

## NEUE, ABGEWANDELTE PSEUDOGUAJANOLIDE AUS *PSILOSTROPHE VILLOSA*\*<sup>†</sup>

FERDINAND BOHLMANN†, JASMIN JAKUPOVIC†, LAKSHMI DUTTA† und MARK GOODMAN‡

† Institut für Organische Chemie, Technische Universität Berlin, Strasse des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12, W. Germany; ‡ Department of Botany, University of Oklahoma, OK 73069, U.S.A.

(Eingegangen am 10 August 1979)

**Key Word Index**—*Psilstrophe villosa*; Compositae; new modified pseudoguaianolides; hymenolide derivatives; sesquiterpene lactones; new borneol glycoside acetate.

**Abstract**—Investigation of the North American species *Psilstrophe villosa* afforded, in addition to known compounds, five new sesquiterpene lactones, which all turn out to be modified pseudoguaianolides, most of them closely related to hymenolide. However, one of the lactones is a new type of nor-pseudoguaianolide. Furthermore a new monoacetylated borneol-β-D-glucoside is present. The chemotaxonomic situation is discussed briefly.

### EINLEITUNG

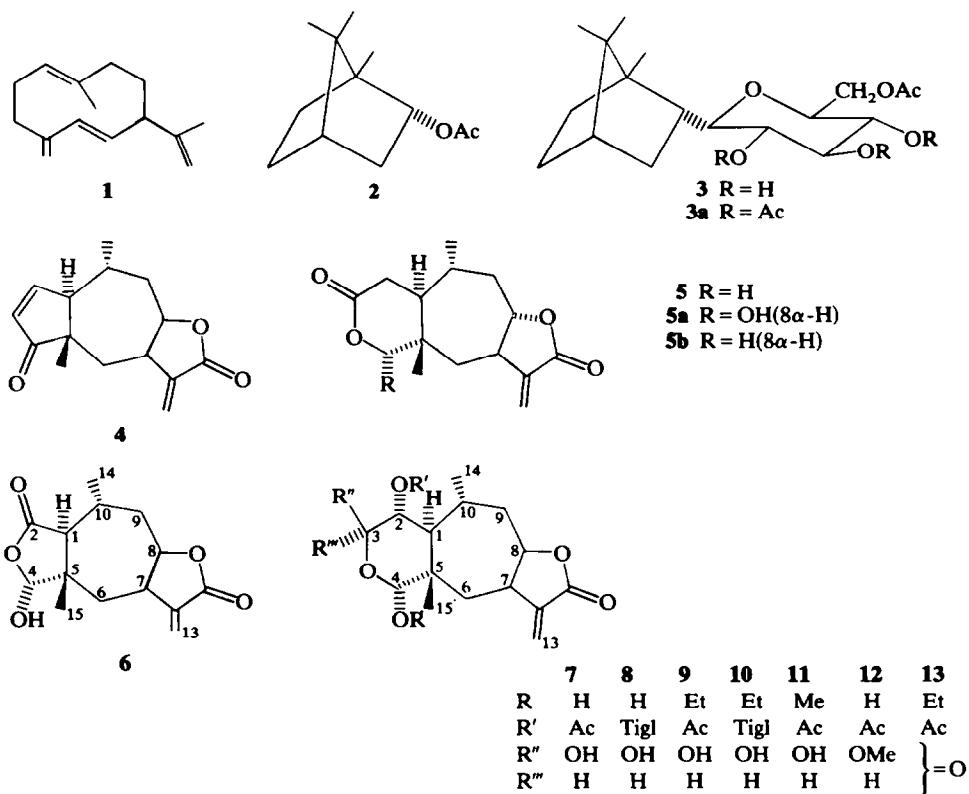
Die Gattung *Psilstrophe* wurde lange Zeit in die Tribus Heleniae eingeordnet [1], die jedoch neuerdings aufgelöst worden ist. Zusammen mit mehreren anderen Gattungen aus dieser Tribus wird *Psilstrophe* jetzt in die Tribus Heliantheae, Subtribus Gaillardinae, eingereiht [2]. Diese Subtribus ist chemisch schon gut untersucht worden und offenbar sind hier Pseudoguaianolide charakteristisch [3]. Aus der Gattung *Psilstrophe* ist bisher nur ein Vertreter untersucht worden. Dabei wurde das modifizierte Pseudoguaianolid Psilotropin isoliert [4]. Wir haben jetzt einen weiteren Vertreter, *P. villosa*, näher untersucht und dabei neben bekannten Verbindungen fünf weitere modifizierte Pseudoguaianolide isoliert. Eines dieser Lactone ist eine Nor-Verbindung.

### ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Wurzeln ergeben lediglich Sitosterol (**16**) und ein nicht identifiziertes Steroid, während die oberirdischen Teile neben **1** und **2** das acetylierte Glucosid **3** enthalten. Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum (s. Experimentelles) zeigt, dass bei **3** die 6'-OH-Gruppe acetyliert vorliegt, während die Signale des Borneol-Teiles weitgehend denen des Borneols entsprechen. Die Acetylierung liefert das Tetraacetat **3a**, dessen <sup>1</sup>H NMR-Spektrum zeigt, dass ein β-D-Glucosid verliegt. Die beobachteten Kopplungskonstanten entsprechen völlig denen analoger β-D-Glucosidacetate. Weiterhin isoliert man Helenalin (**4**) [5] und Vermeerin (**5**) [6] sowie fünf weitere Sesquiterpenlactone,

die nur sehr schwer trennbar sind. Eingehende <sup>1</sup>H NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, dass es sich zweifellos ebenfalls wie bei **5** um modifizierte Pseudoguaianolide handelt, denen die Konstitutionen **6**–**10** zukommen dürften. **6** besitzt die Summenformel C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>, es handelt sich also um eine Nor-Verbindung. Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum (s. Tabelle 1) zeigt, dass die Signale für 6–15-H weitgehend denen von Pseudoguaianoliden mit cis-annellierte 8,12-Lactonring entsprechen. Ein Dublett bei 2,54 (J = 12) koppelt mit dem Proton, das mit der 10-Methylgruppe koppelt, wie durch Doppelresonanz-Experimente gezeigt werden kann. Es handelt sich demnach zweifellos um 1α-H. Die tiefe Lage dieses Signals erfordert, dass an C-2 eine Carbonyl-Gruppe steht, bei der es sich nach dem IR-Spektrum nur um ein Lactoncarbonyl handeln kann (1765 cm<sup>-1</sup>). Das IR-Spektrum zeigt weiterhin, dass eine OH-Gruppe vorhanden ist, die auch im NMR-Spektrum zu erkennen ist. Das entsprechende Signal zeigt eine Kopplung mit einem verbreiterten Singulett bei 5,28, dass einem Acylal-Proton zugeordnet werden kann und nur an C-4 (übliche Bezeichnung) stehen kann. Die Signallagen entsprechen weitgehend denen von **5a**, das aus Hymenolid dargestellt worden ist [6]. Dieses Abbauprodukt unterscheidet sich von **6** nur durch eine zusätzliche CH<sub>2</sub>-Gruppe. Dass es sich bei **6** um ein cis-Methylenlacton handelt, lässt sich auch aus den beobachteten negativen Cotton-Effekt ableiten, obwohl die Geissman-Regel [7] durch den zusätzlichen Lactonring evtl. nur bedingt sichere Aussagen erlaubt. Nicht gesichert ist die Stereochemie an C-4. Die gegenüber der von **5a** tiefere Signallage für die 5-Methylgruppe könnte evtl. bedeuten, dass die OH-Gruppe nicht wie bei **5a** α-ständig ist, obwohl es biogenetisch weniger wahrscheinlich ist. Bemerkenswert ist noch, dass sich bei **6** bei erhöhter Temperatur (77°) offenbar die Konformation ändert, was an den

\* 260. Mitt. in der Serie: "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 259. Mitt.: Bohlmann, F., Jakupovic, J., Robinson, H. und King, R. M. (1979) *Phytochemistry* **19**, 881.



