

# ZWEI NEUE SESQUITERPENLACTONE UND EINE NEUE SESQUITERPENSÄURE AUS *HELENIUM PUBERULUM*

FERDINAND BOHLMANN und JASMIN JAKUPOVIC

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin, Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12, W. Germany

(Eingegangen am 10 Mai 1978)

**Key Word Index**—*Helenium puberulum*; Compositae; Heliantheae; new guaianolide; new pseudoguaianolide; new anomalic sesquiterpenic acid.

**Abstract**—The reinvestigation of *Helenium puberulum* afforded in addition to known compounds two new sesquiterpene lactones, desacetyl-isobigelovin and a guaianolide, and an anomalic sesquiterpene hydroxy acid. The structures are elucidated by spectroscopic methods. Chemotaxonomic aspects are discussed briefly.

## EINLEITUNG

*Helenium puberulum* DC. ist bereits auf Flavone eingehend untersucht [1]. Darüber hinaus fehlen jedoch bisher nähere Untersuchungen über typische Inhaltsstoffe. Eine orientierende Untersuchung hatte lediglich das Thymolderivat 9 ergeben [2]. Wir haben jetzt diese Art aus Samen angezogen und ihre Inhaltsstoffe eingehender untersucht. Die Wurzeln liefern zahlreiche, für *Helenium*-Arten charakteristische, bekannte Verbindungen, nur das Thymol-Derivat 6 ist neu. Die oberirdischen Teile ergeben neben bereits früher aus anderen *Helenium*-Arten isolierten Substanzen zwei neue Sesquiterpenlactone und eine Sesquiterpensäure mit anomalem Kohlenstoffgerüst.

## DISKUSSION UND ERGEBNISSE

Die Wurzeln von *Helenium puberulum* DC. enthalten die Thymol-Derivate 1[3], 2[4], 3[4], 4[4], 5[5], 6, 7[3], 8[6] und 9[2] sowie die Epoxysulfone 10[7] und 11[7]. 6 ist bisher noch nicht isoliert worden, seine Konstitution folgt eindeutig aus den spektroskopischen Daten.

Die oberirdischen Teile liefern neben 2 und 3 die bekannten Lactone 16[8], 17[9] und 18[9] sowie zwei weitere, denen die Konstitutionen 19 und 20 zukommen dürften. Ausserdem isoliert man die Hydroxsäure 12, die ein anomales Sesquiterpen-Gerüst besitzt. Die Strukturaufklärung des Lactons 19 basiert ausschliesslich auf intensiven <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchungen (s. Tabelle 1). Während das Substitutionsmuster sich eindeutig aus der Multiplizität der beobachteten Signale ergibt, ist für die Zuordnung der Konfiguration eine eingehende Analyse des Modells notwendig. Für eine *trans*-Ringverknüpfung des Lactonringes spricht vor allem das typische Kopplungsmuster des Signals für das 8-H. Weiterhin erfordert auch die relativ hohe Lage dieses Signals, dass das Proton in den Shileding-Bereich der 5,6-Doppelbindung gelangt, was, wie Modell-Betrachtungen zeigen, nur bei einem 8 $\beta$ -H gegeben ist. Die  $\alpha$ -Stellung der 10-Methylgruppe folgt aus der für das 9 $\alpha$ -H beobachteten Kopplungen ( $J = 12.5, 12$  und  $12$ ). Aus

der Kopplung  $J_{1,10} = 10$  folgt weiterhin, daß ein 1 $\alpha$ -H vorhanden sein muß. Die  $\beta$ -Stellung der beiden  $O$ -Funktionen an C-2 und C-4 wird aus der Lage für 3 $\beta$ -H geschlossen, der deutliche Unterschied in der chemischen Verschiebung von 3 $\alpha$ - und 3 $\beta$ -H (0.65 ppm) ist nur durch den deshielding-Effekt beider  $O$ -Funktionen zu deuten. Eine Umkehrung der Konfiguration an C-2 und C-4 würde zwar den gleichen Effekt bewirken, jedoch wäre dann die beobachtete Kopplung  $J_{1,10} = 6.5$  nicht mit dem Modell vereinbar, da der Winkel zwischen 1 $\beta$ -H und 10 $\alpha$ -H annähernd 90° betragen würde. Die absolute Konfiguration kann jedoch lediglich aus der Analogie zu ähnlichen Verbindungen aus *Helenium*-Arten geschlossen werden. Die CD-Kurve kann zweifellos in diesem Falle nicht als sicheres Kriterium dienen. Wir möchten 19 Puberolid nennen.

