

# WEITERE DITERPENE MIT HELIFULVAN-GERÜST UND ANDERE INHALTSSTOFFE AUS *HELICHRYSUM CHIONOSPHAERUM*\*

FERDINAND BOHLMANN†, WOLF-RAINER ABRAHAM† und WILLIAM S. SHELDRICK‡

† Institut für Organische Chemie, Technische Universität Berlin, Strasse des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12; ‡ Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig-Stöckheim, W. Germany

(Revised received 6 September 1979)

**Key Word Index**—*Helichrysum chionosphaerum*; Compositae; new diterpenes; helifulvanic acid; humulene derivative.

**Abstract**—The aerial parts of *Helichrysum chionosphaerum* afforded, in addition to known compounds, a humulene alcohol, an abietane derivative, atisirenic acid and two further representatives of a new class of diterpenes. The structure of the basic acid, named helifulvanic acid, was elucidated by NMR studies and by X-ray analysis. The chemotaxonomic importance of these diterpenes is discussed briefly.

Im Rahmen unserer Untersuchungen südafrikanischer *Helichrysum*-Arten (Compositae, Tribus Inuleae) [1] haben wir jetzt die in Natal heimische *H. chionosphaerum* DC. näher untersucht. Während die Wurzeln nur das weitverbreitete Pentainen **1** ergeben, isoliert man aus den oberirdischen Teilen neben **1,5**, Artemetin (**13**) und Humulen (**2**) das entsprechende 14-Hydroxy-Derivat **3**, das mit Mangandioxid den Aldehyd **4** ergibt. Eingehende <sup>1</sup>H NMR-spektroskopische Untersuchungen (s. Tabelle 1) zeigen, daß die OH-Gruppe an C-14 steht. Doppelresonanz-Experimente mit dem Aldehyd **4** zeigen, daß das zur Aldehydgruppe  $\beta$ -ständige Proton nicht mit den Protonen an C-6 (*d* 1,90), sondern mit denen an C-1 (*dt* 2,66) koppelt. Die *trans*-Konfiguration der 1.10-Doppelbindung folgt aus dem Shift von 1-H beim Übergang von **3** in **4** und aus der Lage des Signals des Aldehyd-Protons, während auf die der 4.5-Doppelbindung aus der Lage des Signals für 15-H geschlossen werden kann.

Neben **2** isoliert man einen weiteren Kohlenwasserstoff, bei dem es sich um Abieta-7.13-dien (**8**) handeln dürfte. Die <sup>1</sup>H NMR-Daten stehen im Einklang mit denen eines bereits durch Reduktion erhaltenen Diens [2] (s. Tabelle 1). Als Naturstoff ist **8** offenbar noch nicht isoliert worden. Das gilt auch für die Diterpensäure **6**, die wir als Methylester isoliert haben. Die Atis-16-en-19-säure (**6**) ist jedoch schon durch Partialsynthese dargestellt worden [3]. Die <sup>1</sup>H NMR-Daten (s. Tabelle 2), Schmelzpunkt und optische Rotation des Methylesters stimmen gut mit den Literatur-Daten überein.

Nur nach Epoxidierung von Resten der Ester von **5** und **6** läßt sich der Methylester einer weiteren Diterpensäure rein isolieren. Die Summenformel des Diterpens, das offensichtlich keine Doppelbindung enthält, läßt erkennen, daß eine pentacyclische Verbindung vorliegt, die, wie das NMR-Spektrum zeigt, einen Dreiring enthalten dürfte (s. Tabelle 2). Alles spricht dafür, daß es sich um Helifulvansäuremethylester (**10**) handelt, dem Grundkörper der kürzlich aus einer anderen *Helichrysum*-Art isolierten 11-substituierten Derivate (**4**). Die Röntgenstrukturanalysen bestätigen diese Annahme (s. Experimentelles und Abb. 1).

