

WEITERE HIRSUTINOLIDE AUS *VERNONIA*-ARTEN\*

FERDINAND BOHLMANN, PRADIP K. MAHANTA und LAKSHMI N. DUTTA

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

(Eingegangen am 7 Juli 1978)

**Key Word Index**—*Vernonia scorpioides*; *V. saltensis*; Compositae; new sesquiterpene lactones; new hirsutinolides; new zaluzanine derivative.**Abstract**—The investigation of two Bolivian *Vernonia* species afforded, in addition to known compounds, five further enollactones of the hirsutinolide type and a new hydroxyzaluzanine. The structures were elucidated by intensive <sup>1</sup>H NMR studies and some chemical transformations. The results show again that the hirsutinolides are probably of chemotaxonomic importance in the large genus *Vernonia*.

## EINLEITUNG

Die bisherigen Untersuchungen von Arten der grossen Gattung *Vernonia* haben gezeigt, dass diese Gattung wahrscheinlich nicht einheitlich ist [1]. Aber es gibt Gruppen von Arten, die auf Grund ihrer Inhaltsstoffe klar abgegrenzt werden können. Wir haben zwei weitere Arten aus Bolivien untersucht, die beide erneut typische Sesquiterpenlactone, die alle Derivate des Hirsutinolids sind, enthalten.

## DISKUSSION UND ERGEBNISSE

Die Wurzeln von *Vernonia scorpioides* (Lam.) Pers. enthalten die Triterpene 3–5 sowie das Cumarin-Derivat

2 und ein Hydroxyguajanolid, dem nach den <sup>1</sup>H-NMR-Daten die Struktur 7 zukommen dürfte (s. Tabelle 1). Die meisten Signale entsprechen denen des Dehydrozaluzanins C. Die OH-Gruppe kann nur an C-9 ange-

Tabelle 1. <sup>1</sup>H-NMR-Daten von 7 (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS als innerer Standard)

2α-H	dd 2.75	9α-H	dd(br) 4.32
2β-H	d(br) 2.55	13-H	d 6.35
5α-H	dddd 3.04	13'-H	d 5.64
6β-H	dd 4.00	14-H	d 5.39
7α-H	dddd 3.25	14'-H	s(br) 4.76
8α-H	m 2.34	15-H	d 5.90
		15'-H	d 5.64

J(Hz): 1,2α = 8.5; 1,5 = 9; 2α,2β = 18; 5,6β = 9; 5,15 = 3; 5,15' = 2.5; 6β,7α = 9; 7α,8α = 5; 7α,8β = 10; 7α,13 = 3.5; 7α,13' = 3; 8α,9α = 6; 8β,9α = 10; 9α,14 = 1.5.

Tabelle 2. <sup>1</sup>H-NMR-Daten von 8–15 und 17 (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

	8*	9*	10*	11	12	13*	14	15	17
2-H	} m 2.5–2.0	} m 2.6–2.3	} m 2.4–2.0	} m 2.5–2.2	} m 2.5–2.1	} m 2.5–2.1	dd 4.81	dd 5.09	dd 5.08
3-H							dd 2.87	dd 2.93	dd 3.02
							dd 2.71	dd 2.82	dd 2.92
5-H	s 5.93	s 5.99	s 5.92	s 6.08	s 6.08	s 5.92	s 5.88	s 6.02	s 6.02
8α-H	d(br) 6.27	dd 5.94	d(br) 6.34	s(br) 5.90	dd 5.55	dd 6.28	d(br) 6.26	dd 6.02	dd 5.99
9α-H	dd 2.09	m 2.3	d(br) 2.20	} m 2.7–2.3	m 2.5	dd 2.03	dd 1.97	dd 2.40	dd 2.41
9β-H	dd 2.56	dd 2.59	dd 2.56			dd 2.55	dd 2.64	dd 2.72	dd 2.72
13-H	d 5.09	d 5.05	d 5.13	d 5.06	d 5.05	d 5.07	} s 5.02	d 5.07	d 5.08
13'-H	d 4.97	d 4.92	d 4.97	d 4.86	d 4.86	d 4.96		d 4.87	d 4.86
14-H	s 1.59	s 1.63	s 1.57	s 1.64	s 1.54	s 1.61		s 1.64	s 1.65
15-H	s 1.25	s 1.63	s 1.24	s 1.57	s 1.36	s 1.24	s 1.40	s 1.63	s 1.63
OAc	s 2.07	s 2.08	s 2.05	s 2.11	s 2.11	s 2.08	s 2.08	s 2.12	s 2.12
	s 2.06	s 2.07	—	s 2.07	—	—	—	s 2.03	s 2.08
	—	s 2.04	—	—	—	—	—	—	s 2.03
OCOEt	—	—	dq 2.35†	dq 2.38†	dq 2.38†	dq 2.35†	dq 2.38†	dq 2.35†	—
	—	—	t 1.15	t 1.15	t 1.16	t 1.16	t 1.16	t 1.14	—
OMe	—	—	—	—	s 3.28	s 3.50	—	—	—

