

CIS-KOLAVENINSÄURE UND WEITERE INHALTSSTOFFE AUS VERTRETERN DER TRIBUS EUPATORIEAE*

FERDINAND BOHLMANN, PETRA ZITZKOWSKI, ALBERT SUWITA und LOTHAR FIEDLER

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—*Fleischmannia sinclairia*; *Sciadocephala schultze-rhonhofiae*; *Critonia daleoides*; *Koanophyllum standleyi*; *Fleischmanniopsis leucocephala*; *Bartlettina hastifera*; *Ageratina altissima*; *A. aromatica*; *Eupatorium-delphus fistulosus*; *Eupatorium rotundifolium*; Compositae; new diterpenes; new guaianolides; new euparine derivatives; new chromenes

Abstract—The investigation of further species of the tribe Eupatorieae afforded in addition to already known compounds two new diterpenic acids, three euparine derivatives, two chromenes and two guaianolides closely related to known structures. The results show again the complexity of the tribe; however, some chemotaxonomic lines are visible.

In Fortführung unserer Untersuchungen über die Inhaltsstoffe der Tribus Eupatorieae [1-13] haben wir die in Guatemala heimische *Fleischmannia sinclairia* (Benth. in Oerst.) K. et R. untersucht. Die oberirdischen Teile enthalten γ -Cadinene (1), Germacrene D (2), Squalene (3), Lupeolacetat (32) sowie zwei Diterpensäuren, von denen die unpolare die Konstitution 5 besitzen dürfte, während es sich bei der zweiten offenbar um die 13,14-Dihydroverbindung 6 handeln könnte. Jedoch ließ sich die Stereochemie aus Substanzmangel nicht klären. 5 ist wie Kolaveninsäure [14] linksdrehend, jedoch besitzt die 12,13-Doppelbindung Z-Konfiguration, wie aus dem NMR-Signal für 16-H zu ersehen ist (s. Tabelle 1). Alle übrigen Daten stimmen weitgehend überein mit denen der Kolaveninsäure. Auch die im MS zu beobachtenden Fragmente 8 und 9 sind gut mit der angenommenen Konstitution vereinbar.

Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 5 und 6 (270 MHz, TMS als innerer Standard, CDCl_3)

	5	6
2-H	s(br) 2.00	s(br) 2.00
3-H	s(br) 5.20	s(br) 5.19
12-H	m 2.46	
14-H	}s 5.67	dd 2.15
14'-H		dd 2.37
16-H	d 1.92	d 0.98
17-H	d 0.84	d 0.79
18-H	s 0.72	s 0.72
19-H	s 1.00	s 0.99
20-H	d 1.58	d 1.58

$J(\text{Hz})$: bei 5/6: 14,16 = 1; 8,17 = 6.5; 3,10 = 1.5:
bei 6: 13,16 = 6.5; 13,14 = 6; 14,14' = 16

* 161. Mitt. in der Serie "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 160. Mitt. Bohlmann, F., Zdero, C., Berger, D., Suwita, A., Mahanta, P. K. und Jeffrey, C. (1978) *Phytochemistry* (im Druck).

Sowohl die oberirdischen Teile als auch die Wurzeln von *Sciadocephala schultze-rhonhofiae* Matt. enthalten die Dihydroxykaurensäure 10, die auch aus der nahe verwandten *Adenostemma caffrum* [26] sowie aus *Eupatorium album* [15] isoliert wurde.