Kopplungen für 8-H zu erkennen ist. Wir möchten 4-Desoxy-**6** *Norpsilotropin* nennen, da es sich von Psilotropin (= Floribundin) ableitet [4, 6].

Bei den Lactonen **7-10** handelt es sich ebenfalls um Umwandlungsprodukte des Psilotropins bzw. Hymenolids. Sie unterscheiden sich, wie die spektroskopischen Daten zeigen, einmal durch den Esterrest und zum anderen durch eine O-Ethylgruppe, die nur bei zwei Lactonen vorhanden ist. Die beiden O-Ethyl-Verbindungen ähneln dem Hymenolid [6], das jedoch keine Esterfunktion besitzt. Ein Doppeldublett bei ca  $\delta = 5$  in den Spektren von **7-10** wird bei Einstrahlung auf ein Multiplett bei ca 2,0 zum Dublett. In diesem Multiplett liegt das Signal für 10-H, was durch die gleichzeitig zu beobachtende Entkopplung von 14-H zu erkennen ist. Demnach muss das Doppeldublett dem 2-H zugeordnet werden, das wegen der grossen Kopplungen  $\beta$ -ständig stehen muss und entsprechend das 1-H  $\alpha$ -ständig. Für die CH<sub>2</sub>-Gruppe des O-Ethyl-Restes beobachtet man, wie wegen der Nichtäquivalenz der Protonen zu erwarten, zwei Dublett-Quartetts. Die Konfigurationen sind nach den NMR-Daten offensichtlich für **7-10** die gleichen (s. Tabelle 1). Auch bei **9** beobachtet man einen negativen Cotton-Effekt, was die *cis*-Anellierung des Lactonringes stützt. Sie ist offensichtlich bei allen vier Lactonen die gleiche, was im übrigen auch an den Signallagen für 7- und 8-H zu erkennen ist. Bei **5**, mit *trans*-anellierteem Lactonring, liegen die Signale bei deutlich höherem Feld. Die Kopplungskonstanten ( $J_{7,8}$ ) geben dagegen keine klare Entscheidung. Die Umsetzung von **7** in Methanol mit *p*-Toluolsulfinsäure liefert die beiden isomeren O-Methyl-Derivate **11** und **12**. Die <sup>1</sup>H NMR-Daten er-

lauben sofort eine Zuordnung, da bei **12** das 4-H mit dem noch vorhandenen OH-Proton koppelt. Zur Entscheidung der Frage, ob bei **9** und **10** die freie OH-Gruppe an C-3 oder C-4 steht, haben wir **9** mit Pyridinchlorochromat oxydiert. Man erhält so ein Di-lacton, dem die Struktur **13** zukommen muss, da, wie das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum zeigt (s. Tabelle 1), jetzt ein Kopplungspartner für 2-H fehlt und das entsprechende Signal deutlich zu tieferen Feldern verschoben worden ist. Auch das Signal für 4-H wird erwartungsgemäss zu tieferen Feldern verschoben. Darüber hinaus werden jedoch auch mehrere andere Signale deutlich verschoben, was wahrscheinlich auf eine Änderung der Konformation zurückzuführen ist. Die Tatsache, dass die Oxydation von **9** die 3-Oxo-Verbindung **13** liefert, erfordert, dass bei **9** und demnach zweifellos auch bei **10**, die freie OH-Gruppe an C-3 steht. Ob bei **10** an C-4 die gleiche Konformation wie beim Hymenolid vorliegt, kann nicht sicher entschieden werden, biogenetische Überlegungen lassen jedoch vermuten, dass bei **7-10** ebenfalls eine  $\alpha$ -ständige O-Funktion vorhanden ist. Somit spricht alles dafür, dass es sich bei **7-10** sehr wahrscheinlich um Derivate des Hymenoxons [8] bzw. Hymenolids [6] handelt.

