

HELIFULVANOLSÄURE—EIN NEUES DITERPEN MIT ANOMALEM KOHLENSTOFFGERÜST AUS *HELICHRYSUM FULVUM**

FERDINAND BOHLMANN†, CHRISTA ZDERO†, REINHARD ZEISBERG† und WILLIAM S. SHELDRIK†

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

‡ Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, D-3300 Braunschweig-Stöckheim, W. Germany

(Eingegangen am 26 Januar 1979)

Key Word Index—*Helichrysum fulvum*; Inuleae; Compositae; new diterpenic acids; new carbon skeleton; unusual oxidative fragmentation.

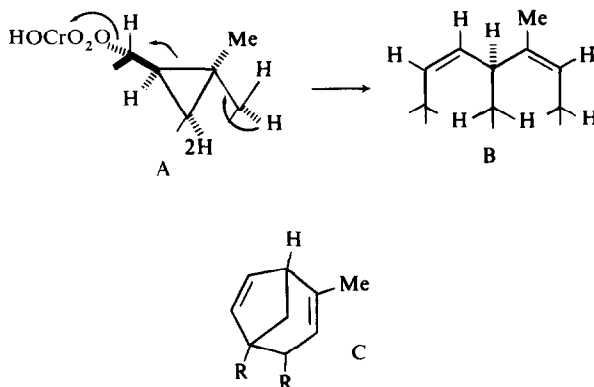
Abstract—The aerial parts of *Helichrysum fulvum* afforded, in addition to beyerenic acid and ent-kaurenic acid, two new diterpenic acids with the hitherto unknown carbon skeleton of an isotrachylobane type. The structures of these acids, isolated as their methyl esters, were elucidated by extensive NMR studies, some chemical transformations and by X-ray structural analysis of the corresponding acetate. The related alcohol on reaction with pyridinochlorochrome afforded a homoconjugated diene probably formed by fragmentation of a cyclopropyl carbinol. The possible biogenesis of the new carbon skeleton is discussed briefly.

DISKUSSION UND ERGEBNISSE

Die bisherigen Untersuchungen der Inhaltsstoffe süd-afrikanischer *Helichrysum*-Arten (Tribus Inuleae, Fam. Compositae) haben gezeigt, daß diese große Gattung in mehrere Gruppen von Arten aufgeteilt werden kann, die durch unterschiedliche Verbindungstypen charakterisierbar sind [1]. In Fortführung dieser Untersuchungen haben wir jetzt *Helichrysum fulvum* N.E.Br. näher untersucht.

Die Wurzeln ergeben neben dem weitverbreiteten Pentainen 9 nur die Beyeren-19-säure (1) [2], während die oberirdischen Teile neben 1 und ent-Kaurensäure (2) zwei weitere Diterpensäuren liefern, die nach Veresterung mit Diazomethan als Methylester isoliert werden. Der polarere Ester gibt mit Acetanhydrid ein Acetat, das mit den Estern des zweiten Naturstoffs identisch ist, letzterer gibt entsprechend durch partielle Alanat-Reduktion den Methylester des ersten Naturstoffs. Damit ist geklärt, daß der zweite Naturstoff das Acetat des ersten ist. Das Acetat mit der Summenformel $C_{23}H_{34}O_4$ zeigt im 1H -NMR-Spektrum (s. Tabelle 1) drei Singulett für Methylgruppen an quartären C-Atomen und kein Signal für olefinische Protonen. Ein verbreitertes Singulett bei 4.85 ist zweifellos dem Proton zuzuordnen, daß an dem C-Atom steht, das die Acetoxygruppen trägt. Entsprechend wird dieses Signal nach Zugabe von $Eu(fod)_3$ besonders stark zu tieferen Feldern verschoben. Die übrigen Signale lassen vermuten, daß die Situation der Ringe A und B der von 1 und 2 entspricht. Die axiale Stellung der Carbo-methoxygruppe erkennt man an der IR-Bande bei 1150 cm^{-1} [3]. Das ^{13}C -NMR-Spektrum des Acetats zeigt sofort, daß ein pentacyclischer Diterpensäureester vorliegt, der wahrscheinlich einen Cyclopropanring enthält, da ein Singulett bei 19.9 ppm kaum anders

