

NEUE, CHLORSUBSTITUIERTE THIOPHENACETYLENVERBINDUNGEN MIT UNGEWÖHNLICHER STRUKTUR AUS *HELICHRYSUM*-ARTEN*

FERDINAND BOHLMANN und WOLF-RAINER ABRAHAM

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

(Eingegangen am 16 October 1978)

Key Word Index—*Helichrysum tenuifolium*; *H. panduratum*; Inuleae; Compositae; new acetylenes; new thiophenes; new type of aromatic ring formation.

Abstract—The investigation of two further *Helichrysum* species afforded in addition to known constituents three new thiophene compounds with unusual structures. A biogenetic scheme of aromatic ring formation for this new type of chlorine containing compounds is proposed. Most probably, the pyran ring of the chloroenol ether is transformed to an aromatic ring by dehydrogenation, hydrolysis and intramolecular aldol condensation.

EINLEITUNG

In Fortführung unserer Untersuchungen südafrikanischer *Helichrysum*-Arten [1] haben wir drei weitere Vertreter näher untersucht. *H. tenuifolium* Killick enthält neben bereits bekannten Verbindungen die Thiophen-Derivate 1 und 3, und *H. panduratum* O. Hoffm. das Thiophen-acetylen 5.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Wurzeln von *H. tenuifolium* enthalten in kleiner Menge zwei Thiophenverbindungen, denen nach den spektroskopischen Daten, und denen der daraus erhaltenen Acetate die Konstitutionen 1 und 3 zukommen. Die weniger polare Verbindung 1 zeigt ein UV-Maximum bei 333 nm und im IR-Spektrum erkennt man das Vorliegen einer endständigen Acetylen-Gruppe ($3310, 2110\text{ cm}^{-1}$). Die Summenformel ($\text{C}_{12}\text{H}_7\text{OSCl}$) zeigt, daß es sich um eine stark ungesättigte, chlorhaltige Verbindung handelt. Entsprechend beobachtet man im ^1H -NMR-Spektrum Signale, die nur mit einer aromatisch substituierten Thiophenverbindung vereinbar sind (s. Tabelle 1). Während die 2,5-Substitution des Thiophens sofort erkennbar ist, kann das Substitutionsmuster des Aromaten erst unter Hinzuziehung der Daten des Acetats geklärt werden. Wie aus der Tabelle 1 zu entnehmen ist, wird das Dublett bei 6.87 am stärksten zu tieferen Feldern verschoben. Daraus folgt, daß in dem eindeutig 1,2,4-trisubstituierten Aromaten die OH-Gruppe α -ständig zum Thiophen stehen muß. Entsprechend werden auch die Signallagen der Thiophenprotonen beim Übergang in das Acetat geringfügig verschoben.

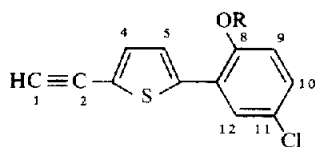
Im Anschluß an 1 eluiert man eine sehr ähnliche Verbindung mit der Summenformel $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_2\text{SCl}$. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt sofort, daß an die Stelle der

Acetylen-H-Gruppe eine Methylketongruppierung getreten ist. Es handelt sich also um das Hydratisierungsprodukt von 1, und das Keton 3. Bei den Daten des bei der Acetylierung erhaltenen Acetats fällt allerdings auf, daß zwei Signale aromatischer Protonen beim Übergang in das Acetat gleich stark verschoben werden. Offensichtlich wird das System durch Beeinflussung der Resonanz der Carbonylgruppe mit der phenolischen OH-Gruppe so verändert, daß die normalen Verschiebungsregeln nicht anwendbar sind.

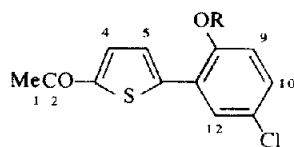
Die oberirdischen Teile enthalten neben 11, 12 und 13 die Flavanone 14 und 15, die Flavone 16–18, Lupeol (22), *p*-Hydroxyacetophenon und das Dihydrochalcon 19, das offenbar noch unbekannt ist. Die Konstitution folgt eindeutig aus den spektroskopischen Daten der Acetate 20 und 21 (s. Tabelle 2). Der Naturstoff selbst ließ sich nur unvollkommen von *p*-Hydroxyacetophenon trennen.