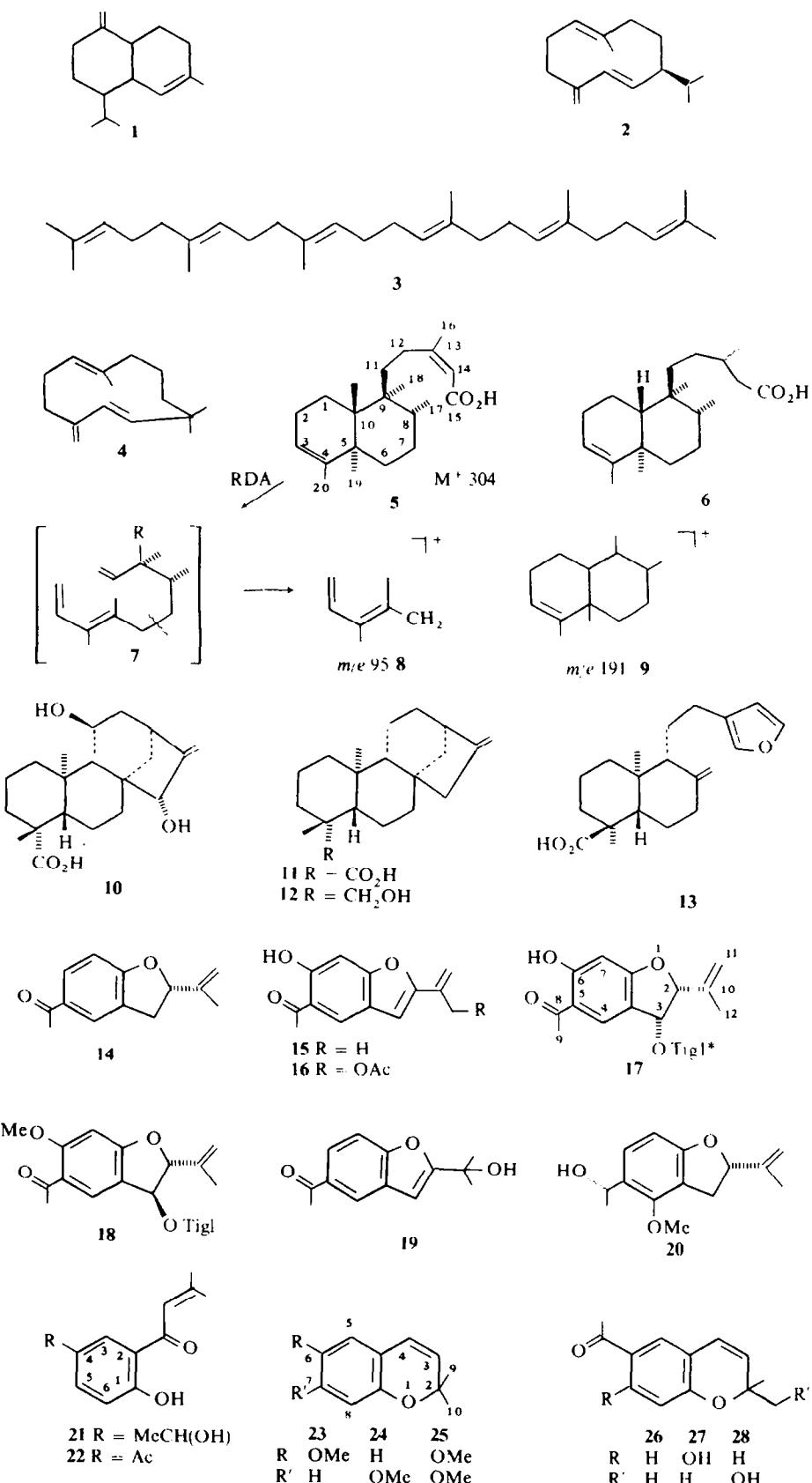
Die Wurzeln von *Critonia daleoides* DC. ergeben 11, 12, Daniellinsäure (13) [16] sowie 14 [17] und die von *Koanophyllum standleyi* (B. L. Robinson) K. et R. lediglich Humulen (4).

Die oberirdischen Teile von *Fleischmanniopsis leucocephala* enthalten neben verschiedenen Triterpenen 19 [25] und das noch nicht bekannte Carbinol 20, dessen Konstitution aus den NMR-Daten zu entnehmen ist (s. Tabelle 2). Die Wurzeln und die oberirdischen Teile von *Bartlettina hastifera* (Standl. et Steyerl.) K. et R. liefern außer 2 keine charakteristischen Verbindungen.