zuzuordnen ist, obwohl im 1H -NMR-Spektrum keine Signale oberhalb $\delta = 0.8\text{ ppm}$ zu beobachten sind. Um diese Signale evt. besser erkennen zu können, haben wir versucht, die Hydroxy-Verbindung mit Pyridinchlorochrome in das entsprechende Keton zu überführen. Überraschenderweise erhält man dabei jedoch kein Keton, sondern, wie das 1H -NMR-Spektrum zeigt (s. Tabelle 1), ein homokonjugiertes Dien. Durch Doppelresonanz-Experimente läßt sich zeigen, daß das Signal bei 2.63 mit denen bei 5.98, 4.84 und einem Multiplett bei ca 1.7 koppelt. Das 1H -NMR-Spektrum erfordert also, daß die Teilstruktur B vorliegen muß. Es spricht demnach alles dafür, daß an Stelle der Oxidation eine Fragmentierung erfolgt ist, die nur verständlich ist, wenn im Naturstoff ein Cyclopropylcarbinol vorliegt. Das nachfolgende Schema würde einen derartigen Reaktionsablauf unter Berücksichtigung der NMR-Daten deuten:

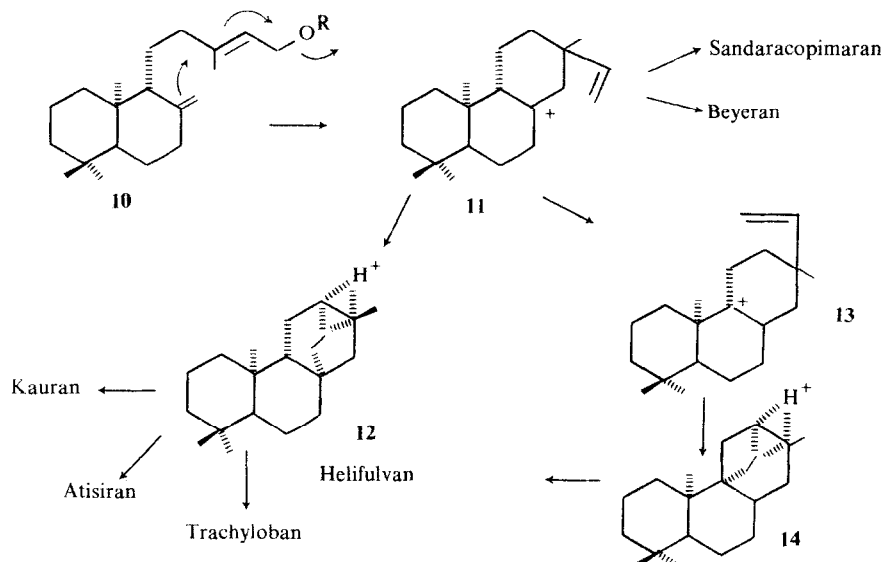
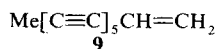
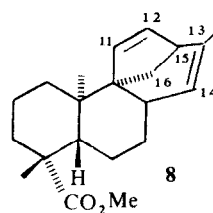
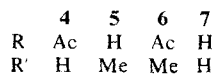
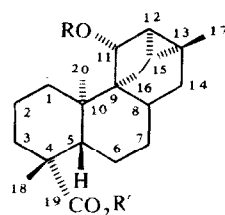
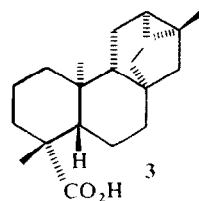
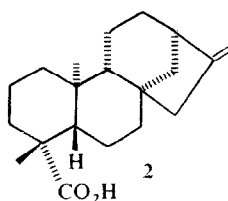
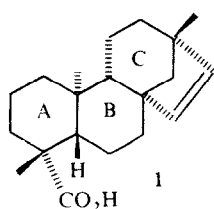


* 213. Mitt. in der Serie "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 212. Mitt. Bohlmann, F. und Eickeler, E. (1979) *Chem. Ber.* 112 (im Druck)

