

# ZWEI NEUE GUAJANOLIDE SOWIE WEITERE LONGIPINENESTER AUS STEVIA-ARTEN\*

FERDINAND BOHLMANN†, LAKSHMI N. DUTTA†, WOLFGANG DORNER†, ROBERT M. KING‡ und HAROLD ROBINSON‡

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

‡Smithsonian Institute, Washington, D.C., U.S.A.

(Eingegangen am 6 September 1978)

**Key Word Index**—*Stevia setifera*; *S. boliviensis*; *S. mandonii*; Compositae; new guaianolides; sesquiterpene lactones; new euparine derivatives; new longipinene derivatives.

Die oberirdischen Teile der in Bolivien heimischen *Stevia setifera* Rusby enthalten neben Germacren D (1), Kaurensäure (4), Lupeol (19) und *p*-Hydroxyacetophenon das Hydroxyeuparin 10 und drei Sesquiterpenlactone, bei denen es sich neben Ligustrin (5) [1] um den Ester 6 und 11 $\beta$ ,13-Dihydroligustrin (7) handelt, wie aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Daten zu entnehmen ist (s. Tabelle 1). Zur Sicherung der Konfiguration von 6 haben wir die Verbindung mit methanolischer Kalilauge in 8 übergeführt. Alle Daten sind am besten vereinbar mit der angegebenen Konfiguration. Die Ringverknüpfung folgt aus den beobachteten Kopplungskonstanten für 1- und 5-H, während die  $\beta$ -Stellung des Esterrestes aus den Kopplungen für 9-H und 7-H zu entnehmen ist. Die Addition des Protons bei der Bildung von 8 erfolgt praktisch nur von der  $\beta$ -Seite, wie aus der Kopplung 7 $\alpha$ , 11 $\beta$  zu erkennen ist. 6 ist isomer mit Petiolardin [2] und unterscheidet sich von diesem nur durch die Lage der 10,14-Doppelbindung. 7 ist offenbar identisch mit dem bereits aus Lugustrin dargestellten Dihydro-Derivat [1]. Es ist jedoch u. W. nicht als Naturstoff beschrieben worden.

Die Wurzeln ergeben keine definierten Verbindungen, während die von *Stevia boliviensis* Sch. Bip. neben 2, 3 und 21 die Longipinen-Derivate 11-14 liefern. Daneben isoliert man drei weitere Derivate, denen auf Grund der spektroskopischen Daten (s. Tabelle 2) die Strukturen 15, 16 und 17 zukommen dürften. Obwohl die relative Stellung der Esterreste nicht völlig gesichert werden konnte, dürfte sie in Analogie zu den Überlegungen bei den bereits früher isolierten Estern [3] weitgehend sicher sein. Die oberirdischen Teile enthalten 1-3, 16, 17 und 9. Auch die Wurzeln von *Stevia mandonii* Sch. Bip. ex B. L. Robinson enthalten 1, 3, 13, 14 und 15, während die oberirdischen Teile 3, 19 und 20 liefern.

Die grosse Gattung *Stevia* ist anatomisch sehr einheitlich. Die Arten besitzen die Chromosomenzahl  $x = 11$  und 12 [4, 7]. Drei Hauptgruppen werden in den meisten Abhandlungen angegeben [8], Podocephalae, Corymbosae und Fruticosae. Diese Einteilung wird durch cytologische Untersuchungen gestützt [7]. Arten aus allen drei Gruppen enthalten  $\alpha$ -Longipinen-Derivate. *S. ovata* Willd. und *S. purpurea* Pers. dagegen Bisabolene-Derivate, die als Vorstufen der Longipinen angesehen werden können [3]. Jedoch sind aus *S. paniculata* Lag.

\*182. Mitt. in der Serie "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 181. Mitt. Bohlmann, F. und Zdro, C. (1979) *Phytochemistry* 18, 641.