In sehr kleiner Menge isoliert man schliesslich noch einen Alkohol, der erst als Acetat rein erhalten werden konnte. Es handelt sich offensichtlich um ein weiteres Derivat des Helifulvans. Alle Daten sind mit

Tabelle 1. <sup>1</sup>H NMR-Daten von **3** und **4** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS als innerer Standard)

		<b>3</b>		<b>4</b>
1-H	<i>t</i> ( <i>br</i> )	5,14	<i>t</i> ( <i>br</i> )	6,43
2-H	<i>dt</i> ( <i>br</i> )	2,18	<i>dt</i> ( <i>br</i> )	2,66
3-H	<i>t</i>	2,12	<i>t</i> ( <i>br</i> )	2,28
5-H	<i>dd</i> ( <i>br</i> )	4,92	<i>dd</i> ( <i>br</i> )	5,00
6-H	<i>d</i>	1,92	<i>d</i>	1,90
7-H	<i>d</i>	5,17	<i>d</i>	5,07
8-H	<i>dt</i>	5,62	<i>dt</i>	5,57
9-H	<i>d</i>	2,69	<i>d</i>	2,84
12-H	<i>s</i>	1,07	<i>s</i>	1,05
13-H	<i>s</i>	1,07	<i>s</i>	1,05
14-H	<i>s</i>	4,12	<i>s</i>	10,02
15-H	<i>dd</i>	1,43	<i>dd</i>	1,43

*J*(Hz): 1,2 = 8; 2,3 = 6,5; 5,6 = 7,5; 5,15 = 6, 15 = 1; 7,8 = 15; 8,9 = 7.

\* 250. Mitt. in der Serie: "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 249. Mitt. Bohlmann, F., Suwita, A., King, R. M. und Robinson, H. (1980) *Phytochemistry* **19**, (im Druck).

Tabelle 2.  $^1\text{H}$ NMR-Daten von **7**, **8**, **10** und **11** (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
$3\alpha\text{-H}$	$d(\text{br})$ 2,17		$d(\text{br})$ 2,14	
$3\beta\text{-H}$			$ddd$ 0,99	
7-H		$dd(\text{br})$ 5,44		
12-H	$dd(\text{br})$ 2,12	$m$ 2,08	$dd$ 0,91*	$m$ 0,90
13-H		$qq$ 2,22	$ddd$ 0,99*	$m$ 0,95
14-H		$d$ 1,01		
15-H		$s(\text{br})$ 5,79	$d$ 1,64	$d$ 1,58
15'-H			$m$ 1,33	
17-H	$\begin{cases} ddd & 4,73 \\ ddd & 4,57 \end{cases}$	$d$ 1,02	$s$ 0,84	$s$ 0,85
18-H	$s$ 1,18	$s$ 0,93	$s$ 1,15	$s$ 0,94
19-H	—	$s$ 0,88	—	$\begin{cases} d & 4,32 \\ d(\text{br}) & 4,00 \end{cases}$
20-H	$s$ 0,79	$s$ 0,80	$s$ 0,74	$s$ 0,92
OMe	$s$ 3,65	—	$s$ 3,62	
OAc	—	—	—	$s$ 2,04

$J(\text{Hz})$ : bei **7**:  $3\alpha, 3\beta = 13$ ;  $11,12 = 12, 15 = 3$ ;  $12,17 = 14, 17 = 2$ ; bei **8**:  $6,7 = 4$ ;  $6',7 = 3$ ;  $15,16 = 15, 17 = 7$ ; bei **10**:  $3\alpha, 3\beta = 13$ ;  $2\alpha, 3\beta = 13$ ;  $2\beta, 3\beta = 4$ ;  $11,12 \sim 6$ ;  $12,13 \sim 4$ ;  $13,14 \sim 8$ ;  $15,15' = 11$ ; bei **11**:  $15,15' = 11$ ;  $19,19' = 11$ .

\* nicht 1. Ordnung.

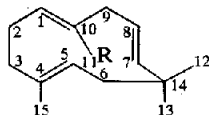
der Struktur **11** vereinbar, so daß **17** als Naturstoff vorliegen dürfte.

Die erneute Isolierung von Diterpenen mit den bisher unbekannten Kohlenstoffgerüst des Helifulvans ist evtl. chemotaxonomisch von Bedeutung. Möglicherweise kommt jedoch dieser Typ häufiger vor, so daß vorläufig noch keine Aussagen gemacht

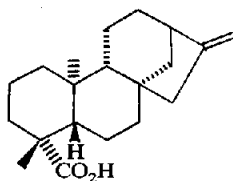
werden können. Auffällig ist jedoch, daß zumindest bei den südafrikanischen *Helichrysum*-Arten eine ganze Gruppe vorhanden ist, die chemisch durch Diterpene charakterisiert werden kann. Weitgehend handelt es sich dabei um Arten, die auch aufgrund der anatomischen Merkmale nahe verwandt sind (Hilliard, O., Privatmitteilung). Bemerkenswert ist ferner das



