX 90; innerer Standard, CDCl_3 (7,25 im ^1H -NMR-, 77,0 im ^{13}C -NMR-Spektrum); die in ppm angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf die δ -Skala. MS: Vacuum Generators 7070, Varian MAT 711; 70 eV.

Extraktion. Die getrockneten, gepulverten Wurzeln (1,5 kg) von *Helenium autumnale* (Volksrepublik China, Ernte 1982; Fa. Müggenburg, Hamburg; Typenmuster: 82 350) extrahierte man in einer Stahlsäule (50 mm \times 750 mm) mit 3,6 l Pentan (2 ml/min). Nach Eindampfen i.V. wurden 30 g des Extraktes auf 100 g Kieselgel (Merck Si 60, 0,063–0,200 mm) aufgezogen. Eine Chromatographiesäule (25 mm \times 580 mm) wurde zuerst mit 100 g reinem Kieselgel (Merck Si 60, 0,040–0,063 mm) und anschliessend mit dem beladenen Kieselgel gefüllt. Die Kohlenwasserstoffe (α - und β -Selinene, β -Elemen und Dihydroaplotaxen; 892 mg) eluierte man mit 1 l Pentan. Dann wurden mit 1,4 l Pentan/ Et_2O 9:1 2 Fraktionen gewonnen. Die chromatographische Aufarbeitung der Fraktion 1 (3531 mg) ergab die Triterpen-Lactone 1–3. Aus Fraktion 2 (19328 mg) liessen sich dagegen zahlreiche Sesquiterpen-Lactone isolieren. Über die Strukturen dieser Verbindungen soll zu einem späteren Zeitpunkt berichtet werden. Die abschliessende Elution mit einem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Gradienten lieferte ein Gemisch (3329 mg) aus Linolsäure und Linolsäure-Derivaten. Insgesamt blieben 2,92 g Pentan-Extrakt irreversibel am Kieselgel gebunden und waren somit für die weitere Bearbeitung verloren. Eine Vortrennung der Fraktion 1 wurde durch Gel-Chromatographie (Glassäule 25 mm \times 330 mm, Fractogel[®] TSK HW-40 S Merck, MeOH (2 ml/min)) erreicht. Dabei eluierten die Triterpen-Lactone 1–3 in Fraktion 5 nach 82 min. In einer präp. HPLC-Trennung (RP 18, MeOH) wurde 3

($k' = 3,70$; 28 mg) von **1** und **2** ($k' = 1,92$) abgetrennt. Die Trennung der Verbindungen **1** ($k' = 3,87$; 153 mg) und **2** ($k' = 4,37$; 17 mg) konnte an Propionitril und Pentan als Fließmittel durchgeführt werden.