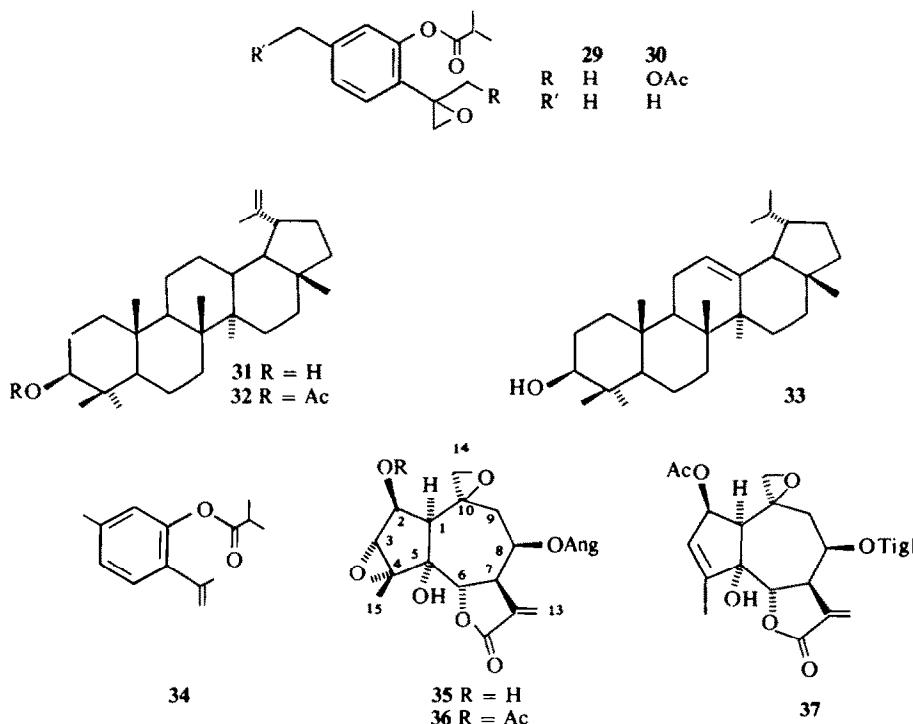
Ein erneute Untersuchung der oberirdischen Teile von *Ageratina altissima* L. ergibt neben den bereits früher isolierten Verbindungen [6] das Keton 21, das Reduktionsprodukt von 22 [6], das ebenfalls vorkommt, und das Chromen-Derivat 28. Die Strukturen ergeben sich wiederum aus den NMR-Daten (s. Tabelle 2). Die Wurzeln von *Ageratina aromatica* (L.) Spad. enthalten die bekannten Verbindungen 24 [19], 25 [20], 26 [21], 27 [21], 29 [6], 30 [1] und 34 [22], sowie das noch nicht bekannte Methoxychromen 23, dessen Konstitution aus dem NMR-Spektrum folgt (s. Tabelle 2), insbesondere, wenn man es mit dem von 24 vergleicht. Die oberirdischen Teile liefern 2, 3, 23-25 und 27.

Die Wurzeln von *Eupatorium-delphus fistulosus* (Barratt) K. et R. ergeben neben 15 [18] und 16 [23], die beiden noch nicht bekannten Euparin-Derivate 17 und 18. Auch hier folgen die Konstitutionen aus den NMR-Daten, die denen bereits bekannter Ester sehr ähneln (s. Tabelle 2). Die oberirdischen Teile enthalten neben 15 die Triterpene 31-33.

Eine erneute Untersuchung der oberirdischen Teile von *Eupatorium rotundifolium* L. (gesammelt in Guatemala) ergeben neben den bereits früher aus *E. rotundi-*



* Tigl = Tiglinoyl; Ang = Angcloyl.



folium L. ssp. *ovatum* (vgl. auch [24]) isolierten Lactonen [6] zwei bisher nicht isolierte, die jedoch den bereits bekannten sehr ähneln. Die spektroskopischen Daten (s. Tabelle 3) zeigen, daß es sich um die Acetate 36 und 37 handelt. Der entsprechende Alkohol 35 und der 37 entsprechende Angelicaester sind schon früher aus der gleichen Art isoliert worden [24].