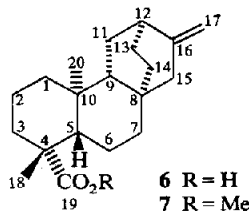
**1**



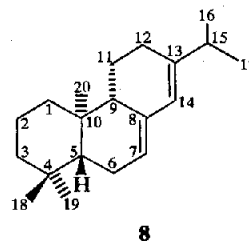
**2\*** R = Me  
**3** R =  $\text{CH}_2\text{OH}$   
**4** R = CHO



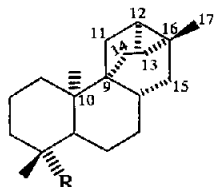
**5**



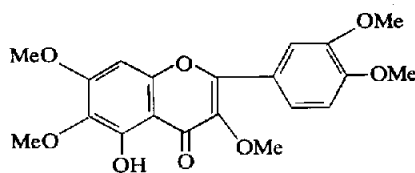
**6** R = H  
**7** R = Me



**8**



**9** R =  $\text{CO}_2\text{H}$   
**10** R =  $\text{CO}_2\text{Me}$   
**11** R =  $\text{CH}_2\text{OAc}$   
**12** R =  $\text{CH}_2\text{OH}$



**13** [5]

\* Nummerierung analog der von Germacran.

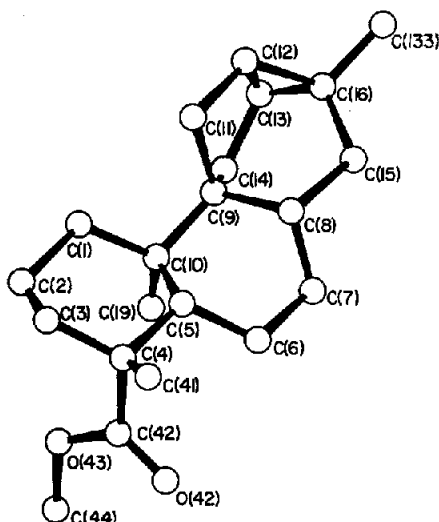


Abb. 1. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von 7.

erneute gleichzeitige Vorkommen von Diterpenen vom Typ 5, 6 und 9, was die vorgeschlagene Biogenese über eine gemeinsame Vorstufe stützt [4].

#### EXPERIMENTELLES

IR. Beckman IR 9,  $\text{CCl}_4$ ;  $^1\text{H NMR}$ : Bruker WH 270; MS: Varian Mat 711, 70 eV, Direkteinlaß; optische Rotation:  $\text{CHCl}_3$ . Die lufttrocknen zerkleinerten Pflanzenteile (Herbar Nr. 77/75) 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). Bekannte Substanzen identifizierte man durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit denen von authentischen Proben. 60 g Wurzeln ergaben 0,5 mg 1 und 60 g oberirdische Teile Spuren 1, 5 mg 2, 35 mg 3 (Ether-Petrol, 1:3), 40 mg 5, 110 mg 6 (Ether-Petrol, 1:1, als Methylester gereinigt), 13 mg 8 (Petrol), 8 mg 9 (Ether-petrol, 1:1, als Methylester gereinigt), 2 mg 12 (Ether-Petrol, 1:3, als Acetat gereinigt) und 10 mg 13.

14-Hydroxyhumulen (3). Farbloses Öl, IR  $\text{cm}^{-1}$ : 3630 (OH), 980 (*trans* CH=CH); MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  220, 183 (6%) ( $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ );  $-\text{Me}$  205 (7);  $-\text{H}_2\text{O}$  202 (13);  $-\text{CH}_2\text{OH}$  189 (17);  $\text{C}_3\text{H}_5^+$  41 (100). 10 mg 3 in 2 ml Ether rührte man 2 hr mit 100 mg  $\text{MnO}_2$ . Nach DC (Ether-Petrol, 1:10) erhielt man 5 mg 4, farbloses Öl, IR  $\text{cm}^{-1}$ : 2750, 1675, 1640 ( $\text{C}=\text{CHO}$ ); MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  218, 167 (23%) ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ );  $-\text{Me}$  203 (20);  $-\text{C}_5\text{H}_8$  150 (100); 203-CO 175 (24); 150-Me 135 (71); 135-CO 107 (79).