Wenn man annimmt, daß zunächst ein Chromsäureester vom Typ A gebildet wird, sollte für eine glatte Fragmentierung zu B eine *trans*-coplanare Anordnung der an

Tabelle 1. ^1H -NMR-Daten von 4–6 und 8 (270 MHz, TMS als innerer Standard)

	4 (CDCl_3)	5 (CDCl_3)	6 (CDCl_3)	Δ^*	8 (CDCl_3)	(C_6D_6)
3 α -H	<i>d(br)</i> 2.17	<i>d(br)</i> 2.23	<i>ddd</i> 2.21	1.96	<i>ddd</i> 2.15	<i>d(br)</i> 2.29
3 β -H	<i>m</i> 0.95	<i>ddd</i> 0.97	<i>ddd</i> 0.97	0.95	<i>ddd</i> 1.08	<i>ddd</i> 1.03
12-H	<i>m</i> 1.0	<i>m</i> 1.0	<i>m</i> 1.0		<i>dd</i> 5.98	<i>dd</i> 5.94
14-H	<i>m</i> 1.45	<i>m</i> 1.45	<i>m</i> 1.45		<i>ddq</i> 4.84	<i>ddq</i> 4.94
15-H	<i>m</i> 1.0	<i>m</i> 1.0	<i>m</i> 1.0		<i>dddd</i> 2.63	<i>dddd</i> 2.61
11-H	<i>s(br)</i> 4.85	<i>s(br)</i> 3.86	<i>s(br)</i> 4.85	2.96	<i>d</i> 5.78	<i>d</i> 5.78
17-H	<i>s</i> 0.87	<i>s</i> 0.88	<i>s</i> 0.88	0.10	<i>dd</i> 1.72	<i>dd</i> 1.73
18-H	<i>s</i> 1.18	<i>s</i> 1.13	<i>s</i> 1.12	1.12	<i>s</i> 1.24	<i>s</i> 1.26
20-H	<i>s</i> 0.95	<i>s</i> 0.81	<i>s</i> 0.84	1.68	<i>s</i> 0.86	<i>s</i> 1.04
OMe	—	<i>s</i> 3.60	<i>s</i> 3.60	1.67	<i>s</i> 3.77	<i>s</i> 3.39
OAc	<i>s</i> 2.03	—	<i>s</i> 2.02	1.98	—	—

* Δ —Werte nach Zusatz von ca 0.4 Äquivalenten Eu(fod)_3 . $J(\text{Hz})$: 2 α ,3 α = 2.5; 2 β ,3 α = 2.5; 2 α ,3 β = 13; 2 β ,3 β = 4.5; 3 α ,3 β = 14; bei 8: 9,14 = 2.5; 11,12 = 5.5; 12,15 = 2.5; 14,15 = 1.5; 14,17 = 1.5; 15,16 = 4.5.

der Reaktion beteiligten Zentren erforderlich sein, was in der angegebenen Stereochemie gegeben wäre. Die beobachteten Kopplungen für B lassen weiterhin vermuten, daß das Bicyclooctan-System C vorliegt. Modellbetrachtungen zeigen, daß damit die NMR-Daten gut vereinbar wären. Das somit wahrscheinlich gemachte Strukturelement A wäre gut vereinbar mit einem Derivat der Trachylobansäure (3). Die ^1H -NMR-Daten wären ebenfalls damit vereinbar, jedoch nicht die ^{13}C -NMR-Signale [vgl. 4]. Insbesondere würde die Zuordnung der Dubletts bei 27.8, 26.3 und 28.3 problematisch sein. Zwei dieser Signale dürften Cyclopropan-C-Atomen zukommen, das dritte müßte jedoch zwangsläufig dem C-9 zugeordnet werden, das bei 3 bei 57.0 liegt. Wahrscheinlicher ist daher, daß C-16 mit C-9 verknüpft ist, und daß das bei hohem Feld liegende Dublett dem C-8 zuzuordnen ist. Modellbetrachtungen zeigen, daß mehrere γ -Effekte den ungewöhnlichen Shielding-Effekt deuten könnten, jedoch ist das Ausmaß dieses Effektes ungewöhnlich. Alle Daten wären demnach mit der Konstitution 6 für das Acetat vereinbar. Auch die nach Zusatz von $\text{Yb}(\text{fod})_3$ beobachteten Shifts (s. Tabelle 2) stützen diese Annahme. Das Modell erklärt weiterhin, daß das Signal des Protons an C-11, das die Acetoxygruppe trägt, keine deutliche Kopplung zeigt, denn der Winkel zwischen 11- und 12-H beträgt praktisch 90° . Diese Anordnung würde auch die relativ niedrige Lage der Cyclopropanprotonen-Signale erklären, da diese Wasserstoffe in den Deshielding-Bereich der Acetoxygruppe gelangen würden. Jedoch wären alle Daten auch mit einer 16-Acetoxygruppe vereinbar. In Tabelle 2 sind die zugeordneten ^{13}C -Signale denen von 3 [4] gegenübergestellt. Man erkennt, daß zwar viele Signallagen denen von 3 entsprechen, jedoch sind einige Unterschiede vorhanden, die nicht allein durch die bei 6 vorhandene