Die neuen Ergebnisse zusammen mit den früheren zeigen, daß bei den meisten neuen Gattungen der alten Gattung *Eupatorium* Sesquiterpenlactone fehlen. An ihre Stelle treten teilweise bekannte Diterpensäuren sowie vor allem *p*-Hydroxyacetophenon-Derivate, ins-

besondere Chromene und Benzofurane. Nur bei der eigentlichen Gattung *Eupatorium*, sowie z.T. bei *Ageratina*, *Chromolaena* und *Critonia* sind bisher Sesquiterpenlactone beobachtet worden, während die übrigen Gattungen der ehemaligen *Eupatorium*-Gruppe keine derartigen Verbindungen ergaben. Für diese neuen Gattungen geben die Inhaltsstoffe jedoch bisher keine klaren Abgrenzungen. Zweifellos ist hier noch sehr viel mehr Material zu erarbeiten, bevor klare Aussagen möglich sind, zu mal Sesquiterpenlactone auch bei anderen Gattungen der Tribus Eupatorieae beobachtet wurden (*Isocarpha*, *Liatris*, *Mikania* und *Stevia*).

Tabelle 2. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 17, 18, 20, 21, 23 und 28 (CDCl_3)

	17	18	20	21	23	28
2-H	<i>d(br)</i> 5.16	<i>d(br)</i> 5.09	<i>t(br)</i> 5.14	3-H	<i>d</i> 7.80	<i>d</i> 5.62
3-H	<i>d</i> 6.29	<i>d</i> 6.09	<i>dd</i> 3.35	5-H	<i>dd</i> 7.45	<i>d</i> 6.29
			<i>dd</i> 3.07			<i>d</i> 6.52
4-H	<i>s</i> 7.86	<i>s</i> 7.90	—	6-H	<i>d</i> 7.96	<i>d</i> 6.56
6-H	—	—	<i>d</i> 6.67	7-H	<i>q</i> 4.89	<i>dd</i> 6.68
7-H	<i>s</i> 6.46	<i>s</i> 6.50	<i>d</i> 6.63	8-H	<i>d</i> 1.50	<i>dd</i> 7.77
8-H	—	—	<i>q</i> 4.90	10-H	<i>s(br)</i> 6.82	<i>d</i> 6.72
9-H	<i>s</i> 2.56	<i>s</i> 2.56	<i>d</i> 1.50	12-H	<i>d</i> 2.22	<i>d</i> 6.83
11-H	<i>s(br)</i> 5.24	<i>s(br)</i> 5.07	<i>s(br)</i> 5.07	13-H	<i>d</i> 2.06	<i>s</i> 3.76
11'-H	<i>q</i> 5.12	<i>s(br)</i> 4.96	<i>s(br)</i> 4.90	OH	<i>s</i> 12.79	<i>—</i>
12-H	<i>s(br)</i> 1.79	<i>s(br)</i> 1.75	<i>s(br)</i> 1.76			<i>s</i> 2.54
OCOR	<i>qq</i> 6.83	<i>qq</i> 6.85	...			
	<i>dq</i> 1.78	<i>dq</i> 1.77	—			
	<i>dq</i> 1.82	<i>dq</i> 1.82	—			
OH(OMe)	<i>s</i> 13.03		<i>s</i> 3.82			

J (Hz): bei 17: 2,3 = 2.5; OTigl 7 und 1.3; bei 18: 2,3 = 6.5; bei 20: 2,3 = 9; 2,3' = 8.5; 3,3' = 16; 6,7 = 8; 8,9 = 7; bei 23/28: 3,4 = 10; 5,6 = 8; 6,8 = 2.