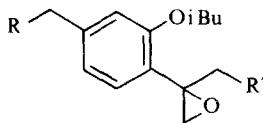
Die Konstitution von 20 folgt einmal aus dem Vergleich mit den <sup>1</sup>H-NMR-Daten von Bigelovin [9] (s.

Tabelle 1. <sup>1</sup>H-NMR-Daten von 19 und 20 (270 MHz, TMS als innerer Standard,  $\text{CDCl}_3$ )

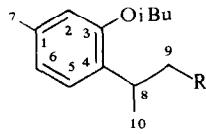
	19	20	
1 $\alpha$ -H	ddd 2.59	2-H	ddd 5.92
2 $\beta$ -H	ddd 5.07	3 $\alpha$ -H	ddd 3.08
3 $\alpha$ -H	dd 1.74	3 $\beta$ -H	ddd 2.90
3 $\beta$ -H	dd 2.39	6 $\beta$ -H	dd 4.05
6-H	dd 6.01	7 $\alpha$ -H	ddd 3.09
7 $\alpha$ -H	ddd 3.39	8 $\beta$ -H	ddd 4.64
8 $\beta$ -H	ddd 3.82	9 $\alpha$ -H	ddd 2.17
9 $\alpha$ -H	ddd 1.70	9 $\beta$ -H	ddd 1.82
9 $\beta$ -H	ddd 2.46	10-H	m 2.71
10 $\beta$ -H	m 1.57	13-H	d 6.10
13-H	d 5.69	13-H	d 6.40
13-H	d 6.26	14-H	d 1.32
14-H	d 1.07	15-H	s 1.26
15-H	s 1.34		
OAc	s 2.06		

$J$  (Hz) bei 19: 1 $\alpha$ ,2 $\beta$  = 6.5; 1 $\alpha$ ,6 = 2.5; 1 $\alpha$ ,10 $\beta$  = 10; 2 $\beta$ ,3 $\alpha$  = 8; 2 $\beta$ ,3 $\beta$  = 6.5; 3 $\alpha$ ,3 $\beta$  = 13; 6,7 $\alpha$  = 3.5; 7 $\alpha$ ,8 $\beta$  = 10; 7 $\alpha$ ,13 = 3.5; 7 $\alpha$ ,13 = 3.7; 8 $\beta$ ,9 $\alpha$  = 12; 8 $\beta$ ,9 $\beta$  = 3; 9 $\alpha$ ,9 $\beta$  = 12.5; 9 $\alpha$ ,10 $\beta$  = 12; 9 $\beta$ ,10 $\beta$  = 3.3; 10 $\beta$ ,14 = 7; bei 20: 2,3 $\alpha$  = 2; 2,3 $\beta$  = 2; 10,10 $\beta$  = 2; 3 $\alpha$ ,3 $\beta$  = 23; 6 $\beta$ ,7 $\alpha$  = 8; 6 $\beta$ ,OH = 8; 7 $\alpha$ ,8 $\beta$  = 10; 7 $\alpha$ ,13 = 2.5; 7 $\alpha$ ,13 = 2.5; 8 $\beta$ ,9 $\alpha$  = 10; 8 $\beta$ ,9 $\beta$  = 3; 9 $\alpha$ ,9 $\beta$  = 15; 9 $\alpha$ ,10 $\beta$  = 10; 9,10 $\beta$  = 5; 10,14 = 7.

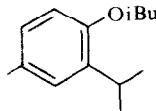
163. Mitt. in der Serie "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 162. Mitt.: Bohlmann, F., Jakupovic, J. und Zdero, C. (1978) *Phytochemistry* 17, 2034.