\* bei 58°; † nicht äquivalente Methylenprotonen, nicht 1. Ordnung.

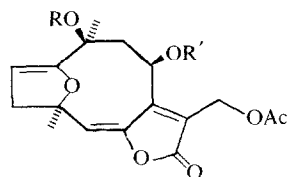
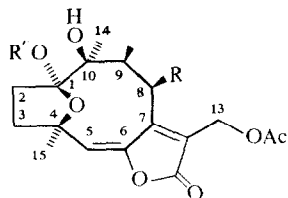
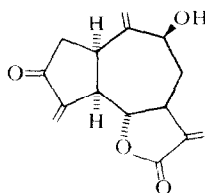
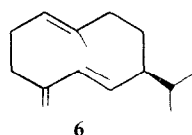
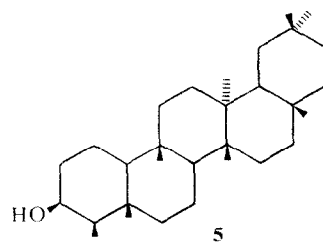
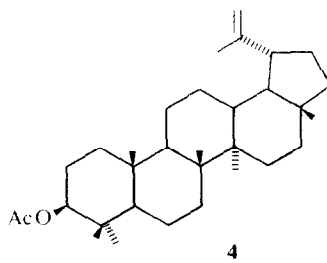
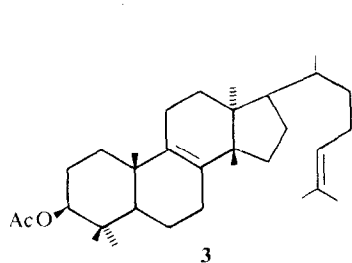
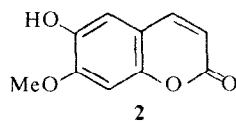
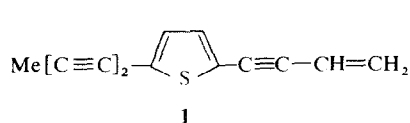
J(Hz): 9α,9β = 1.5; 13,13' = 13; 2',3'(COEt) = 7.5; 8α,9α = 1–3; 8α,8β = 8; bei 14: 2,3 = 2; 2,3' = 3; 3,3' = 16; 8α,9α = 1; 8α,9β = 8; 9α,9β = 15; bei 15 und 17: 2,3 = 3; 2,3' = 2; 3,3' = 16; 8α,9α = 2.5; 8α,9β = 5; 9α,9β = 15.

ordnet werden, da eines der Signale für die Methylenprotonen an C-14 deutlich zu tieferen Feldern verschoben wird. Da das entsprechende Signal für 9-H eine grosse Kopplung aufweist, muss die OH-Gruppe, wie am Dreiding-Modell zu erkennen ist,  $\beta$ -ständig angeordnet sein.