Die Wurzeln von *H. panduratum* O. Hoffm. enthalten ebenfalls eine Thiophenverbindung, der offensichtlich die Konstitution 5 zukommt. Die ^1H -NMR-Daten zeigen, daß ein α -substituiertes Thiophen vorliegt, während das UV-Maximum bei 304 nm verlangt, daß ein konjugiertes System vorliegt. IR- und NMR-Spektren deuten auf das Vorliegen einer Enolether-Doppelbindung hin und Doppelresonanz-Experimente zeigen, daß eine lang range-Kopplung eines Thiophenprotons mit dem Enoletherproton vorhanden ist. Letzteres koppelt ebenfalls mit einem Doppeldublett bei 4.99. Da dieses im Acetat zu tieferen Feldern verschoben wird und weitere Entkopplungen zeigen, wie die übrigen Signale miteinander zu verknüpfen sind, bleibt nur die angegebene Konstitution. Die *cis*-Stellung der O-Funktion folgt aus der beobachteten Kopplungskonstanten ($J = 2.5$), da, wie Modell-Betrachtungen zeigen, bei *trans*-Stellung eine grosse Kopplung zu fordern ist. Für die Konfiguration der Enolether-Doppelbindung spricht die beobachtete Kopplung mit 9-H, die bei umgekehrter Konfiguration bei ähnlichen Systemem nicht beobachtet wird [2]. Somit dürfte die Struktur gesichert sein, die absolute Konfiguration ist dagegen unbekannt.

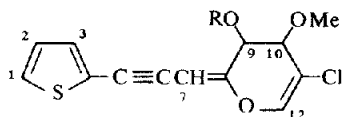
* 250. Mitt. in der Serie "Polyacetylenverbindungen"; 249. Mitt. Bohlmann, F. und Brehm, M. (1979) *Chem. Ber.* 112 (im Druck).



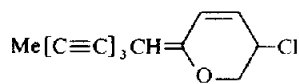
1 R = H
2 R = Ac



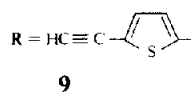
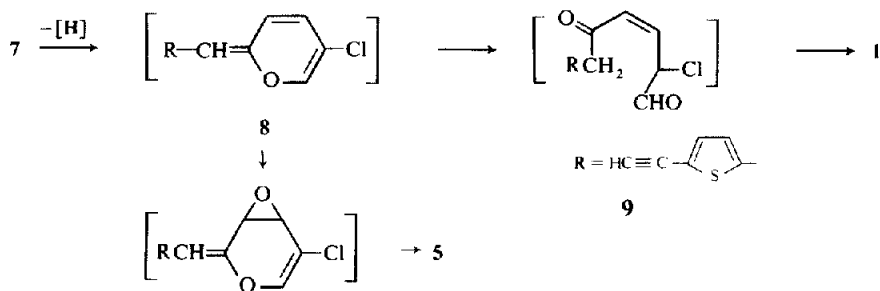
3 R = H
4 R = Ac



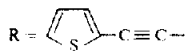
5 R = H
6 R = Ac



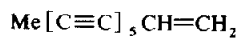
7 [2]



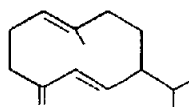
9



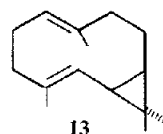
10



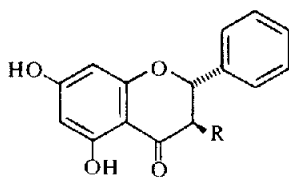
11



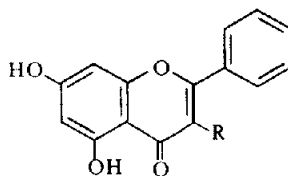
12



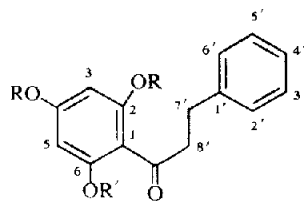
13



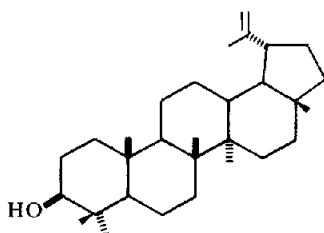
14 R = H
15 R = OH



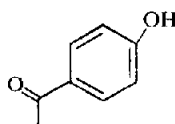
16 R = H
17 R = OH
18 R = OMe



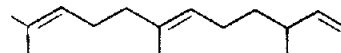
19 R = H
20 R = Ac
21 R = Ac



22



23



24

Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 1–6 (270 MHz, TMS als innerer Standard)