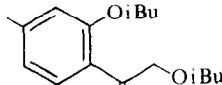
1	2	3	4
R	H	H	H
R'	H	OiBu	OMebu



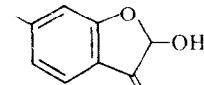
5 R = H  
6 R = OiBu



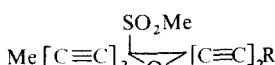
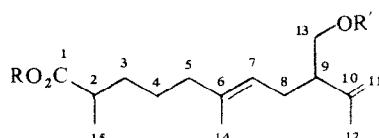
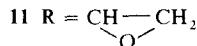
7



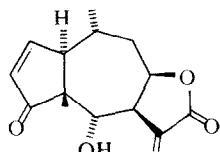
8



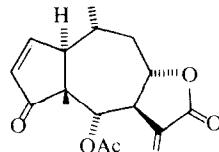
9

10 R = CH=CH<sub>2</sub>

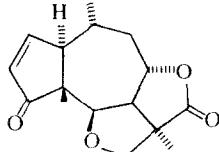
12 R = H  
13 R = H  
14 R = Ac  
15 R = Me



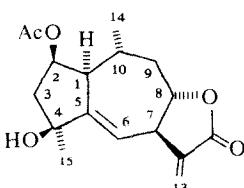
16



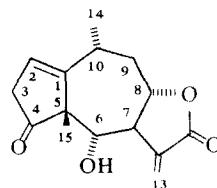
17



18



19



20

Tabelle 1) sowie aus den Signalen für 3-H, die die ungewöhnlich große geminale Kopplung von 23 Hz zeigen. Durch Doppelresonanz-Messungen lassen sich weiterhin alle Kopplungen zuordnen, so daß keine andere Struktur möglich scheint. Die angegebene Konfiguration ist die des Bigelovins, die beobachteten Kopplungen stehen damit gut im Einklang. Für die Zuordnung der Signale an C-3 ist die H-Brücke wesentlich. Dadurch wird für den Fünfring eine starre Konformation festgelegt und dadurch steht das 3β-H quasi-axial. 20 haben wir auch aus den oberirdischen Teilen von *Helenium mexicanum* L. isoliert.

Zur Klärung der Konstitution von 12 haben wir auch die NMR-Daten der Derivate 13–15 mit herangezogen

(s. Tabelle 2), wobei 15 auch mit Eu(fod)<sub>3</sub>-Zusatz vermessen wurde; Lage und Kopplung sowie die beobachteten Shifts aller Signale sind nur vereinbar mit der angegebenen Konstitution. Jedoch kann über die Konfiguration an C-2 und C-9 keine Angabe gemacht werden. 12 ist offensichtlich in der Pflanze durch eine anomale Verknüpfung eines Geraniol-Derivates mit Isopentenylpyrophosphat gebildet worden. Wir möchten 13 Helepuberinsäure nennen. Das gleiche Kohlenstoffgerüst liegt in einem aus *Anthemis cotula* L. isolierten Lacton vor [10].

Überblickt man die vorliegenden Ergebnisse, so zeigt sich erneut, daß für die Gattung *Helenium* offenbar neben den Sulfonepoxiden 10 und 11 und Thymol-Derivaten

Tabelle 2.  $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 12–15 (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

	12	13	14	15	$\Delta^*$
2-H	<i>tq</i> 2.46	<i>tq</i> 2.46	<i>tq</i> 2.46	<i>m</i> 2.43	1.04
3-H	<i>m</i> 1.64	<i>m</i> 1.65	<i>m</i> 1.60	<i>m</i> 1.59	0.87
3-H	<i>m</i> 1.40	<i>m</i> 1.42	<i>m</i> 1.37	<i>m</i> 1.37	0.75
4-H	<i>m</i> 1.40	<i>m</i> 1.42	<i>m</i> 1.37	<i>m</i> 1.37	0.60
5-H	<i>t(br)</i> 1.98	<i>t(br)</i> 1.99	<i>t(br)</i> 1.97	<i>t(br)</i> 1.97	0.30
7-H	<i>t(br)</i> 5.09	<i>t(br)</i> 5.07	<i>tq</i> 5.09	<i>tq</i> 5.06	0.40
8-H	<i>ddd</i> 2.11	<i>ddd</i> 2.16	<i>ddd</i> 2.11	<i>ddd</i> 2.15	0.48
8'-H	<i>ddd</i> 2.05	<i>ddd</i> 2.08	<i>ddd</i> 2.05	<i>ddd</i> 2.08	0.43
9-H	<i>ddt</i> 2.30	<i>tt</i> 2.41	<i>ddt</i> 2.29	<i>tt</i> 2.41	0.74
11-H	<i>dq</i> 4.92	<i>dq</i> 4.83	<i>dq</i> 4.93	<i>dq</i> 4.82	0.21
11'-H	<i>s(br)</i> 4.82	<i>s(br)</i> 4.74	<i>s(br)</i> 4.82	<i>dq</i> 4.73	0.35
12-H	<i>s(br)</i> 1.70	<i>s(br)</i> 1.70	<i>s(br)</i> 1.70	<i>s(br)</i> 1.70	0.32
13-H	<i>dd</i> 3.57		<i>dd</i> 3.58		1.57
13'-H	<i>dd</i> 3.50	<i>d</i> 4.05	<i>dd</i> 3.50	<i>d</i> 4.05	1.48
14-H	<i>s(br)</i> 1.59	<i>s(br)</i> 1.59	<i>s(br)</i> 1.58	<i>s(br)</i> 1.58	0.26
15-H	<i>d</i> 1.17	<i>d</i> 1.18	<i>d</i> 1.14	<i>d</i> 1.15	0.65
$\text{CO}_2\text{Me}$	—	—	<i>s</i> 3.67	<i>s</i> 3.67	1.04
$\text{OAc}$	—	<i>s</i> 2.04	—	<i>s</i> 2.04	1.48

