

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 sesquiterpene 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 Hydroxysäure **12**, die ein anomales Sesquiterpen-Gerüst besitzt. Die Strukturaufklärung des Lactons **19** basiert ausschliesslich auf intensive ¹H-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 Shielding-Bereich der 5,6-Doppelbindung gelangt, was, wie Modell-Betrachtungen zeigen, nur bei einem 8β-H gegeben ist. Die α-Stellung der 10-Methylgruppe folgt aus der für das 9α-H beobachteten Kopplungen (*J* = 12.5, 12 und 12). Aus

der Kopplung *J*_{1,10} = 10 folgt weiterhin, daß ein 1α-H vorhanden sein muß. Die β-Stellung der beiden O-Funktionen an C-2 und C-4 wird aus der Lage für 3β-H geschlossen, der deutliche Unterschied in der chemischen Verschiebung von 3α- und 3β-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 1β-H und 10α-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.

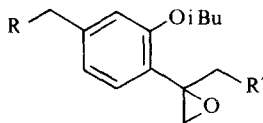
Die Konstitution von **20** folgt einmal aus dem Vergleich mit den ¹H-NMR-Daten von Bigelovin [9] (s.

Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten von **19** und **20** (270 MHz, TMS als innerer Standard, CDCl₃)

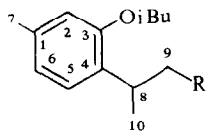
19		20	
1α-H	ddd 2.59	2-H	ddd 5.92
2β-H	ddd 5.07	3α-H	ddd 3.08
3α-H	dd 1.74	3β-H	ddd 2.90
3β-H	dd 2.39	6β-H	dd 4.05
6-H	dd 6.01	7α-H	ddd 3.09
7α-H	ddd 3.39	8β-H	ddd 4.64
8β-H	ddd 3.82	9α-H	ddd 2.17
9α-H	ddd 1.70	9β-H	ddd 1.82
9β-H	ddd 2.46	10-H	m 2.71
10β-H	m 1.57	13-H	d 6.10
13-H	d 5.69	13-H	d 6.40
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**: 1α,2β = 6.5; 1α,6 = 2.5; 1α,10β = 10; 2β,3α = 8; 2β,3β = 6.5; 3α,3β = 13; 6,7α = 3.5; 7α,8β = 10; 7α,13 = 3.5; 7α,13 = 3.7; 8β,9α = 12; 8β,9β = 3; 9α,9β = 12.5; 9α,10β = 12; 9β,10β = 3.3; 10β,14 = 7; bei **20**: 2,3α = 2; 2,3β = 2; 2,10β = 2; 3α,3β = 23; 6β,7α = 8; 6β,OH = 8; 7α,8β = 10; 7α,13 = 2.5; 7α,13 = 2.5; 8β,9α = 10; 8β,9β = 3; 9α,9β = 15; 9α,10β = 10; 9,10β = 5; 10,14 = 7.

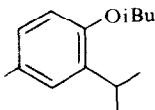
163. Mitt. in der Serie "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 162. Mitt.: Bohlmann, F., Jakupovic, J. und Zdero, C. (1978) *Phytochemistry* 17, 2034.



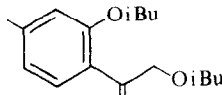
	1	2	3	4
R	H	H	H	OiBu
R'	H	OiBu	OMebu	H



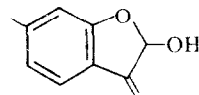
5 R = H
6 R = OiBu



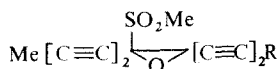
7



8

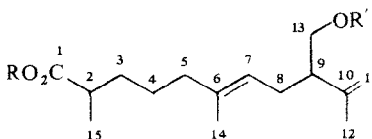


9

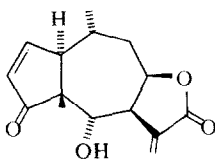


10 R = CH=CH₂

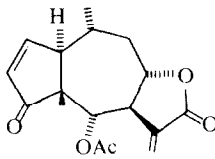
11 R = CH—CH₂



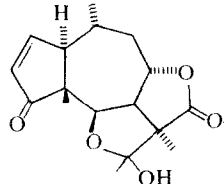
	12	13	14	15
R	H	H	Me	Me
R'	H	Ac	H	Ac



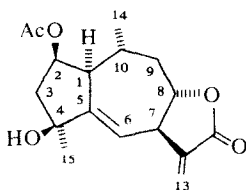
16



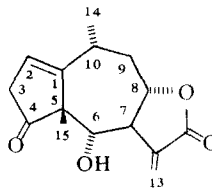
17



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 3 β -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)₃-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, CDCl_3).