Tabelle 3. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 36 und 37, CDCl_3

	36	37
1-H	<i>d</i> 2.05	
2-H	<i>d(br)</i> 5.68	<i>d</i> 5.42
3-H	<i>s(br)</i> 5.75	<i>s</i> 3.49
6-H	<i>d</i> 4.84	<i>d</i> 4.85
7-H	<i>ddd</i> 4.16	<i>ddd</i> 4.21
8-H	<i>ddd</i> 5.58	<i>m</i> 5.63
9-H	<i>dd</i> 2.38	
9'-H	<i>dd</i> 2.25	<i>m</i> 2.2-2.35
13-H	<i>d</i> 6.38	<i>d</i> 6.40
13'-H	<i>d</i> 5.62	<i>d</i> 5.61
14-H	<i>d</i> 2.70	<i>d</i> 2.66
14'-H	<i>d</i> 2.68	<i>d</i> 2.58
15-H	<i>s(br)</i> 1.98	<i>s</i> 1.66
OAc	<i>s</i> 2.04	<i>s</i> 2.10
OCOR	<i>qq</i> 6.74	<i>qq</i> 6.06
	<i>dq</i> 1.77	<i>dq</i> 1.92
	<i>dq</i> 1.76	<i>dq</i> 1.79

$J(\text{Hz})$: 1,2 = 6; 6,7 = 8; 7,8 = 4; 8,9 = 8; 9,9' = 15; 7,13 = 3,5; OAng und OTigl: 7 und 1.

EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9, CCl_4 ; $^1\text{H-NMR}$: Bruker WH 270, δ -Werte, TMS als innerer Standard; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß; optische Rotation: Perkin-Elmer-Polarimeter, CHCl_3 . Die lufttrockenen Pflanzenteile (in Guatemala gesammelt) wurden grob zerkleinert mit Et_2O /Petrol bei RT extrahiert und die erhaltenen Extrakte zunächst grob durch SC (Si gel, Akt. St. II) und die einzelnen Fraktionen weiter durch DC (Si gel, GF 254) getrennt. Als Laufmittel dienten Et_2O /Petrol-Gemische. Bereits bekannte Verbindungen identifizierte man durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit denen von authentischem Material.

Fleischmannia sinclairia (Benth. in Oerst.) K. et R. (Herbar Nr. RMK 7172). 30 g oberirdische Teile ergaben 2,5 mg 1, 4 mg 2, 5 mg, 3, 11 mg 5 (Et_2O /Petrol 1:1), 14 mg 6 (Et_2O /Petrol 1:1) und 16 mg 32.

Sciadocephala schultze-rhonhofiac Matt. 30 g Wurzeln bzw. 50 g oberirdische Teile ergaben 7 bzw. 12 mg 10.

Critonia dateoides DC. (Herbar Nr. RMK 7350). 600 g Wurzeln ergaben 2 g 11, 2 g 12, 4 g 13 und 130 mg 14.

Fleischmanniopsis leucocephala (Benth.) K. et R. (Herbar Nr. RMK 7177). 185 g Wurzeln lieferten 60 mg eines Triterpen-gemisches, 10 mg 19 und 10 mg 20 (Et_2O /Petrol 1:1), während 200 g oberirdische Teile ein Gemisch von 90 mg Triterpen ergaben.

Bartlettina hastifera (Standl. et Stevem.) K. et R. (Herbar Nr. RMK 7361). 40 g Wurzeln bzw. 40 g oberirdische Teile lieferten je 3 mg 2.

Koanophyllum standleyi (B. L. Robinson) K. et R. (Herbar Nr. RMK 7173). 180 g Wurzeln ergaben 20 mg 4, während 115 g oberirdische Teile nichts Charakteristisches lieferten.

Ageratina altissima (L.) K. et R. (angezogen aus Samen vom Bot. Garten Bordeaux, Herbar Nr. 77/984). 1,5 kg oberirdische Teile lieferten neben den schon früher isolierten Verbindungen 3 mg 21 (Et_2O /Petrol 1:1) und 3 mg 28 (Et_2O /Petrol 1:1).

Ageratina aromatica (L.) Spad. (Herbar Nr. RMK 7392). 50 g Wurzeln ergaben 12 mg 23 (Et_2O /Petrol 1:10), 53 mg 24, 40 mg 25, 1 mg 26, 100 mg 27, 3 mg 29, 6 mg 30 und 3 mg 34, während 150 g oberirdische Teile 390 mg 2, 25 mg 3, 35 mg 23, 750 mg 24, 530 mg 25 und 20 mg 27 lieferten.