	1 (CDCl_3)	2 (CDCl_3)	3 ($(\text{D}_3\text{C})_2\text{CO}$)	4 ($(\text{D}_3\text{C})_2\text{CO}$)	5 (CDCl_3)	6 (CDCl_3)
1-H	s 3.42	s 3.43	s 2.54	s 2.58	dd 7.28	dd 7.26
2-H	—	—	—	—	dd 6.99	dd 6.98
3-H	—	—	—	—	dd(br) 7.20	dd 7.18
4-H	d 7.29	d 7.26	d 7.84	d 7.89	—	—
5-H	d 7.24	d 7.21	d 7.76	d 7.64	—	—
7-H	—	—	—	—	d(br) 5.61	s(br) 5.68
9-10	d 6.87	d 7.11	d 7.08	d 7.33	dd 4.99	dd 6.03
10-H	dd 7.18	dd 7.30	dd 7.24	dd 7.49	d(br) 4.24	d(br) 4.20
12-H	d 7.44	d 7.61	d 7.78	d 7.86	d 5.55	d 5.57
OAc	—	s 2.35	—	s 2.35	—	s 2.13
OMe	—	—	—	—	s 3.45	s 3.45

$J(\text{Hz})$ bei 1–4: 4,5 = 3.8; 9,10 = 8.5; 10,12 = 2.5; bei 5/6: 1,2 = 5.2; 1,3 = 1; 2,3 = 3.8; 3,7 ~ 0.5; 7,9 = 1.2; 9,10 = 2.5; 10,12 = 1.

Tabelle 2. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 20 und 21 (CDCl_3)

	20	21
3-H	d 6.68	} s 6.93
5-H	d 6.41	
2'-6'-H	m 7.17–7.35	m 7.25
7'-H	t 3.01	m 2.99
8'-H	t 3.24	m 3.08
2-OAc	s 2.20	s 2.13
4-OAc	s 2.28	s 2.28
6-OAc	—	s 2.13
OH	s 12.89	—

$J(\text{Hz})$: 3, 5 = 1.8; 7', 8' = 7.5.

Während die Wurzeln von *H. panduratum* weiterhin β -Farnesen (22) enthalten, isoliert man aus den oberirdischen Teilen nur Squalen und Germacren D (12).

Die Isolierung von 1, 3 und 5 aus der gleichen Gattung, deren Vertreter zudem häufig 7 enthalten [2], läßt vermuten, daß alle Verbindungen aus 7 gebildet werden, dessen Biogenese aus dem entsprechenden Tetraen-epoxid durch Fütterungsversuche geklärt ist [2]. Wie bei zahlreichen anderen Polyinen kann man annehmen, daß das Triin-System bei 7 durch formale Addition von H_2S zwei verschiedene Thiophene liefern kann, bei denen die endständige Methylgruppe oxydativ entfernt wird.

Beide Isomere könnten dann nach Dehydrierung an C-11 und C-12 in den isomeren Enoether 8 übergehen. Nach Epoxidierung und Methanolyse würde das eine Isomere 5 liefern. Für die Bildung von 1 und 3 kann man eine Hydrolyse des zweiten Isomeren von 8 annehmen, wobei der Ketoaldehyd 9 entstehen würde. Aldolkondensation liefert dann 1, das durch Hydratisierung auch 3 ergeben kann. Die ungewöhnliche Struktur von 1 und 3 spricht jedenfalls sehr für ein derartiges Schema. Die Biogenese von 1 und 3 ist ein neuer Weg zur Bildung von Aromaten in höheren Pflanzen.

1 möchten wir Helitenuin, 3 Helitenuon und 5 Helipandurin nennen.

EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9, CCl_4 ; $^1\text{H-NMR}$: Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß. Die lufttrocken zer-

leinerten Pflanzenteile extrahierte man mit Ether/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). Als Laufmittel dienten Ether/Petrol-Gemische. Bereits bekannte Verbindungen identifizierte man durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit denen authentischer Substanzen.

Helichrysum tenuifolium Killick (Herbar Nr. 77/273). 160 g Wurzeln ergaben 1 mg 1 (Ether/Petrol 1:3) und 8 mg 3 (Ether/Petrol 1:3), während 130 g oberirdische Teile 0.3 mg 11, 4 mg 12, 9 mg 13, 60 mg 14, 200 mg 15, 2 g 23, 320 mg 19 (Ether), 200 g 16, 200 mg 17, 200 mg 18 und ca 1 g 22 lieferten.