Die oberirdischen Teile ergeben neben 2, 6 und 7 vier Sesquiterpenlactone, deren  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (s. Tabelle 2) erkennen lassen, dass es sich um weitere Vertreter der kürzlich aus *Vernonia*-Arten isolierten Enollactone handeln muss [1]. Jedoch geben die meisten Substanzen erst bei höherer Temperatur interpretierbare Spektren. Bei der Hauptverbindung handelt es sich offensichtlich um das Propionat 11. Die Stellung der O-Funktionen folgt aus dem Ergebnis der Acetylierung durch Erwärmen mit Acetanhydrid. Man erhält so unter Abspaltung von Essigsäure das Carbinol 14 sowie das Acetat 15. Durch Acetylierung unter Zusatz von 4-Pyrrolidinopyridin [2] kann 14 vollständig in 15 übergeführt werden. Methanolyse von 11 liefert die Methoxyverbindung 13. In kleinerer Menge isoliert man ein Propionat, bei dem die

Acetylgruppe fehlt. MS und NMR-Spektrum zeigen, dass die entsprechende Hydroxyverbindung 10 vorliegen muss. Weiterhin isoliert man ein Diacetat. Wiederum zeigt das NMR-Spektrum, dass diesem Lacton die Struktur 9 zukommen dürfte, da alle Signale weitgehend denen von 11 entsprechen. Entsprechend erhält man beim Erwärmen mit Acetanhydrid unter Eliminierung von Essigsäure die Acetate 16 und 17, deren  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren weitgehend denen von 14 und 15 entsprechen. Die unpolarste Verbindung ist wiederum ein Propionat, das zusätzlich eine O-Methylgruppe besitzt. Sie noch vorhandene freie OH-Gruppe bildet eine Wasserstoffbrücke mit der OMe-Gruppe. Alle Daten sprechen für das Vorliegen von 12. Da das Ringsystem sehr flexibel ist, kann die Stereochemie an C-8 nicht sicher angegeben werden, wahrscheinlicher ist jedoch eine  $\beta$ -Stellung.

Die Wurzeln von *V. saltensis* Hieron. liefern nur 1, während die oberirdischen Teile ebenfalls als Hauptinhaltsstoff 9 ergeben. Daneben isoliert man ein weiteres Lacton, dem die Struktur 8 zukommen muss. Wiederum erhält man beim Erwärmen mit Acetanhydrid sowohl eine



8	9	10	11	12*	13
R OAc	OAc	OCOEt	OCOEt	OCOEt	OCOEt
R' H	Ac	H	Ac	Me	Me

14	15	16	17
R H	Ac	H	Ac
R' COEt	COEt	Ac	Ac

\* Epimer an C-1 (s. Bohlmann, F., Zdero, C., King, R. M. and Robinson, H. (1979) *Phytochemistry* 18, (im Druck).

Hydroxyverbindung (16) sowie ein Acetat (17). In beiden Fällen ist eine 1,2-Doppelbindung gebildet worden. Die NMR-Spektren von 16 und 17 bestätigen erneut die angenommenen Konstitutionen. Alle NMR-Daten sind weitgehend identisch mit denen von 10 bzw. 14 und 15 (s. Tabelle 2).

Die erneute Isolierung von Hirsutinolid-Derivaten dürften wahrscheinlich für *Vernonia*-Arten charakteristisch sind. Jedoch scheinen diese Verbindungen nur in einigen Arten vorzukommen. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob die grosse Gattung evt. unterteilt werden sollte.

#### EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9,  $\text{Cl}_4$ ;  $^1\text{H}$ -NMR: Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlass; optische Rotation: Perkin-Elmer Polarimeter,  $\text{CHCl}_3$ . Die lufttrockenen, zerkleinerten Pflanzenteile, die in Bolivien gesammelt wurden, extrahierte man mit Ether/Petrol 1:2 und trennte die erhaltenen Extrakte grob durch SC (Si gel, Akt. St. II), wobei die Blattextrikte zunächst durch Digerieren mit Methanol von langkettigen, gesättigten Kohlenwasserstoffen befreit wurden. Die einzelnen Fraktionen trennte man weiter durch mehrfache DC (Si gel, GF 254). Als Laufmittel dienten Ether/Petrol-Gemische. Bereits bekannte Substanzen identifizierte man durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit denen authentischen Materials.

