

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 enolactones of the hirsutinolide type and a new hydroxyzaluzanine. The structures were elucidated by intensive ¹H 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 ¹H-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. ¹H-NMR-Daten von **7** (270 MHz, CDCl₃, 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	ddd 3.04	13'-H	d 5.64
6β-H	dd 4.00	14-H	d 5.39
7α-H	ddd 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. ¹H-NMR-Daten von **8–15** und **17** (270 MHz, CDCl₃)

	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	{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 2.87	dd 2.93	dd 3.02
S-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	{m 2.7–2.3	dd 2.55	dd 2.64	dd 2.72	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	{s 5.02	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 1.66	s 1.64	s 1.65
15-H	s 1.25	s 1.24	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.

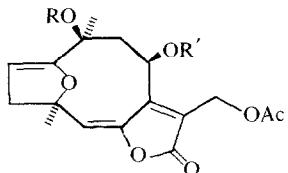
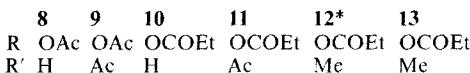
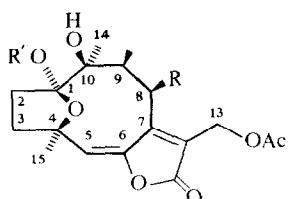
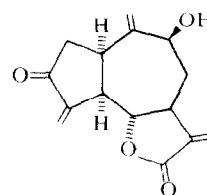
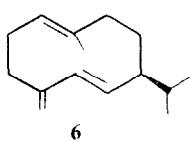
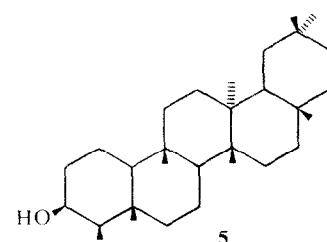
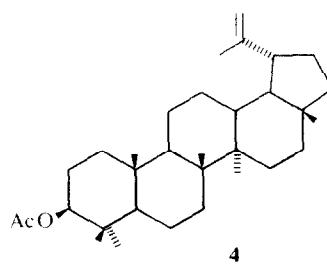
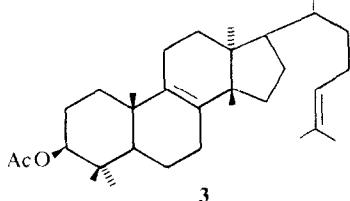
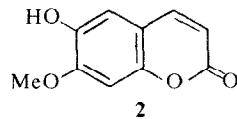
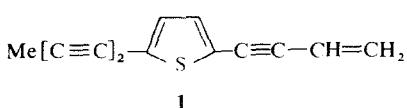
J(Hz): 9α,9β = 1.5; 13,13' = 13; 2',3'(COEt) = 7.5; 8α,9α = 1–3; 8α,8β = 8; bei **14**: 2,3 = 2; 2,3' = 3; 3,3' = 16; 8α,9α = 1; 8α,9β = 8; 9α,9β = 15; bei **15** und **17**: 2,3 = 3; 2,3' = 2; 3,3' = 16; 8α,9α = 2.5; 8α,9β = 5; 9α,9β = 15.

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 Drciding-Modell zu erkennen ist, β -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. Methanolysen 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 β -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



* Epimer an C-1 (s. Bohlmann, F., Zdroj, 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 dungen wahrscheinlich für *Vernonia*-Arten charakteristisch sind. Jedoch scheinen diese Verbindungen nur in einigen Arten vorzukommen. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob die grosse Gattung evtl. unterteilt werden sollte.

EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9, Cl₄; ¹H-NMR: Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlass; optische Rotation: Perkin-Elmer Polarimeter, CHCl₃. 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 Blattextrakte zunächst durch Digerieren mit Methanol von langkettingen, 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** (Et₂O/Petrol 1:1), 30 mg **11** (Et₂O), 9 mg **9** (Et₂O), 5 mg **10** (Et₂O), 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** (Et₂O).

9 β -Hydroxy-dehydroaluzanin C (**7**). Farbloses, nicht völlig rein erhaltenes Öl, IR: OH 3600; Lacton 1785; $\text{C}=\text{O}$ 1735 cm⁻¹. MS: M⁺ m/e 260.105 (4%) (ber. für C₁₅H₁₆O₄ 260.105); -H₂O 242(4); -CHO 231(18); C₃H₇ 43(100).

8 β -Acetoxy-10 β -hydroxyhirsutinolid-13-O-acetat (**8**). Farbloses Öl, IR: OH 3560; Lacton, OAc 1770 cm⁻¹. MS: M⁺ m/e 396.142(5%) (ber. für C₁₉H₂₄O₉ 396.142); -Me 381(2); -OH 389(2); -AcOH 336(4); 336 -AcOH 276 (28); 276 -H₂O 258 (14); 188 (100).