	12	13	14	15	Δ^*
2-H	<i>td</i> 2.46	<i>td</i> 2.46	<i>td</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>td</i> 5.09	<i>td</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>d</i> 4.05	<i>dd</i> 3.58	} <i>d</i> 4.05	1.57
13'-H	<i>dd</i> 3.50		<i>dd</i> 3.50		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
CO_2Me	—	—	<i>s</i> 3.67	<i>s</i> 3.67	1.04
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. * Δ -Werte nach Zusatz von Eu(fod)_3 .

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 ersten nicht beobachtet wurden.

EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9, CCl_4 ; $^1\text{H-NMR}$: Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß; optische Rotation. Perkin-Elmer-Polarimeter, CHCl_3 ; CD: Dichrograph Mark III, R. J., Et_2O . Die frisch zerkleinerten Pflanzenteile (angebaut aus Samen von Botanischen Garten der University of California, Herbar Nr. 1007/77) extrahierte man mit Et_2O /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, Et_2O /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 (Et_2O /Petrol 1:1), 60 mg 16, 80 mg 17, 85 mg 18, 10 mg 19 (Et_2O) und 4 mg 20 (Et_2O).

Helepuberinsäure (12). Farbloses Öl, IR: CO_2H 3500–2600, 1720 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* —; — H_2O 236 (12); 236 — $\text{HOCH}_2\text{-CHC(Me)=CH}_2$ 151 (25); C_7H_9^+ 93 (100).

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{+3.8} + \frac{578}{+3.8} + \frac{546}{+4.0} + \frac{436}{+4.8} \quad (c = 2.5).$$

20 mg 12 wurden mit Diazomethan in Et_2O verestert. Nach DC (Et_2O /Petrol 1:3) erhielt man 14, farbloses Öl, IR: CO_2R 1720; OH 3600 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* —, — H_2O 250.193 (ber. für

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$ 250.193) (6%); — CH_3O 238 (5); — MeOH , — $\text{HOCH}_2\text{CHC(Me)=CH}_2$ 151 (60); C_7H_9^+ 91 (100).

20 mg 14 in 1 ml Ac_2O erwärmte man 30 min auf 70°. Nach Abdampfen des Anhydrids reinigte man durch DC (Et_2O /Petrol 1:10) und erhielt 17 mg 15, farbloses Öl, IR: CO_2R , OAc 1740 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* 310 (0.3%); — AcOH 250.193 (ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$ 250.193) (19); 250 — OMe 219 (4); — $\text{AcOCH}_2\text{CHC(Me)=CH}_2$; — MeOH 151.112 (ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}$ 151.112) (36); C_7H_9^+ 93 (100). 20 mg 12 wurden wie oben mit Ac_2O acetyliert. Nach DC (Et_2O /Petrol 1:1) erhielt man 18 mg 13, farbloses Öl, IR: CO_2H 3500–2600, 1720; OAc 1740 cm^{-1} .

Puberolid (19). Zähes, farbloses Öl, IR: (CHCl_3) OH 3480; Methylenlacton 1770; OAc 1745 cm^{-1} ; MS: M^+ *m/e* 306 (0.2%); — AcOH 246.126 (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 246.126) (25%); 246 — Me 231 (24); 246 — H_2O 228 (27); 246 — $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ 188 (100). CD(Et_2O): $\epsilon_{205} = -12.0$.

Desacetyl-isobigolovin (20). Zähes, farbloses Öl, IR: OH (brückengebunden) 3480; Methylenlacton 1760; Fünfringketon 1740 cm^{-1} ; M^+ *m/e* 262.120 (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 262.1205) (100%); — H_2O 244 (33); — CO 234 (74). CD(Et_2O): $\epsilon_{223} = +1.35$.

9-Isobutyryloxythymolisobutyryl (6). Farbloses, nicht völlig einheitliches Öl, IR: PhOCOR 1760; CO_2R 1740 cm^{-1} ; MS: *m/e* 306.183 (ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$ 306.183) (12%); — O=C=CMe_2 236 (8); Me_2CHCO^+ 71 (100). $^1\text{H-NMR}$: Arom. H *d* 6.82 ($J = 1.5$), *dd* 7.02 ($J = 8, 1.5$), *d* 7.18 ($J = 8$); *s* 2.33 (3H, PhCH_3); *qq* 2.85, *d* 1.35 ($J = 7$)(PhOCOCHMe_2); *td* 3.21 ($J = 7, 7$), *d* 1.24 (3H, $J = 7$), *dd* 4.18 ($J = 11, 7$), *dd* 4.08 ($J = 11, 7$)($\text{CH(Me)CH}_2\text{OR}$); *qq* 2.51, *d* 1.11 ($J = 7$)(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 Bühlmann, U. (1969) *Tetrahedron Letters* 4703.
3. Bohlmann, F., Mahanta, P. K., Suwita, A., Suwita, Ant., Natu, A. A., Zdero, C., Dörner, 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 Lakshmikantham, M. V. (1965) *Tetrahedron* 21, 1711.
10. Bohlmann, F., Zdero, C. und Grenz, M. (1969) *Tetrahedron Letters* 2417.