Die Inhaltsstoffe der untersuchten *Psilstrophe*-Art zeigen, dass sie denen der Gattung *Hymenoxys* sehr nahe stehen. Jedoch findet man auch bei den Gattungen *Helenium*, *Gaillardia* und *Baileya*, die alle in die gleiche Subtribus eingeordnet werden, sehr ähnliche Lactone. Das Nor-sesquiterpenlacton **6** nimmt jedoch eine Sonderstellung ein. Wahrscheinlich werden **6** und **7-10** in der Pflanze aus der gleichen Vorstufe gebildet wie **5a**, das seinerseits zweifellos aus

Tabelle 1.  $^1\text{H}$  NMR-Daten von **6–12** (270 MHz, TMS als innerer Standard,  $\text{CDCl}_3$ )

	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8*</b>	<b>9</b>	<b>10*</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>
1 $\alpha$ -H	d 2,54	m 2,0	m 2,0	m 2,0	m 2,0	m 2,0	m 2,0	m 1,8
1 $\beta$ -H	—	dd 4,94	dd 5,11	dd 5,07	dd 5,17	dd 4,91	dd 5,07	d 5,50
3 $\alpha$ -H	—	d(br) 5,07	d 5,05	d 4,87	d 4,91	dd 4,81	d 4,79	—
4-H	s(br) 5,28	s(br) 4,68	s(br) 4,70	s(br) 4,69	s(br) 4,70	s 4,10	d 4,68	s 5,53
6 $\alpha$ -H	dd 2,12	—	—	—	—	—	—	dd 1,74
6 $\beta$ -H	dd 1,59	—	—	—	—	—	—	dd 2,96
7 $\alpha$ -H	dddd 3,47	m 3,46	m 3,46	m 3,44	m 3,44	m 3,36	m 3,4	m 3,14
8 $\alpha$ -H	ddd 4,82	ddd 4,75	ddd 4,77	ddd 4,75	ddd 4,75	ddd 4,71	ddd 4,72	ddd 5,34
9-H	m 1,99	d(br) 1,83(9 $\alpha$ )	—	d(br) 1,83	—	d(br) 1,83	d(br) 1,83	m 1,8
10 $\beta$ -H	m 2,09	m 1,99	—	—	—	m 2,0	m 2,0	m 2,1
13-H	d 6,30	d 6,23	d 6,23	d 6,22	d 6,23	d 6,22	d 6,21	d 6,35
13'-H	d 5,67	d 5,63	d 5,61	d 5,60	d 5,60	d 5,53	d 5,57	d 5,77
14-H	d 1,38	d 1,18	d 1,14	d 1,15	d 1,10	d 1,17	d 1,14	d 1,07
15-H	s 1,13	s 1,15	s 1,19	s 1,18	s 1,19	s 1,17	s 1,16	s 1,44
OAc	—	s 2,12	—	s 2,08	—	s 2,10	s 2,06	s 2,11
OEt	—	—	—	dq 3,81	dq 3,79	—	—	dq 3,88
				dq 3,52	dq 3,50	—	—	dq 3,64
				t 1,19	t 1,14	—	—	t 1,23
OH(OMe)	s(br) 4,35	s(br) 2,96		s(br) 2,94	s(br) 2,70	s 3,49	s 3,49	—
						d 2,80	d 1,81	—

\* OTigl: q(br) 6,89, d(br) 1,83, s(br) 1,85.