5'-[4 α -Ethenyl-4 β -methyl-3 β -(1-methylethenyl)cyclohex-1 β -yl]-3 $\alpha\alpha,3',4',5,6,7,8,8a,9,9a$ -decahydro-5 $\beta,8a\beta$ -dimethylspiro[naphtho[2,3-b]furan-3,2'-2'H-pyran]-2(3H)-on (**1**). Farblose Kristalle. Schmp. 80°. IR (CCl₄): 3070 (R₂C=CH₂); 2960, 2920, 2850 (C–H, aliph.); 1775 (C=O); 1655 (C=C, Enolether); 1630 (C=C); 910 (RCH=CH₂); 890 (R₂C=CH₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃¹): 6,17 (br. s, H–C(12')), 5,78 (dd, ³J(1',2'; cis) = 10,5, ³J(1',2'; trans) = 17,8, H–C(1')); 5,11 (d, ³J(6,7 α) = 3,2, H–C(6)); 4,99 (m, ³J(7 $\alpha,8\alpha$) = 5,3, ³J(8 $\alpha,9\alpha$) = 3,2, H α –C(8)); 4,88 (dd, ²J(2',2') = 1,3, H–C(2')); 4,87 (dd, H–C(2')); 4,79 (m, H–C(3')); 4,55 (br. s, H–C(3')); 2,94 (dd, H α –C(7)); 2,47 (m, ³J(4 $\alpha,15\beta$) = 7,6, H α –C(4)); 2,27 (m, ²J(13',13') = 11,3, H–C(13')); 2,12 (dd, ²J(9 $\alpha,9\beta$) = 14,8, H α –C(9)); 2,05 (m, H–C(13')); 1,68 (s, CH₃(15')); 1,22 (s, CH₃(14)); 1,10 (d, CH₃(15)); 0,97 (s, CH₃(14')). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃¹): 173,8 (s, C(12)); 152,4 (s, C(5)); 150,1 (d, C(1')); 147,5 (s, C(4')); 135,2 (d, C(12')); 117,7 (s, C(11')); 113,0 (d, C(6)); 112,1 (t, C(3')); 109,9 (t, C(2')); 80,5 (s, C(11)); 76,6 (d, C(8)); 52,7 (d, C(5')); 43,8 (d, C(7)); 42,7 (t, C(9)); 42,3 (t, C(3)); 41,8 (d, C(7')); 39,8 (t, C(9')); 39,7 (s, C(10')); 38,7 (d, C(4)); 33,0 (s, C(10)); t, C(6')); 32,9 (t, C(1)); 28,5 (q, C(14)); 26,6 (t, C(8')); 24,8 (q, C(15')); 23,3 (t, C(13)); 22,9 (q, C(15)); 18,4 (t, C(13')); 16,8 (t, C(2)); 16,6 (q, C(14')). MS: 450 (3, M⁺, C₃₀H₄₂O₃), 232 (3, M⁺–C₁₅H₂₂O), 218 (2, M⁺–C₁₅H₂₀O₂), 49 (100).

5'-[4 α -Ethenyl-4 β -methyl-3 β -(1-methylethenyl)cyclohex-1 β -yl]-3 $\alpha\alpha,3',4,4',4a,5,6,7,8,8a,9,9a$ -dodecahydro-8 $\alpha\beta$ -methyl-15-methylidenspiro[naphtho[2,3-b]furan-3,2'-2'H-pyran]-2(3H)-on (**2**). Farbloses Öl. IR (CCl₄): 3080 (R₂C=CH₂); 2920, 2860 (C–H, aliph.); 1780 (C=O); 1660 (C=C, Enolether); 1635 (C=C); 950, 910 (RCH=CH₂); 890 (R₂C=CH₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃¹): 6,16 (br. s, H–C(12')); 5,79 (dd, ³J(1',2'; cis) = 10,5, ³J(1',2'; trans) = 17,7, H–C(1')); 4,86–4,91 (m, H–C(8 α), 2H–C(2')); 4,81 (m, H–C(3')); 4,78 (d, ⁴J(3,15) = 1,3, H–C(15)); 4,56 (br. s, H–C(3')); 4,44 (d, H–C(15)); 2,28–2,37 (m, H α –C(7)); 2,18 (dd, ²J(9 $\alpha,9\beta$) = 15,5, ³J(8 $\alpha,9\beta$) = 1,9, H β –C(9)); 1,69 (s, CH₃(15')); 1,12 (q, ²J(6 $\alpha,6\beta$) = ³J(6 $\beta,7\alpha$) = ³J(5 $\alpha,6\beta$) = 13, H β –C(6)); 0,98 (s, CH₃(14')); 0,79 (s, CH₃(14)). ¹³C-NMR (22,5 MHz, CDCl₃¹): 173,6 (s, C(12)); 150,0 (d, C(1)); 149,2 (s, C(4)); 147,4 (s, C(4')); 135,3 (d, C(12')); 117,9 (s, C(11')); 112,1 (t, C(3')); 109,8 (t, C(2')); 106,3 (t, C(15)); 80,8 (s, C(11)); 77,1 (d, C(8)); 52,8 (d, C(5')); 46,6 (d, C(5)); 43,8 (d, C(7)); 42,2 (t, C(9)); 41,7 (d, C(7')); 41,4 (t, C(1)); 39,8 (t, C(9')); 39,6 (s, C(10')); 36,7 (t, C(3)); 34,6 (s, C(10)); 32,9 (t, C(6')); 26,7 (t, C(8')); 24,6 (q, C(15')); 22,7 (t, C(13)); 22,2 (t, C(12)); 20,1 (t, C(6)); 18,6 (t, C(13')); 17,7 (q, C(14)); 16,6 (q, C(14')). MS: 450 (30, M⁺, C₃₀H₄₂O₃), 380 (26, M⁺–CH₂O), 232 (M⁺–C₁₅H₂₂O), 218 (19, M⁺–C₁₅H₂₀O₂), 81 (100).