Atis-16-en-19-säuremethylester (7). Farblose Kristalle aus Petrol. Schmp. 126°. IR  $\text{cm}^{-1}$ : 1725 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 3080, 1650, 880 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ); MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  316,240 (48%) ( $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ );  $-\text{Me}$  301 (54);  $-\text{CO}_2\text{Me}$  257 (100).

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589 \quad 578 \quad 546 \quad 436 \text{ nm}}{-60,6 \quad -62,2 \quad -70,6 \quad -118,4} \quad (c = 0,64).$$

Abieta-7.13-dien (8). Farbloses Öl; UV ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) nm: (248), 239, 232; IR  $\text{cm}^{-1}$ : 1630, 1465, 1386, 1375, 1365; MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  272,250 (100%) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{32}$ );  $-\text{Me}$  257 (47);  $-\text{C}_3\text{H}_7$  229 (64);  $-\text{C}_9\text{H}_{16}$  (RDA) 148 (45).

$$[\alpha]_{24}^{\lambda} = \frac{589 \quad 578 \quad 546 \quad 436 \text{ nm}}{+94,8 \quad +99,8 \quad +115,3 \quad +215,3} \quad (c = 1,28).$$

Helifulvan-19-säuremethylester (10). Farblose Kristalle aus Petrol, Schmp. 96–97°. IR  $\text{cm}^{-1}$ : 1730 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ); MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  316,240 (68%) ( $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ );  $-\text{Me}$  301 (17);  $-\text{MeOR}$  284 (4);  $-\text{CO}_2\text{Me}$  257 (100); 284-CO 256 (17); 256-Me 241 (25).

Helifulvan-19-olacetat (11). Farbloses Öl; IR  $\text{cm}^{-1}$ : 1750 (OAc); MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  330,256 (15%) ( $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2$ );  $-\text{Me}$  315 (13);  $-\text{Keten}$  288 (11);  $-\text{HOAc}$  270 (14);  $-\text{CH}_2\text{OAc}$  257 (46); 270-Me 255 (27);  $\text{MeCO}^+$  43 (100).

Röntgenstrukturanalyse von 10. 10 kristallisiert orthorhombisch, Raumgruppe  $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$ , mit den diffraktometrisch bestimmten Gitterkonstanten  $a = 7,168(1)$ ,  $b = 26,524(5)$ ,  $c = 9,343(1)$  Å,  $Z = 4$ ,  $D_{\text{ber}} = 1,18 \text{ g/cm}^3$ . Die Intensitätsdaten wurden auf einem Syntex-Diffraktometer (Typ P2<sub>1</sub>) in  $\theta$ -2 $\theta$ -Betrieb ( $3,5 \leq 2\theta \leq 145,0^\circ$ ) mit Cu-K $\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 1,54178$  Å) gemessen. 1839 Reflexe mit  $F \geq 3,0\sigma$  ( $F$ ) wurden für die Strukturanalyse verwendet. Auf eine Absorptionskorrektur ( $\mu(\text{Cu-K}\alpha) = 4,9 \text{ cm}^{-1}$ ) wurde verzichtet. Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst und zu  $R = 0,050$ ,  $R_w = 0,052$  verfeinert. Hierbei sind die Gewichte durch die Gleichung  $w = 3,5334 (\sigma^2(F_o) + 0,0002 F_o^2)^{-1}$  gegeben. Mit Ausnahme der Methyl-Protonen an C(133), C(41) und C(44), die geometrisch berechnet wurden und gemeinsame isotrope Temperaturfaktoren erhielten, wurden die Positionen der Wasserstoffatome unter der Bedingung  $d(\text{C-H}) = 1,08 \pm 0,02$  Å zusammen mit individuellen isotropen Temperaturfaktoren frei verfeinert. Alle anderen Atome erhielten anisotrope Temperaturfaktoren. Die Strukturfaktoren sind bei der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig-Stöckheim, hinterlegt.

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

#### LITERATUR

1. Bohlmann, F. und Abraham, W. R. (1979) *Phytochemistry* **18**, 889 (dort weitere Lit.).
2. Anthonsen, T. und Bergland, G. (1970) *Acta Chem. Scand.* **24**, 1860.
3. Coates, R. M. und Bertram, E. F. (1969) *Chem. Commun.* 797.
4. Bohlmann, F., Zdero, C., Zeisberg, R. und Sheldrick, W. S. (1979) *Phytochemistry* **18**, 1359.
5. Bose, P. K., Bama, A. K. und Chakrabarti, P. (1968) *J. Indian Chem. Soc.* **45**, 851.