$J$ (Hz): bei **6**: 1 $\alpha$ ,10 $\beta$  = 12; 6 $\alpha$ ,6 $\beta$  = 14,5 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$  = 4; 6 $\beta$ ,7 $\alpha$  = 13; 7 $\alpha$ ,8 $\alpha$  = 8; 7 $\alpha$ ,13 = 2,5; 7 $\alpha$ ,13' = 2; 8 $\alpha$ ,9 $\alpha$  ~ 5; 8 $\alpha$ ,9 $\beta$  ~ 8; 10,14 = 6,5; (in  $\text{C}_6\text{D}_6$ - $\text{CDCl}_3$ , 70°: 8 $\alpha$ -H q 4,32 ( $J$  = 8)); bei **7–10**: 1 $\alpha$ ,2 $\beta$  = 8,5; 1 $\alpha$ ,10 $\beta$  = 10,5; 7 $\alpha$ ,8 $\alpha$  = 7; 7 $\alpha$ ,13 = 2; 7 $\alpha$ ,13' = 1,7; 8 $\alpha$ ,9 $\alpha$  = 4; 8 $\alpha$ ,9 $\beta$  = 11; 10,14 = 6,5; bei **11**: 3 $\alpha$ , OH = 9; bei **12**: 4 $\alpha$ , OH = 3; bei **13**: 1 $\alpha$ ,2 $\beta$  = 9; 7 $\alpha$ ,8 $\alpha$  = 7; 8 $\alpha$ ,9 $\alpha$  = 4; 8 $\alpha$ ,9 $\beta$  = 11.

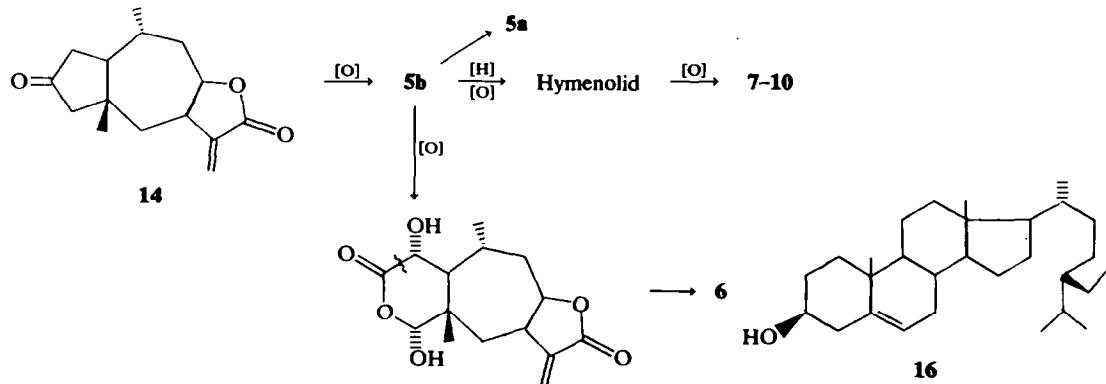
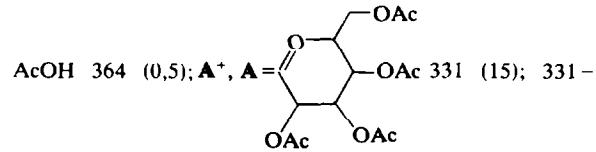
dem Pseudoguajanolid **14** gebildet wird (s. Schema). Bemerkenswert ist, dass die untersuchte Art Vermeerin enthält, während alle anderen isolierten Lactone cis-konfiguriert sind. Aus *P. cooperi* wurde dagegen das cis-Isomere von **5**, das Psilotropin (**5b**) isoliert [4].