3 $\alpha\alpha,3',4',5,6,7,8,8a,9,9a$ -Decahydro-5 $\beta,8a\beta$ -dimethyl-5'-(4 $\alpha\beta$ -methyl-8-methyliden-2 β -naphthyl)spiro[naphtho[2,3-b]furan-3,2'-2'H-pyran]-2(3H)-on (**3**). Farbloses Öl. IR (CCl₄): 3080 (R₂C=CH₂); 2920, 2860, 2820 (C–H, aliph.); 1780 (C=O); 1655 (C=C, Enolether); 1640 (C=C); 890 (R₂C=CH₂). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃¹): 6,18 (br. s, H–C(12')); 5,12 (d, ³J(6,7 α) = 3,2, H–C(6)); 5,00 (m, ³J(7 $\alpha,8\alpha$) = 5,3, ³J(8 $\alpha,9\alpha$) = 3,4, H α –C(8)); 4,70 (d, H–C(15')); 4,41 (d, H–C(15')); 2,95 (dd, H α –C(7)); 2,48 (m, ³J(4 $\alpha,15\beta$) = 7,6, H α –C(4)); 2,26–2,36 (m, ²J(13',13') = 9,5, H–C(13')); 2,14 (dd, ²J(9 $\alpha,9\beta$) = 15, H α –C(9)); 2,06 (m, H–C(13')); 1,24 (s, CH₃(14)); 1,12 (d, CH₃(15)); 0,71 (s, CH₃(14')). ¹³C-NMR (22,5 MHz, CDCl₃¹): 173,7 (s, C(12)); 152,3 (s, C(5)); 150,7 (s, C(4')); 135,2 (d, C(12')); 118,0 (s, C(11')); 113,1 (d, C(6)); 105,4 (t, C(15')); 80,4 (s, C(11)); 76,5 (d, C(8)); 49,8 (d, C(5')); 43,9 (d, C(7)); 42,7 (t, C(9)); 42,3 (t, C(3)); 41,9 (t, C(1')); 41,8 (d, C(7')); 41,1 (C(9')); 38,6 (C(4)); 36,8 (t, C(3')); 35,8 (s, C(10')); 33,0 (s, C(10)); 32,8 (t, C(1)); 29,5 (t, C(6')); 28,4 (q, C(14)); 26,7 (t, C(8')); 23,5 (t, C(2')); 23,4 (t, C(13')); 22,8 (q, C(15)); 18,4 (t, C(13')); 16,8 (t, C(2)); 16,3 (q, C(14')). MS: 450 (46, M⁺, C₃₀H₄₂O₃), 232 (11, M⁺–C₁₅H₂₂O), 218 (7, M⁺–C₁₅H₂₀O₂).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Itoigawa, N. Kumagi, H. Sekiya, K. Ito, H. Furukawa, *Yakugaku Zasshi* **1981**, *101*, 605.
- [2] W. Herz, P. S. Subramaniam, *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1101.
- [3] Y. Kondo, F. Yoshizaki, F. Hamada, J. Imai, G. Kusano, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *25*, 2155.
- [4] G. R. Pettit, J. C. Budzinski, G. M. Cragg, P. Brown, L. D. Johnston, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1013.
- [5] J. A. Marshall, N. Cohen, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3727.
- [6] K.-H. Lee, T. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *13*, 1149.
- [7] H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, in '¹³C-NMR-Spektroskopie', Georg Thieme Verlag, Stuttgart–New York, 1984, S. 450.
- [8] R. v. Ammon, R. D. Fischer, *Angew. Chem.* **1972**, *16*, 737.
- [9] F. Bohlmann, P. K. Mahanta, J. Jakupovic, R. C. Rastogi, A. A. Natu, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1165.
- [10] B. Maurer, A. Grieder, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2177.