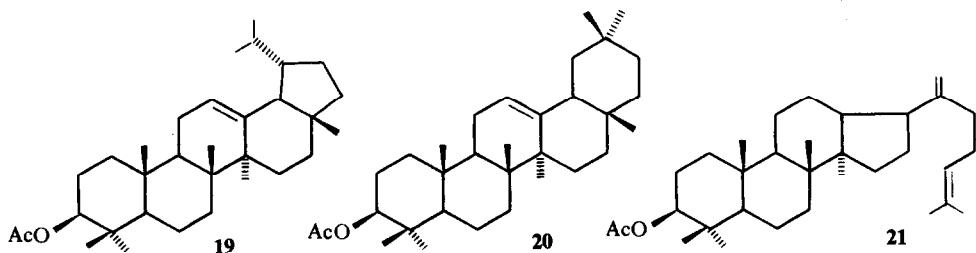
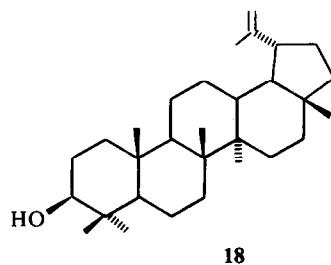
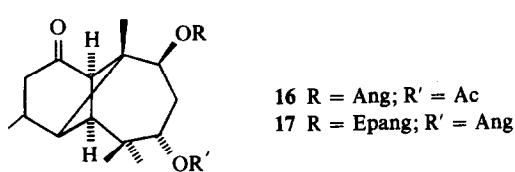
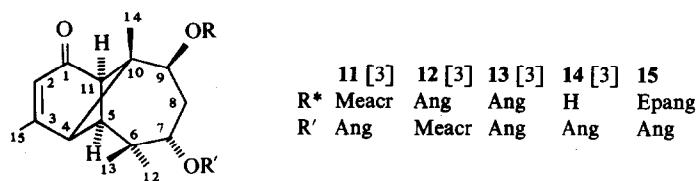
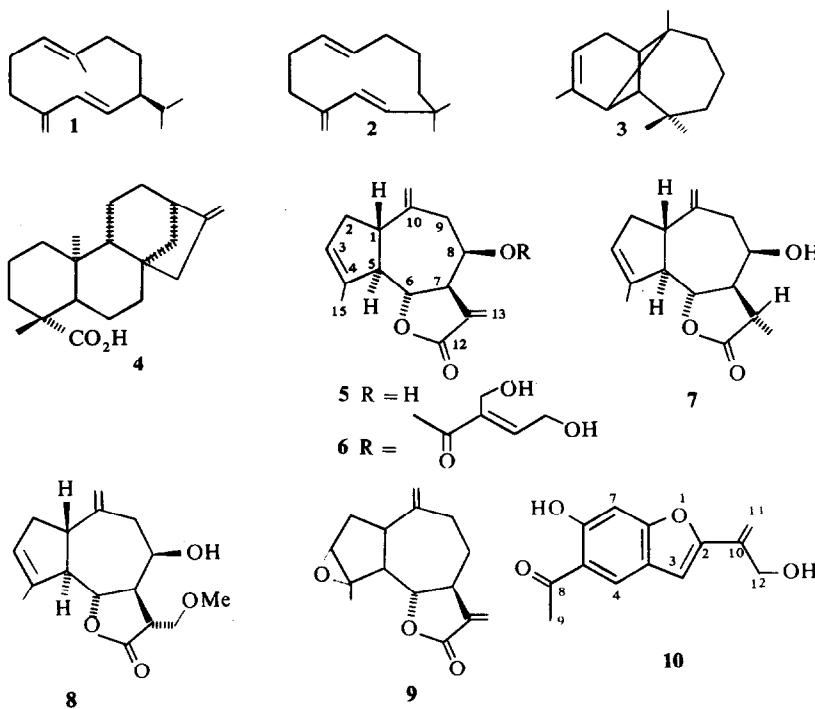
Tabelle 1.  $^1\text{H}$ -NMR-Daten von 6-8 (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS als innerer Standard)