Helichrysum panduratum O. Hoffm. (Herbar Nr. 77/208). 100 g Wurzeln ergaben 2 mg 22 und 6 mg 5 (Ether/Petrol 1:1), während 95 g oberirdische Teile 3 mg 12 und 10 mg Squalen liefern.

Helitenuon (1). Farbloses Öl, UV (Et_2O): 333, 305, 294 nm. IR: OH 3560; $\text{C}\equiv\text{CH}$ 3310, 2110 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 233.990 (100%) (ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{OSCl}$ 233.990); $-\text{Cl}$ 199(12); 199 – CO 171(43). 5 mg 1 in 0.5 ml CHCl_3 erwärmte man unter Zusatz von 10 mg 4-Pyrrolidinopyridin [3] 30 min mit 0.1 ml Ac_2O zum Sieden. Nach DC (Ether/Petrol 1:3) erhielt man 4 mg 2, farbloses Öl, IR: $\text{C}\equiv\text{CH}$ 3310, 2110, PhOAc 1775 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 276.001 (14%) (ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_2\text{SCl}$ 276.001); – Keten 234 (100), MeCO^+ 43 (42).

Helitenuon (3). Gelbliches Öl, UV (Et_2O): 340, 281 nm IR: $\text{C}=\text{O}$ 1675 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 252.001 (65%) (ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_2\text{SCl}$ 252.001); $+\text{Me}$ 237 (100); 237 – CO 209(8). 5 mg 3 erwärmte man 30 min mit 0.1 ml Ac_2O auf 70°. Nach Eindampfen i. Vak. reinigte man durch DC (Ether/Petrol 1:3). Man erhielt 4 mg 4, farbloses Öl, $^1\text{H-NMR}$ s. Tabelle 1; IR: OAc 1740; $\text{C}=\text{O}$ 1670 cm^{-1} ; MS: M^+ m/e 294 (12%) – Keten 252 (100); 252 – Me 237 (95).

2,4,6-Trihydroxy-7,8-dihydrochalkon (19). Nicht frei von 23 erhaltenes Öl, das mit Acetanhydrid 1 hr auf 70° erhitzt wurde. Nach DC (Ether) erhielt man 20, farbloses Öl, IR: OH (brücken-gebunden) 3500–2600; PhOAc 1780; PhCO 1646 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: s. Tabelle 2, und 21, farbloses Öl, MS: M^+ m/e 384.121 (5%) (ber. für 394.121); – Keten 342 (9); – AcOH 324 (8); 342 – Keten 300 (65); 300 – Keten 258 (10); MeCO^+ 43 (100).

Helipandurin (5). Farbloses Öl, UV (Et_2O) (322), 304 nm. IR: OH 3610; $\text{C}\equiv\text{C}$ 2200; $\text{C}=\text{O}$ 1650 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 282.011 (62%) (ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{SCl}$ 282.011); $-\text{Me}$ 267 (20); $-\text{Cl}$ 247 (22); 247 – $\text{C}_2\text{H}_2\text{S}$ 189 (100).

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{+74.9} + \frac{578}{+80.8} + \frac{546}{+95.9} \text{ nm} \quad (c = 0.58).$$

5 mg 5 erwärmte man in 1 ml Acetanhydrid 30 min auf 70°. Nach Eindampfen und DC (E/PE 1:3) erhielt man 3 mg 6, farbloses

Öl, IR: $\text{C}\equiv\text{C}$ 2220; OAc 1755; $\text{C}=\text{COR}$ 1655 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 324.022 (47%) (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{SCl}$ 324.022); — MeOH 292 (6); 292 — Keten 250 (60); 250 — $^*\text{Cl}$ 215 (9); MeCO^+ 43 (100).

Anerkennung—Frau Dr. O. Hilliard, Dept. of Botany, University of Natal, danken wir für die Hilfe bei der Suche und Identifizie-

rung des Pflanzenmaterials, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung.

LITERATUR

1. Bohlmann, F. und Zdero, C. (1979) *Phytochemistry* **18**, 641 (dort weitere Lit.).
2. Bohlmann, F., Burkhardt, T. und Zdero, C. (1973) *Naturally Occurring Acetylenes*. Academic Press, London.
3. Höfle, G. und Steglich, W. (1972) *Synthesis* 619.