Eupatoriadelphus fistulosus (Barret.) K. et R. (Herbar Nr. RMK 7148). 100 g Wurzeln ergaben 170 mg 15, 10 mg 16, 300 mg 17 (Et_2O /Petrol 1:1) und 30 mg 18 (Et_2O /Petrol 1:1), während 300 g oberirdische Teile 40 mg 31, 25 mg 32, 10 mg 33 und 15 mg 15 lieferten.

Eupatorium rotundifolium L. (Herbar Nr. RMK 7149).

150 g oberirdische Teile ergaben neben den bereits früher isolierten Verbindungen 10 mg 36 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 3:1) und 2 mg 37 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 3:1).

13,14-Z-Kolaveninsäure (5). Farbloses Öl. IR: CO_2H 3400-2600, 1695; $\text{C}=\text{C}$ 1650 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* 304,240 (32%), (ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ 304,240); ${}^1\text{Me}$ 289 (6); ${}^1\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2$ 191 (47); C_7H_{11} 95 (100).

$$[\alpha]_{24}^1 = \frac{589}{-43.4} \frac{578}{-44.8} \frac{546}{-50.6} \frac{436 \text{ nm}}{-53.1} (c = 1.0).$$

13,14H-Kolaveninsäure (6). Farbloses Öl. IR: CO_2H 3400-2600, 1710 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* 306 (20%); ${}^1\text{Me}$ 291 (8); C_7H_{11} 95 (100).

3 α -Tiglinoyloxy-6-hydroxytremeton (17). Farbloses Öl. IR: o-Hydroxyketon 3500-2600, 1640; $\text{C}=\text{CCO}_2\text{R}$ 1710 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* 316,131 (ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 316,131) (20%), ${}^1\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 216 (80); 216 $- {}^1\text{Me}$ 201 (31); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (100).

$$[\alpha]_{24}^1 = \frac{589}{+93} \frac{578}{+98} \frac{546}{+110} \frac{436 \text{ nm}}{+177} (c = 2.5).$$

3 β -Tiglinoyloxy-6-methoxytremeton (18). Farbloses Öl. IR: $\text{C}=\text{CCO}_2\text{R}$ 1715, 1655; PhCO 1675, 1620, 1598 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* 330,147 (ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 330,147) (3%), ${}^1\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 230 (11); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (100).

$$[\alpha]_{24}^1 = \frac{589}{-67} \frac{578}{-68} \frac{546}{-79} \frac{436 \text{ nm}}{-131} (c = 0.3).$$

4-Methoxy-8,O-dihydrotremeton (20). Farbloses Öl. IR: OH 3610; Aromat 1620, 1590 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* 234,126 (ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 234,126) (100%); ${}^1\text{Me}$ 219 (44); 219 $- \text{H}_2\text{O}$ 201 (38); 219 $- \text{CO}$ 191 (34).

2-Senecioyl-4-[1-hydroxyethyl]-phenol (21). Farbloses Öl. IR: OH 3620; O-Hydroxyketon 3500-3000, 1640 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* 220,110 (ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 220,110) (4%); ${}^1\text{Me}$ 205 (100); ${}^1\text{C}_4\text{H}_7$ 165 (15).

$$[\alpha]_{24}^1 = \frac{589}{-8} \frac{578}{-8.5} \frac{546}{-10} \frac{436 \text{ nm}}{-20.2} (c = 0.25).$$

6-Methoxy-2,2-dimethylchromen (23). Farbloses Öl. IR: Aromat 1615, 1580 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* 190,099 (ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 190,099) (26%); ${}^1\text{Me}$ 175 (100), C_7H_7^+ 91 (6).

6-Acetyl-2-methyl-2-hydroxymethylchromen (28). Farblose Kristalle, Schmp. 103°, IR: OH 3600, PhCO 1675, 1600 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* 218,094 (ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 218,094) (4%). ${}^1\text{Me}$ 203 (3); ${}^1\text{CH}_2\text{OH}$ 187 (100); 187 $- \text{MeCO}^+$ 134 (65).