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

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 (Et₂O/Petrol 2:1) und erhielt 7 mg **17**, farbloses Öl, IR: Lacton 1773; OAc 1740 cm⁻¹. MS: M⁺ m/e 420 (0.2%); -Me, 2 × AcOH, O=C=CH₂ 243.068(8) (ber. für C₁₄H₁₁O₄ 243.068); MeCO⁺ 43(100).

8 β -Acetoxy-10 β -hydroxyhirsutinolid-1,13-O-diacetat (**9**). Farbloses Öl, IR: OH 3580; Lacton 1778; OAc 1750 cm⁻¹. MS: 438.153 (7%) (ber. für C₂₁H₂₆O₁₀ 438.153); -H₂O 420(8); -AcOH 378(6); 378 -Me 363(3); 378 -AcOH, H₂C=C=O 276(37); 276 -H₂C=C=O 234(48); MeCO⁺ 43(100).

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

20 mg **9** erwärmte man in 0.5 ml Acetanhydrid 4 hr auf 60°. Nach DC (Et₂O/Petrol) erhielt man 6 mg **17** und 6 mg **16**, farbloses Öl, IR: OH 3560; Lacton, OAc 1760 cm⁻¹. MS: M⁺ m/e 378 (0.1%); -AcOH 318.110(2) (ber. für C₁₇H₁₈O₆ 318.110); 318 -AcOH 258(4); MeCO⁺ 43(100).

8 β -Propionyloxy-10 β -hydroxy-hirsutinolid-13-O-acetat (**10**). Farbloses Öl, IR: OH 3550; Lacton 1775; CO₂R 1750 cm⁻¹. MS: M⁺ m/e 410.158(2%) (ber. für C₂₀H₂₆O₉ 410.158); -AcOH 350(1); 350 -EtCO₂H 276(10); 276 -C₂H₂O 234(45); 234 -H₂O 216(48); EtCO⁺ 57(100); MeCO⁺ 43(95).

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

8 β -Propionyloxy-10 β -hydroxy-hirsutinolid-1,13-O-diacetat (**11**). Farbloses Öl, IR: OH 3580; Lacton 1790; OAc 1760, 1250 cm⁻¹. MS: M⁺ m/e 452.168(8%) (ber. für C₂₂H₂₈O₁₀ 452.168); -AcOH 392(1); 392 -Keten 350(3); 350 -EtCO₂H 276(30); 276 -H₂O 258(25); 276 -C₂H₂O 234(53); 234 -H₂O 216(71); EtCO⁺ 57(100); MeCO⁺ 43(95).

10 mg **11** in 1 ml MeOH versetzte man mit 5 mg p-Toluolsulfosäure. Nach 15 min wurde neutralisiert und ausgeetherert. Nach DC (Et₂O/Petrol 2:1) erhielt man 2 mg **13**, farbloses Öl, MS: M⁺ m/e 424.173(10%) (ber. für C₂₁H₂₈O₉ 424.173); -EtCO₂H 350(2); EtCO⁺ 57(100); MeCO⁺ 43(82).

15 mg **11** in 0.5 ml Ac₂O erwärme man 2 hr auf 70°. Nach DC (Et₂O/Petrol 3:1) erhielt man 8 mg **14** und 3 mg **15**. **14**: farbloses Öl, IR: Lacton 1775; OAc 1750, 1250 cm⁻¹. MS: M⁺ m/e 410(2%) -H₂O, -AcOH 332(5); 332 -O=C=CHMe 276(15); 332 -EtCO₂H 258(11); 258 -CO 230 (55); EtCO⁺ 57(71); MeCO⁺ 43(100). **15**: farbloses Öl, IR: OH 3580; Lacton 1770; CO₂R 1750 cm⁻¹. MS: M⁺ m/e 434.158(0.5%) (ber. für C₂₂H₂₆O₉ 432.158); -AcOH 374(0.5); 374 -EtCO₂H 318(14); 318 -Keten 276(46); 276 -H₂O 258(42); EtCO⁺ 57(100); MeCO⁺ 43(92).

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

8 mg **14** in 0.5 ml Ac₂O versetzte man mit 10 mg 4-Pyrrolidinopyridin. Nach 12 hr wurde wie üblich aufgearbeitet und durch DC (Et₂O/Petrol 2:1) gereinigt. Man erhielt 3 mg **15**, identisch mit dem direkt erhaltenen Acetat.

8 β -Propionyloxy-10 β -hydroxyl-1-O-methyl-hirsutinolid-13-O-acetat (**12**). Farbloses Öl, IR: OH 3580; Lacton 1775; CO₂R 1740 cm⁻¹. MS: M⁺ m/e 424 (0.1%); -EtCO₂H, -MeOH, -Keten 276.100 (7) (ber. für C₁₅H₁₆O₅ 276.110); 276 -AcOH 216(8); EtCO⁺ 57(100); 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

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