|               | 6   | 7                   | 8                   |
|---------------|---|---------------------|---------------------|
| 1 $\beta$ -H  | <i>m</i> 3.18                                   | <i>ddd(br)</i> 3.17 | <i>ddd(br)</i> 3.14 |
| 2 $\alpha$ -H | <i>m</i> 2.47                                   | <i>m</i> 2.3-2.5    | <i>ddd</i> 1.94     |
| 2 $\beta$ -H  |   |                     | <i>m</i> 2.47       |
| 3-H           | <i>s(br)</i> 5.56                               | <i>s(br)</i> 5.53   | <i>s(br)</i> 5.54   |
| 5 $\alpha$ -H | <i>dd(br)</i> 2.84                              | <i>dd(br)</i> 2.78  | <i>dd(br)</i> 2.75  |
| 6 $\beta$ -H  | <i>dd</i> 4.50                                  | <i>dd</i> 4.15      | <i>dd</i> 4.09      |
| 7 $\alpha$ -H | <i>m</i> 3.18                                   | <i>m</i> 2.57       | <i>ddd</i> 2.50     |
| 8 $\alpha$ -H | <i>ddd</i> 5.64                                 | <i>m</i> 4.09       | <i>m</i> 4.01       |
| 9 $\alpha$ -H | <i>d</i> 2.58                                   | <i>dd</i> 2.47      | <i>dd</i> 2.43      |
| 9 $\beta$ -H  |   | <i>dd</i> 2.58      | <i>d</i> 2.63       |
| 11 $\beta$ -H | —   | <i>dt</i> 3.04      | <i>dq</i> 2.84      |
| 13-H          | <i>d</i> 6.26                                   | <i>d</i> 3.72       |                     |
| 13'-H         | <i>d</i> 5.54                                   |                     | <i>d</i> 1.25       |
| 14-H          | <i>s(br)</i> 5.01                               | <i>s(br)</i> 5.05   | <i>s(br)</i> 5.07   |
| 14'-H         | <i>s(br)</i> 4.88                               | <i>s(br)</i> 4.95   | <i>s(br)</i> 4.96   |
| 15-H          | <i>s(br)</i> 1.87                               | <i>s(br)</i> 1.84   | <i>s(br)</i> 1.84   |
| OCOR          | <i>t</i> 6.83<br><i>d</i> 4.38<br><i>s</i> 4.31 | —<br>—<br>—         | —<br>—<br>—         |
| OMe           |   | <i>s</i> 3.39       |                     |

*J*(Hz): 1 $\beta$ ,2 $\alpha$  = 10; 1 $\beta$ ,2 $\beta$  = 7; 1 $\beta$ ,5 $\alpha$  = 9; 2 $\alpha$ ,2 $\beta$  = 13; 2 $\alpha$ ,3 = 3; 5 $\alpha$ ,6 $\beta$  = 10; 6 $\beta$ ,7 $\alpha$  = 10; 7 $\alpha$ ,8 $\alpha$  = 3; 7 $\alpha$ ,13 = 3.5; 7 $\alpha$ ,13' = 3.2; 8 $\alpha$ ,9 $\alpha$  = 3; 8 $\alpha$ ,9 $\beta$  = 5; 9 $\alpha$ ,9 $\beta$  = 13.5; bei 7: 7,11 = 12.5; 11,13 = 7.5; bei 8: 7,11 = 12; 11,13 = 4.

und *S. rebaudiana* (Bertoni) Hemsl. bisher nur Kaurensäure-Derivate isoliert worden [5], während bei *S. serrata* Cav. über ein Guajanolid [9] und bei *S. rhombifolia* (= *S. ovata*) über ein Pseudo-Gaujanolid berichtet wird [6], die wir jedoch nicht gefunden haben.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob die Inhaltsstoffe klarere Abgrenzungen aufzeigen. Bisher sind nur die stark oxidierten Longipine als charakteristisch anzusehen. Die beschriebene Isolierung aus *Palafoxia* [10] ist zu revidieren, da eine Nachbestimmung der Achänen gezeigt hat, daß es sich um eine *Stevia*-Art handelt, so daß phylogenetische Schlüssefolgerungen über die Stellung der Gattung *Palafoxia* nicht möglich sind.



\*Meacr = 2-Methylacryl; Ang = Angeloyl; Epang = 2,3- Epoxy-2-methylbutyryl.