#### EXPERIMENTELLES

IR:  $\text{CCl}_4$  bzw.  $\text{CHCl}_3$ ;  $^1\text{H}$  NMR: 270 MHz; MS: 70 eV, Direkteinlass; CD: MeCN. Die lufttrocken zerkleinerten Pflanzenteile, die bei Oklahoma gesammelt wurden, 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  $^1\text{H}$  NMR-Sepktren. 80 g Wurzeln ergaben 23 mg eines Gemisches von **16** und eines nicht identifizierten Steroids, während 800 g oberirdische Teile 67 mg **1**, 125 mg **2**, 80 mg

**3** (Ether/Petrol, 10 : 1), 30 mg **4**, 30 mg **5** und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{C}_6\text{H}_6$ , 1 : 1 und steigenden Mengen Ether ca 100 mg **6**, 200 mg **7**, 60 mg **8**, 300 mg **9** und 30 mg **10** lieferten (bei **6–10** wurde nur ein Teil aufgetrennt, die angegebenen Gesamtmengen sind grob geschätzt, da die Trennungen verlustreich waren).

Borneol- $\beta$ -D-glucosid-6'-O-acetat (**3**). Farbloses Öl,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): dd 4,42, dd 4,28 und s 2,10 ( $\text{CH}_2\text{OAc}$ ,  $J$  = 13, 3, 2); ddd 4,00, s 0,88, s 0,86, s 0,85 (charakteristische Borneol-Signale). 20 mg **3** in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  erwärmte man 1 hr mit 20 mg 4-Pyrrolidinopyridin [9] und 0,1 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  zum Sieden. Nach DC (Ether-Petrol, 1 : 1) erhielt man 20 mg **3a**, farbloses Öl, IR  $\text{cm}^{-1}$ : 1755, 1225 (OAc). MS:  $M^+$  m/e 484 (0,01%); -AcOH 424, 210 (0,1) ( $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_8$ ); 424 –



AcOH 271 (4); 271 - AcOH, -Keten 169 (85); C<sub>10</sub>H<sub>17</sub> 137 (61); 169 - Keten 127 (15); MeCO<sup>+</sup> 43 (100). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 3 : 1); *d* 4,37 (1'-H, *J* = 8); *dd* 5,04 (2'-H, *J* = 8, 9,5); *t* 5,22 (3'-H, *J* = 9,5); *t* 5,09 (4'-H, *J* = 9,5); *ddd* 3,49 (5'-H, *J* = 9,5, 4,5, 2,5); *dd* 4,23 (6'-H, *J* = 12,5, 4,5); *dd* 4,05 (6'-H, *J* = 12,5, 2,5); *d*(br) 3,96 (1-H, *J* = 9); *s* 0,86, 0,81, 0,80 (7-, 9- und 10-H).

$$[\alpha]_{D}^{24} = \frac{589 \quad 578 \quad 546 \quad 436 \text{ nm}}{-19,7 \quad -20,8 \quad -23,7 \quad -40,7} (c = 2,9, \text{CHCl}_3).$$

**4-Hydroxy-norpsilotropin (6).** Farbloses Öl, IR cm<sup>-1</sup>: 3600 (OH), 1765 ( $\gamma$ -Lacton), 1660 (=CH<sub>2</sub>). MS: M<sup>+</sup> *m/e* 266,115 (11%) (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>); -'Me 251 (7); -H<sub>2</sub>O 248 (16); C<sub>9</sub>H<sub>17</sub> 119 (100). CD:  $\Delta\epsilon_{259}$  -1,03;  $\Delta\epsilon_{ca\ 210}$  stark positiv.

**2 $\alpha$ -Acetoxyhymenoxon (7).** Zähes, farbloses Öl, IR cm<sup>-1</sup>: 3600 (OH), 1765 ( $\gamma$ -Lacton), 1740 (OAc); MS: M<sup>+</sup> *m/e* -; -H<sub>2</sub>O 322,142 (0,5%) (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>); -AcOH 280 (21); 322 - H<sub>2</sub>O 304 (2); 280 - H<sub>2</sub>O 262 (4); 280 - CHO 251 (20); 251 - H<sub>2</sub>/233 (13); MeCO<sup>+</sup> 43 (100). 10 mg 7 in 2 ml MeOH liess man mit 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure 18 hr bei RT stehen. Nach Neutralisieren nahm man in Ether auf und reinigte durch DC (Ether-Petrol, 3 : 1, mehrfach). Man erhielt als farbloses Öl je 3 mg 11 und 12, <sup>1</sup>H NMR s. Tabelle 1.