$J$  (Hz): 2,3 = 7; 2,15 = 7; 4,5 = 7; 7,8 = 7; 7,14 = 1; 8,8' = 14; 8,9 = 7; 8',9 = 7; 9,13 = 5,5; 9,13' = 8; 11,11' = 1; 11,12 = 1; bei 14 und 16, 9,13 = 7. \* $\Delta$ -Werte nach Zusatz von Eu(fod)<sub>3</sub>.

in hoher Konzentration, Pseudoguajanolide charakteristisch sind. Von der nahe verwandten Gattung *Gaillardia* unterscheidet sich die Gattung *Helenium* jedoch nur durch die Thymol-Derivate, die bei der ersteren nicht beobachtet wurden.

## EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9,  $\text{CCl}_4$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß; optische Rotation. Perkin-Elmer-Polarimeter,  $\text{CHCl}_3$ , CD: Dichrograph Mark III, R. J.,  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die frisch zerkleinerten Pflanzenteile (angebaut aus Samen von Botanischen Gärten der University of California, Herbar Nr. 1007/77) extrahierte man mit  $\text{Et}_2\text{O}$ /Petrol 1:2 und trennte die erhaltenen Extrakte zunächst grob durch SC (Si gel, Akt.-St. II) und weiter durch mehrfache DC (Si gel GF 254,  $\text{Et}_2\text{O}$ /Petrol-Gemische als Laufmittel). Bereits bekannte Verbindungen identifizierte man durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit denen authentischer Proben.

1 kg Wurzeln ergaben 5 mg 1, 700 mg 2, 100 mg 3, 10 mg 4, 15 mg 5, 15 mg 6, 5 mg 7, 10 mg 8, 15 mg 9, 60 mg 10 und 30 mg 11. 10 kg oberirdische Teile lieferten 1 g 2 und 3 (ca 4:1), 200 mg 12 ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Petrol 1:1), 60 mg 16, 80 mg 17, 85 mg 18, 10 mg 19 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) und 4 mg 20 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

*Helepuberinsäure* (12). Farbloses Öl, IR:  $\text{CO}_2\text{H}$  3500–2600, 1720  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  —;  $-\text{H}_2\text{O}$  236(12); 236 —  $\text{HOCH}_2\text{CHC(Me)}=\text{CH}_2$  151 (25);  $\text{C}_7\text{H}_9^+$  93 (100).

$$[\alpha]_{24}^1 = \frac{589 - 578 - 546 - 436 \text{ nm}}{+3.8 + 3.8 + 4.0 + 4.8} \quad (c = 2.5).$$

20 mg 12 wurden mit Diazomethan in  $\text{Et}_2\text{O}$  verestert. Nach DC ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Petrol 1:3) erhielt man 14, farbloses Öl, IR:  $\text{CO}_2\text{R}$  1720;  $\text{OH}$  3600  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  —;  $-\text{H}_2\text{O}$  250.193 (ber. für

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$  250.193) (6%);  $-\text{CH}_2\text{O}$  238 (5);  $-\text{MeOH}$ ,  $-\text{HOCH}_2\text{CHC(Me)}=\text{CH}_2$  151 (60);  $\text{C}_7\text{H}_9^+$  91 (100). Nach DC ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Petrol 1:1) erhielt man 18 mg 13, farbloses Öl, IR:  $\text{CO}_2\text{H}$  3500–2600, 1720;  $\text{OAc}$  1740  $\text{cm}^{-1}$ .