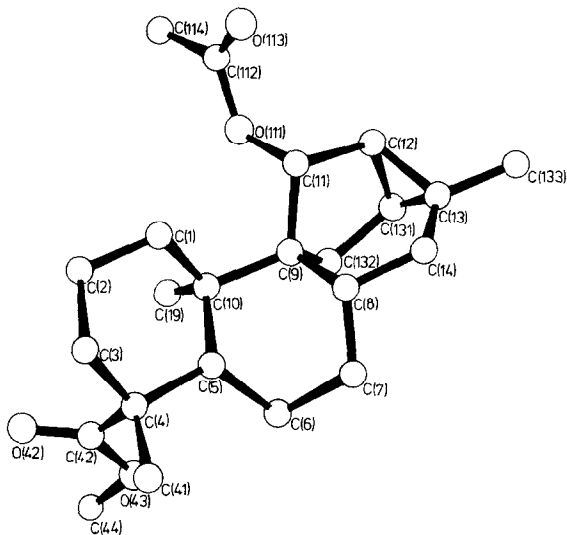


Abb. 1. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$.

Acetoxygruppe erklärbar sind. Auch die veränderte Geometrie des Tricyclo-[3.2.1.0]-octans erklärt diese Unterschiede nur teilweise. Die üblichen Verschiebungsregeln sind hier offenbar nicht ausreichend, um die Signallagen zu berechnen. Daher ist auch eine Entscheidung, ob die Acetoxy-Gruppe an C-11 oder C-16 steht, nicht sicher möglich. Zur endgültigen Klärung dieser Frage wurde daher eine Röntgenstrukturanalyse von 6 durchgeführt. Sie bestätigt die für das Acetat angenommene Konstitution (s. Abb. 1). Den Naturstoffen kommen somit die Strukturen 4 und 7 zu und dem Fragmentierungsprodukt die Konstitution 8. Dem 4 und 7 zugrundeliegenden Kohlenwasserstoff möchten wir Helifulvan nennen.

H. fulvum gehört also zu der Gruppe von *Helichrysum*-Arten, die durch Diterpensäuren charakterisiert werden. Bisher haben wir aus 14 von 34 näher untersuchten Arten Diterpene, vor allem vom Kauren-Typ, isoliert. Für die Biogenese der Diterpen-C-Gerüste von Kauran, Beyeran, Sandarocopimaran, Atisiran und Trachyloban wird das Labdan-Derivat 10 als Vorstufe angesehen [4, 5]. Analog der vermuteten Bildung des Trachylobans könnte Helifulvan über das protonierte Cyclopropan 14 entstehen (s. Schema). Erforderlich wäre lediglich ein Hydrid-Shift (11 \rightarrow 13). Das gemeinsame Vorkommen von 1, 2 und 4 macht diese Annahme wahrscheinlich.

Obwohl sich somit bereits gewisse Untergruppen in der großen Gattung *Helichrysum* abzeichnen, sollen weitere Arten untersucht werden, bevor eine endgültige Diskussion über eine mögliche Unterteilung sinnvoll ist.

EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9, CCl_4 ; NMR: Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711; 70 eV, Direkteinlaß; optische Rotation Perkin-Elmer-Polarimeter, CHCl_3 . Die lufttrocken zerkleinerten Pflanzenteile (Herbar Nr. 77/247, in Natal gesammelt) wurden mit Ether-Petrol 1:2 extrahiert und die erhaltenen Extrakte zunächst durch SC (Si gel, Akt. St. II) und weiter durch DC (Si gel, GF 254) aufgetrennt. 70 g Wurzeln ergaben 0.1 mg 9 und 5 mg 1, während 140 g oberirdische Teile 100 mg 1, 100 mg 2 und ca 150 mg 4 und 30 mg 7 (beide Ether-Petrol, 3:1) lieferten. 4 und

Tabelle 2. ^{13}C -NMR-Signale von 3 und 6 (67.5 MHz, CDCl_3 , TMS als innerer Standard)

	6	Δ^*	3†
C-1	<i>t</i> 34.2	1.2	39.3
C-2	<i>t</i> 19.6	0.7	18.8
C-3	<i>t</i> 37.4	1.1	38.2
C-4	<i>s</i> 44.2	1.3	43.8
C-5	<i>d</i> 52.0	1.0	52.8
C-6	<i>t</i> 20.3	0.9	19.7
C-7	<i>t</i> 33.2	0.4	39.5
C-8	<i>d</i> 27.8	0.7	40.8
C-9	<i>s</i> 49.8	1.1	57.0
C-10	<i>s</i> 38.7	1.2	38.7
C-11	<i>d</i> 82.1	2.4	21.8
C-12	<i>d</i> 28.3	0.8	20.6
C-13	<i>s</i> 19.9	0.6	22.4
C-14	<i>t</i> 32.7	0.5	50.4
C-15	<i>d</i> 26.3	0.7	24.3
C-16	<i>t</i> 28.0	0.8	33.1
C-17	<i>q</i> 23.6	0.2	20.6
C-18	<i>q</i> 29.1	0.7	28.7
C-19	<i>s</i> 178.3	3.2	177.5
C-20	<i>q</i> 15.8	1.2	10.8
OMe	<i>q</i> 51.0	1.1	51.0
OAc	<i>s</i> 170.6	6.4	—
	<i>q</i> 21.7	2.6	—

* Δ —Werte nach Zusatz von ca 0.3 Äquivalenten $\text{Yb}(\text{fod})_3$.

† Werte für 3 aus der Lit. [3] entnommen.

7 wurde mit Diazomethan verestert und die erhaltenen Methyl-ester durch DC getrennt (Ether–Petrol, 1:1).

11 α -Hydroxy-helifulvan-19-säuremethylester (5). Farbloses Öl, IR cm^{-1} : OH 3600; CO_2R 1725, 1150. MS: $\text{M}^+ m/e$ 332.235 (12%) (ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ 332.235); $-\text{H}_2\text{O}$ 314 (62); 314 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 255 (41); 314 $-\text{HCO}_2\text{Me}$ 254 (35); 254 $-\text{Me}$ 239 (65); C_7H_7^+ 91 (100). 25 mg 5 in 3 ml CH_2Cl_2 rührte man 3 hr mit 50 mg Pyridinchlorochromat. Nach Zugabe von verd. H_2SO_4 nahm man in Ether auf und reinigte den Eindampfrückstand durch DC (Ether–Petrol, 1:3). Man erhielt 15 mg 8, farbloses Öl, IR cm^{-1} : CO_2R 1725, 1145; $\text{CH}=\text{CH}$ 3050, 1635. MS: $\text{M}^+ m/e$ 314.225 (62%) (ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ 314.225); $-\text{Me}$ 299 (60); $-\text{CO}_2\text{Me}$ 255 (38); $-\text{HCO}_2\text{Me}$ 254 (27); 254 $-\text{Me}$ 239 (92); C_7H_7^+ 91 (100). 5 mg 5 gaben bei Erwärmen mit Acetanhydrid ein mit dem aus dem Naturstoff erhaltenen identisches Acetat (6).