Tabelle 2.  $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 15–17 (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

|               | 15                                  | 16                                  | 17                                  |
|---------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 2 $\alpha$ -H | $s(br)$ 5.80                        | $m$ 2.20                            | $m$ 2.20                            |
| 2 $\beta$ -H  |                                     | $dd$ 2.58                           | $dd$ 2.58                           |
| 4-H           | $d(br)$ 2.65                        | $m$ 2.20                            | $m$ 2.20                            |
| 5-H           | $s$ 2.32                            |                                     |                                     |
| 7 $\beta$ -H  | $dd$ 5.13                           | $dd$ 4.88                           | $dd$ 5.04                           |
| 9 $\alpha$ -H | $dd$ 5.12                           | $dd$ 5.05                           | $dd$ 5.14                           |
| 11-H          | $d$ 3.11                            | $d$ 3.06                            | $d$ 3.02                            |
| 12-14-H       | $s$ 1.07<br>$s$ 0.99<br>$s$ 0.89    | $s$ 1.03<br>$s$ 0.95<br>$s$ 0.89    | $s$ 1.04<br>$s$ 0.93<br>$s$ 0.89    |
| 15-H          | $d$ 2.05                            | $d$ 1.12                            | $d$ 1.12                            |
| 7-OCOR        | $qq$ 6.12<br>$dq$ 2.01<br>$dq$ 1.98 | $s$ 2.17                            | $qq$ 6.12<br>$dq$ 2.03<br>$dq$ 1.99 |
| 9-OCOR        | $q$ 3.03<br>$d$ 1.31<br>$s$ 1.53    | $qq$ 6.05<br>$dq$ 1.98<br>$dq$ 1.88 | $q$ 3.04<br>$d$ 1.32<br>$s$ 1.53    |

$J(\text{Hz})$ : 1,2 $\beta$  = 8.5; 2 $\alpha$ ,2 $\beta$  = 18; 3,15 = 7; 7 $\beta$ ,8 $\alpha$  = 7 $\beta$ ,8 $\beta$  = 3; 8 $\alpha$ ,9 $\alpha$  = 2; 8 $\beta$ ,9 $\alpha$  = 11; bei 15: 2,15 = 1.5; 4,11 = 6; OAng: 3',4' = 7; 3',5' = 4',5' = 1.5; Epoxyang: 3',4' = 5.5.

## EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9,  $\text{CHCl}_3$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß; optische Rotation; Perkin-Elmer-Polarimeter. Die lufttrocken zerkleinerten Pflanzenteile (in Bolivien gesammelt) 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). Bereits bekannte Substanzen identifizierte man durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit denen von authentischem Material.

Stevia *setifera* (Herbar Nr. RMK 7579). 58 g Wurzeln ergaben keine definierten Verbindungen, während 180 g oberirdische Teile 45 mg 1, 40 mg 4, 10 mg 18, 2 mg *p*-Hydroxyacetophenon, 1 mg 10 (Ether/Petrol 3:1), 15 mg 7 (Ether), 386 mg 5 und 45 mg 6 (Ether) lieferten.

Stevia *boliviensis* (Herbar Nr. RMK 7662). 90 g Wurzeln lieferten 6 mg 2, 11 mg 3, 32 mg 21, 7 mg 11, 5 mg 12, 12 mg 13, 2 mg 14, 14 mg 15, (Ether/Petrol 1:1), 17 mg 16 (Ether/Petrol 1:1), und 13 mg 17 (Ether/Petrol 1:1), während 300 g oberirdische Teile 7 mg 1, 2 mg 2, 7 mg 3, 35 mg 9, 4 mg 16 und 4 mg 17 ergaben.

Stevia *mandonii* (Herbar Nr. RMK 7537). 21 g Wurzeln lieferten 2 mg 1, 1 mg 3, 4 mg 13, 2 mg 15 und 4 mg 14, während 36 g oberirdische Teile 5 mg 3, 5 mg 19 und 5 mg 20 ergaben.