8 β -Tiglinoyloxy-5 α -hydroxy-10,14-epoxy-precupatundin-2-O-acetat (37). Farbloses Öl. IR: OH 3480; Methylenlacton 1780; OAc 1745, 1240; $\text{C}=\text{CCO}_2\text{R}$ 1720, 1650 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* -; ${}^1\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}_2\text{H}$ 318,110 (ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$ 318,110) (2%); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (100); 83 $- \text{CO}$ 55 (65).

8 β -Angeloyloxy-5 α -hydroxy-3,4,10,14-diepoxy-precupatundin-2-O-acetat (36). Farbloses Öl. IR: OH 3500; Methylenlacton 1780; OAc 1760, 1230; $\text{C}=\text{CCO}_2\text{R}$ 1720, 1650 cm^{-1} . MS: M^+ *m/e* 434,158 (ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_9$ 434,158) (0.2%); $\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}^+$ 83 (100); 83 $- \text{CO}$ 55 (55).

Anerkennung. Wir danken Herrn Dr. R. M. King, Smithsonian Institution, Washington, für das Pflanzenmaterial. Prof. Dr. S. Dev, für eine Probe der Kovaleninsäure und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung.

LITERATUR

- Bohlmann, F., Jakupovic, J. und Lonitz, M. (1977) *Chem. Ber.* **110**, 301.
- Bohlmann, F. und Zdero, C. (1977) *Chem. Ber.* **110**, 487.
- Bohlmann, F., Zdero, C. und Grenz, M. (1977) *Chem. Ber.* **110**, 1034.
- Bohlmann, F. und Grenz, M. (1977) *Chem. Ber.* **110**, 1321.

5. Bohlmann, F. und Fiedler, L. (1978) *Chem. Ber.* **111**, 408.
6. Bohlmann, F., Mahanta, P. K., Suwita, A., Suwita, Ant., Natu, A. A., Zdero, C., Dorner, W., Ehlers, D. und Grenz, M. (1977) *Phytochemistry* **16**, 1973.
7. Bohlmann, F., Mahanta, P. K., Natu, A. A., King, R. M. und Robinson, H. (1978) *Phytochemistry* **17**, 471.
8. Bohlmann, F., Natu, A. A. und Mahanta, P. K. (1978) *Phytochemistry* **17**, 483.
9. Bohlmann, F. und Suwita, Ant. (1978) *Phytochemistry* **17**, 560.
10. Bohlmann, F. und Suwita, Ant. (1978) *Phytochemistry* **17**, 567.
11. Bohlmann, F. und Fiedler, L. (1978) *Phytochemistry* **17**, 566.
12. Bohlmann, F. und Fiedler, L. (1978) *Ind. J. Chem.* (im Druck).
13. Bohlmann, F., Suwita, Ant. und Mabry, T. J. (1978) *Phytochemistry* **17**, 763.
14. Misra, R., Pendey, R. C. und Dev, S. (1964) *Tetrahedron Letters* 3751.
15. Herz, W. und Sharma, R. (1976) *J. Org. Chem.* **41**, 1021.
16. Haeuser, J., Lombard, R., Lederer, F. und Ourisson, G. (1961) *Tetrahedron* **12**, 205.
17. Bohlmann, F. und Le Van, N. (1977) *Phytochemistry* **16**, 1304.
18. Kamthory, B. und Robertson, A. (1939) *J. Chem. Soc. (Lond.)* 933.
19. Kasturi, T. R. und Manithomas, T. (1967) *Tetrahedron Letters* 2573.
20. Alertsen, A. R. (1955) *Acta Chem. Scand.* **9**, 1725.
21. Bohlmann, F. und Grenz, M. (1970) *Chem. Ber.* **103**, 90.
22. Bohlmann, F. und Zdero, C. (1972) *Tetrahedron Letters* 2827.
23. Anthonsen, T. und Chanharasakul, S. (1970) *Acta Chem. Scand.* **24**, 721.
24. Kupchan, S. M., Kelsey, J. E., Muruyama, M. und Cassady, I. C. (1969) *J. Org. Chem.* **34**, 3876.
25. Bohlmann, F. und Zdero, C. (1976) *Chem. Ber.* **109**, 1436.
26. Bohlmann, F. und Mahanta, P. (1978) *Phytochemistry* **17**, 814.