11 α -Acetoxy-helifulvan-19-säuremethylester (6). Farblose Kristalle aus MeOH, Schmp. 152°, IR cm^{-1} : CO_2R 1735, 1150; OAc 1735, 1245. MS: $\text{M}^+ m/e$ 374.246 (1.5%) (ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$ 374.246); $-\text{Keten}$ 332 (2); $-\text{AcOH}$ 314 (45); 314 $-\text{Me}$ 299 (23); 314 $-\text{MeOH}$ 282 (3); 314 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 255 (25); 314 $-\text{HCO}_2\text{Me}$ 254 (15); 254 $-\text{Me}$ 239 (25); MeCO^+ 43 (100).

$$[\alpha]_{24}^{\text{D}} = \frac{589}{-172.2} \quad \frac{578}{-179.5} \quad \frac{546}{-204.8} \quad \frac{436 \text{ nm}}{-342.9} \quad (c = 1.61).$$

20 mg 6 in 2 ml Ether versetzte man mit 20 mg LiAlH_4 . Nach 5 min Stehen bei RT wurde mit verd. H_2SO_4 zersetzt. Das Reduktionsprodukt reinigte man durch DC (Ether–Petrol, 1:1) und erhielt 15 mg 5, identisch mit dem Naturstoff.

Röntgenstrukturanalyse. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$ kristallisiert monoklin, Raumgruppe $P2_1$ mit den diffraktometrisch bestimmten Gitterkonstanten $a = 1207.6$ (1), $b = 863.7$ (1), $c = 1099.1$ (1) pm, $\beta = 115.95$ (1)°, $Z = 2$, $D_{\text{ber}} = 1.21 \text{ g cm}^{-3}$. Die Intensitätsdaten wurden auf einem Syntex-Diffraktometer (Typ P2₁) in O-2O-

Betrieb (3 2O 135°) mit Cu-K α -Strahlung gemessen. 1702 Reflexe mit $F \geq 3.0 \sigma(F)$ wurden für die Strukturanalyse verwendet. Die Daten wurden nicht für Absorptionseffekte ($\mu = 5.6 \text{ cm}^{-1}$) korrigiert. Die Struktur wurde durch direkte Methoden und Differenz-Synthese gelöst und zu $R = 0.051$, $R_w = 0.046$ verfeinert. Hierbei sind die Gewichte durch die Gleichung $w = 0.533 (\sigma^2(F_o) + 0.0002 F_o^2)^{-1}$ gegeben. Mit Ausnahme der Methyl-Protonen an C (133), C (44) und C (114), die geometrisch berechnet wurden und gemeinsame isotrope Temperaturfaktoren erhielten, wurden die Positionen der Wasserstoffatome sowie ihre isotropen Temperaturfaktoren frei verfeinert. Alle anderen Atome erhielten anisotrope Temperaturfaktoren. Tabellen der Lageparameter der Wasserstoffatome und der anisotropen Temperaturfaktoren sowie der gemessenen und berechneten Strukturdaten sind anzufordern (W. S. S.).

Danksagung—Frau Dr. O. Hilliard, Dept. of Botany, University of Natal, danken wir für die Hilfe bei der Suche und Identifizierung des Pflanzenmaterials, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Arbeit.

LITERATUR

1. Bohlmann, F. und Hoffmann, E. (1979) *Phytochemistry* **18**, 1371; Bohlmann, F., Zdero, C., Hoffmann, E., Mahanta, P. K. und Dorner, W. (1978) *Phytochemistry* **17**, 1917 (dort weitere Lit.).
2. Bohlmann, F. und Le Van, N. (1976) *Chem. Ber.* **109**, 1446 (die dort angegebene Konfiguration ist aus biogenetischen Überlegungen geändert worden).
3. Bosy, S. und Fetizon, M. (1964) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 570.
4. Cory, R. M. und Stothers, J. B. (1978) *Org. Magn. Reson.* **11**, 252.
5. Whalley, W. B. (1962) *Tetrahedron* **18**, 43.
6. Wenkert, E. (1955) *Chem. Ind.* 282.