*Puberolid* (19). Zähes, farbloses Öl, IR:  $(\text{CHCl}_3)$  OH 3480; Methylenlacton 1770;  $\text{OAc}$  1745  $\text{cm}^{-1}$ ; MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  306 (0,2%);  $-\text{AcOH}$  246.126 (ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$  246.126) (25%); 246 —  $-\text{Me}$  231 (24); 246 —  $-\text{H}_2\text{O}$  228 (27); 246 —  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$  188 (100).  $\text{CD}(\text{Et}_2\text{O})$ :  $\varepsilon_{205} = -12.0$ .

*Desacetyl-isobigololin* (20). Zähes, farbloses Öl, IR: OH (brückengebunden) 3480; Methylenlacton 1760; Fünfringketon 1740  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{M}^+$   $m/e$  262.120 (ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$  262.1205) (100%);  $-\text{H}_2\text{O}$  244 (33);  $-\text{CO}$  234 (74).  $\text{CD}(\text{Et}_2\text{O})$ :  $\varepsilon_{223} = +1.35$ .

*9-Isobutyryloxythymolisobutyrat* (6). Farbloses, nicht völlig einheitliches Öl, IR:  $\text{PhOCOR}$  1760;  $\text{CO}_2\text{R}$  1740  $\text{cm}^{-1}$ ; MS:  $m/e$  306.183 (ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$  306.183) (12%);  $-\text{O}=\text{C}=\text{CMe}_2$  236 (8);  $\text{Me}_2\text{CHCO}^+$  71 (100).  $^1\text{H-NMR}$ : Arom.  $\text{H}$   $d$  6.82 ( $J = 1.5$ ),  $dd$  7.02 ( $J = 8, 1.5$ ),  $d$  7.18 ( $J = 8$ );  $s$  2.33 ( $3\text{H}$ ,  $\text{PhCH}_3$ );  $qq$  2.85,  $d$  1.35 ( $J = 7$ ) ( $\text{PhOCOCHMe}_2$ );  $tq$  3.21 ( $J = 7, 7$ ),  $d$  1.24 ( $3\text{H}$ ,  $J = 7$ ),  $dd$  4.18 ( $J = 11, 7$ ),  $dd$  4.08 ( $J = 11, 7$ ) ( $\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OR}$ );  $qq$  2.51,  $d$  1.11 ( $J = 7$ ) ( $\text{OCOCHMe}_2$ ).

*Anerkennung*—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

## LITERATUR

1. Bierner, M. W. (1973) *Biochem. Syst.* **1**, 55.
2. Bohlmann, F., Schulz, J. und Bühmann, U. (1969) *Tetrahedron Letters* 4703.
3. Bohlmann, F., Mahanta, P. K., Suwita, A., Suwita, Ant., Natu, A. A., Zdero, C., Dorner, W., Ehlers, D. und Grenz, M. (1977) *Phytochemistry* **16**, 1973.
4. Bohlmann, F., Niedballa, U. und Schulz, J. (1969) *Chem. Ber.* **102**, 864.
5. Bohlmann, F. und Zdero, C. (1972) *Tetrahedron Letters* 2827.
6. Bohlmann, F., Jakupovic, J. und Lonitz, M. (1977) *Chem. Ber.* **110**, 301.
7. Bohlmann, F., Rode, K. M. und Zdero, C. (1967) *Chem. Ber.* **100**, 537.
8. Herz, W. und Mitra, R. B. (1958) *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4876; Emerson, M. T., Caughlan, C. N. und Herz, W. (1964) *Tetrahedron Letters* 621.
9. Herz, W. und Lakshminathan, M. V. (1965) *Tetrahedron* **21**, 1711.
10. Bohlmann, F., Zdero, C. und Grenz, M. (1969) *Tetrahedron Letters* 2417.