*Vernonia scorpioides* (Lam.) Pers. (Herbar Nr. RMK 7628). 65 g Wurzeln ergaben 120 mg 3, 10 mg 4, 8 mg 5, 1 mg 2 und 1 mg 7, während 140 g oberirdische Teile 30 mg 6, 6 mg 12 ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Petrol 1:1), 30 mg 11 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), 9 mg 9 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), 5 mg 10 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), 3 mg 2 und 1 mg 7 lieferten.

*Vernonia saltensis* Hieron. (Herbar. Nr. RMK 7627). 18 g Wurzeln ergaben 5 mg 1 und 135 g oberirdische Teile 55 mg 9 und 27 mg 8 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

9 $\beta$ -Hydroxy-dehydrozaluzanin C (7). Farbloses, nicht völlig rein erhaltenes Öl, IR: OH 3600; Lacton 1785;  $\text{C}=\text{O}$  1735  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  260.105 (4%) (ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$  260.105);  $-\text{H}_2\text{O}$  242(4);  $-\text{CHO}$  231(18);  $\text{C}_3\text{H}_7^+$  43(100).

8 $\beta$ -Acetoxy-10 $\beta$ -hydroxyhirsutinolid-13-O-acetat (8). Farbloses Öl, IR: OH 3560; Lacton, OAc 1770  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  396.142 (5%) (ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_9$  396.142);  $-\text{Me}$  381(2);  $-\text{OH}$  389(2);  $-\text{AcOH}$  336(4); 336  $-\text{AcOH}$  276 (28); 276  $-\text{H}_2\text{O}$  258 (14); 188 (100).

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{+36.3} \quad \frac{578}{+39.0} \quad \frac{546}{+46.8} \quad \frac{436 \text{ nm}}{+121.7} \quad (c = 4.1).$$

10 mg 8 in 0.5 ml Acetanhydrid versetzte man mit 10 mg 4-Pyrrolidinopyridin. Nach 24 hr Stehen bei RT trennte man nach Neutralwaschen und Eindampfen durch DC ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Petrol 2:1) und erhielt 7 mg 17, farbloses Öl, IR: Lacton 1773; OAc 1740  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  420 (0.2%);  $-\text{Me}$ , 2  $\times$  AcOH,  $\text{O}=\text{C}=\text{CH}_2$  243.068(8) (ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_4$  243.068);  $\text{MeCO}^+$  43(100).

8 $\beta$ -Acetoxy-10 $\beta$ -hydroxyhirsutinolid-1,13-O-diacetat (9). Farbloses Öl, IR: OH 3580; Lacton 1778; OAc 1750  $\text{cm}^{-1}$ . MS: 438.153 (7%) (ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$  438.153);  $-\text{H}_2\text{O}$  420(8);  $-\text{AcOH}$  378(6); 378  $-\text{Me}$  363(3); 378  $-\text{AcOH}$ ,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$  276(37); 276  $-\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$  234(48);  $\text{MeCO}^+$  43(100).

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{-3.0} \quad \frac{578}{-4.2} \quad \frac{546}{-5.0} \quad \frac{436 \text{ nm}}{-20.0} \quad (c = 0.6).$$

20 mg 9 erwärmte man in 0.5 ml Acetanhydrid 4 hr auf 60°. Nach DC ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Petrol) erhielt man 6 mg 17 und 6 mg 16, farbloses Öl, IR: OH 3560; Lacton, OAc 1760  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  378 (0.1%);  $-\text{AcOH}$  318.110(2) (ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$  318.110); 318  $-\text{AcOH}$  258(4);  $\text{MeCO}^+$  43(100).

8 $\beta$ -Propionyloxy-10 $\beta$ -hydroxyhirsutinolid-13-O-acetat (10). Farbloses Öl, IR: OH 3550; Lacton 1775;  $\text{CO}_2\text{R}$  1750  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  410.158(2%) (ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_9$  410.158);  $-\text{AcOH}$  350(1); 350  $-\text{EtCO}_2\text{H}$  276(10); 276  $-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$  234(45); 234  $-\text{H}_2\text{O}$  216(48);  $\text{EtCO}^+$  57(100),  $\text{MeCT}^+$  43(95).