**2 $\alpha$ -Tiglinoyloxy-hymenoxon (8).** Zähes, farbloses Öl, IR cm<sup>-1</sup>: 3605 (OH), 1760 ( $\gamma$ -Lacton), 1700, 1653 (C=CCO<sub>2</sub>R); MS: M<sup>+</sup> *m/e* -; -H<sub>2</sub>O 362,173 (1%) (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>); -C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>H 280 (3,5); -H<sub>2</sub>O 344 (1); 362 - CHO 333 (1); 280 - CHO 251 (8); C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>CO<sup>+</sup> 83 (100).

**2 $\alpha$ -Acetoxyhymenolid (9).** Zähes, farbloses Öl, IR cm<sup>-1</sup>: 3600 (OH), 1770 ( $\gamma$ -Lacton), 1750, 1235 (OAc); MS: M<sup>+</sup> *m/e* -; -EtOH 322,142 (1%) (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>); -H<sub>2</sub>O 304 (2); 322 - CO 294 (10); 322 - Keten 280 (21); 280 - CHO 251 (37); MeCO<sup>+</sup> 43 (100); CD:  $\Delta\epsilon_{259}$  -1,09. 5 mg 9 in 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rührte man 5 hr mit 20 mg Pyridinchlorochromat.

Nach DC (CHCl<sub>3</sub>-Ether, 1 : 1) erhielt man 3 mg 13, farblose Kristalle, Schmp. 197° (Ether), IR cm<sup>-1</sup>: 1750 (Lacton, OAc), 1660 (Methylacton); MS: M<sup>+</sup> *m/e* -; -HOAc 306,147 (1,5%) (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>); -Keten, -OEt 279 (5); 279 - CHO 250 (3); C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 130 (63); 130 - Keton 88 (100); MeCO<sup>+</sup> 43 (58).

**2 $\alpha$ -Tiglinoyloxyhymenolid (10).** Zähes, farbloses Öl, IR cm<sup>-1</sup>: 3600 (OH), 1760 ( $\gamma$ -Lacton), 1710, 1650 (C=CCO<sub>2</sub>R); MS: M<sup>+</sup> *m/e* -; -EtOH 362,173 (1%) (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>); 362 - O=C(Me)CH=CH<sub>2</sub> 280 (2); 362 - C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>H 262 (1,5); 280 - CHO 251 (4); 251 - H<sub>2</sub>O 233 (6); C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>CO<sup>+</sup> 83 (100).

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

## LITERATUR

- Engler, A. und Prantl, K. (1897) *Die natürlichen Pflanzenfamilien*. Verlag von Engelmann, Leipzig.
- Stuessy, T. F. (1977) *The Biology and Chemistry of the Compositae* (Heywood, V. H., Harborne, J. B. und Turner, B. L., eds.) S. 622. Academic Press, London.
- Yoshioka, H., Mabry, T. J. und Timmermann, B. (1973) *Sesquiterpene Lactones*. University of Tokyo Press.
- de Silva, L. B. und Geissman, T. A. (1969) *Phytochemistry* **9**, 59.
- Herz, W., Romo de Vivar, R. und Viswanathan, N. (1963) *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 19.
- Herz, W., Aota, K., Holub, M. und Samek, Z. (1970) *J. Org. Chem.* **35**, 2611.
- Stöcklein, W., Waddell, T. G. und Geissman, T. A. (1970) *Tetrahedron* **26**, 2397.
- Pettersen, R. C. und Kim, L. M. (1976) *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2**, 1399.
- Höfle, G. und Steglich, W. (1972) *Synthesis* 619.