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{+63.5} \quad \frac{578}{+67.0} \quad \frac{546}{+80.5} \quad \frac{436 \text{ nm}}{+205.0} \quad (c = 0.5).$$

8 $\beta$ -Propionyloxy-10 $\beta$ -hydroxyhirsutinolid-1,13-O-diacetat (11). Farbloses Öl, IR: OH 3580; Lacton 1790; OAc 1760, 1250  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  452.168(8%) (ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$  452.168);  $-\text{AcOH}$  392(1); 392  $-\text{Keten}$  350(3); 350  $-\text{EtCO}_2\text{H}$  276(30); 276  $-\text{H}_2\text{O}$  258(25); 276  $-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$  234(53); 234  $-\text{H}_2\text{O}$  216(71);  $\text{EtCO}^+$  57(100);  $\text{MeCO}^+$  43(95).

10 mg 11 in 1 ml MeOH versetzte man mit 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure. Nach 15 min wurde neutralisiert und ausgeethert. Nach DC ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Petrol 2:1) erhielt man 2 mg 13, farbloses Öl, MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  424.173(10%) (ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_9$  424.173);  $-\text{EtCO}_2\text{H}$  350(2);  $\text{EtCO}^+$  57(100);  $\text{MeCO}^+$  43(82).

15 mg 11 in 0.5 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  erwärmte man 2 hr auf 70°. Nach DC ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Petrol 3:1) erhielt man 8 mg 14 und 3 mg 15. 14: farbloses Öl, IR: Lacton 1775; OAc 1750, 1250  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  410(2%)  $-\text{H}_2\text{O}$ ,  $-\text{AcOH}$  332(5); 332  $-\text{O}=\text{C}=\text{CHMe}$  276(15); 332  $-\text{EtCO}_2\text{H}$  258(11); 258  $-\text{CO}$  230 (55);  $\text{EtCO}^+$  57(71);  $\text{MeCO}^+$  43(100). 15: farbloses Öl, IR: OH 3580; Lacton 1770;  $\text{CO}_2\text{R}$  1750  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  434.158(0.5%) (ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_9$  432.158);  $-\text{AcOH}$  374(0.5); 374  $-\text{EtCO}_2\text{H}$  318(14); 318  $-\text{Keten}$  276(46); 276  $-\text{H}_2\text{O}$  258(42);  $\text{EtCO}^+$  57(100);  $\text{MeCO}^+$  43(92).

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{-45.3} \quad \frac{578}{-48.8} \quad \frac{546}{-60.2} \quad \frac{436 \text{ nm}}{-169.3} \quad (c = 0.6).$$

8 mg 14 in 0.5 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  versetzte man mit 10 mg 4-Pyrrolidinopyridin. Nach 12 hr wurde wie üblich aufgearbeitet und durch DC ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Petrol 2:1) gereinigt. Man erhielt 3 mg 15, identisch mit dem direkt erhaltenen Acetat.

8 $\beta$ -Propionyloxy-10 $\beta$ -hydroxyl-1-O-methylhirsutinolid-13-O-acetat (12). Farbloses Öl, IR: OH 3580; Lacton 1775;  $\text{CO}_2\text{R}$  1740  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$   $m/e$  424 (0.1%);  $-\text{EtCO}_2\text{H}$ ,  $-\text{MeOH}$ ,  $-\text{Keten}$  276.100 (7) (ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$  276.110); 276  $-\text{AcOH}$  216(8);  $\text{EtCO}^+$  57(100);  $\text{MeCO}^+$  43(88).

Anerkennung—Herrn Dr. R. M. King, Smithsonian Institute Washington, danken wir für das Pflanzenmaterial, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie für die finanzielle Förderung.

#### LITERATUR

1. Bohlmann, F., Brindöpke, G. und Rastogi, R. C. (1978) *Phytochemistry* 17, 475.
2. Steglich, W. und Höfle, G. (1965) *Angew. Chem.* 81, 1001.