*Ligustrin-[4',5'-dihydroxytiglat]* (6). Zähles, farbloses Öl, IR: OH 3420; Methylenlacton 1760; C=C  $\text{CO}_2\text{R}$  1710, 1640  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $M^+$   $m/e$  360.157 (1%) (ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$  360.157);  $-H_2O$  342 (3);  $-RCO_2H$  228 (38);  $C_3H_7^+$  43 (100).

$$[\alpha]_D^{24} = \frac{589}{+4.9} \frac{578}{+17.6} \frac{546}{+22.1} \frac{436 \text{ nm}}{+38.2} (c = 0.66).$$

15 mg 6 in 2 ml MeOH rührte man 10 min mit 0.5 ml 2 N KOH bei RT. Nach Ansäuern nahm man in Ether auf und reinigte durch DC (Ether) und erhielt 8 mg 8, farbloses Öl, NMR s. Tabelle 1, MS:  $M^+$   $m/e$  278 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$ ) (37%);  $-H_2O$  260 (27);  $-MeOH$  246 (12);  $C_4H_5^+$  57 (100).

11 $\beta$ ,13-Dihydroligustrin (7). Farblose Kristalle aus Ether/Petrol, Schmp. 164° (Lit. [1] 163–64°). IR: OH 3600;  $\gamma$ -Lacton 1780  $\text{cm}^{-1}$ . MS  $M^+$   $m/e$  248.141 (8%) (ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$  248.141);  $-H_2O$  230 (14); 230  $-Me$  215 (10);  $C_3H_7^+$  43 (100).

$$[\alpha]_D^{24} = \frac{589}{+49.2} \frac{578}{+58.5} \frac{546}{+67.1} \frac{431 \text{ nm}}{+119.3} (c = 0.52).$$

12-Hydroxyeuparin (10). Farbloses Öl, IR: OH 3600;  $\text{PhCO}$  1625  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $M^+$   $m/e$  232.074 (42%) (ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$  232.074);  $-Me$  217 (100);  $-OH$  215 (15).  $^1\text{H-NMR}$ : OH (brückengebunden)  $s$  12.09; COMe  $s$  2.64; 2-H  $s$  7.00; 4-H  $s$  7.78; 7-H  $s$  6.67; 11-H  $s(br)$  5.96 und 5.56; 12-H  $s$  (br) 4.49.

7 $\alpha$ -Angelyloxy-9 $\beta$ -[2',3'-epoxy-2'-methylbutyloxy]-1-oxo- $\alpha$ -longipinen (15). Farbloses Öl, IR:  $\text{CO}_2\text{R}$  1735; C=C  $\text{CO}_2\text{R}$  1720, 1650; C=C CO 1680, 1620  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $M^+$   $m/e$  430.236 (ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$  432.251).

7 $\alpha$ -Angelyloxy-9 $\beta$ -[2',3'-epoxy-2'-methylbutyloxy]-2,3-dihydro-1-oxo- $\alpha$ -longipinen (17). Farbloses Öl, IR:  $\text{CO}_2\text{R}$  1735; C=C  $\text{CO}_2\text{R}$  1720, 1650  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $M^+$   $m/e$  432.251 (ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$  432.251).

7 $\alpha$ -Acetoxy-9 $\beta$ -angelyloxy-2,3-dihydro-1-oxo- $\alpha$ -longipinen (16). Farbloses Öl, IR: OAc 1750; C=C  $\text{CO}_2\text{R}$ , C=O 1720, 1650  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $M^+$   $m/e$  376.225 (2%) (ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$  376.225);  $-AcOH$  316 (7);  $-C_4H_7\text{CO}_2\text{H}$  276 (3); 276  $-AcOH$  216 (55);  $C_4H_7\text{CO}^+$  83 (100);  $MeCO^+$  43 (25).

*Anerkennung*—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die finanzielle Unterstützung.

## LITERATUR

1. Romo, J., Rios, T. und Quijano, L. (1968) *Tetrahedron* **24**, 6087.
2. Bohlmann, F., Jakupovic, J. und Lonitz, M. (1977) *Chem. Ber.* **110**, 301.
3. Bohlmann, F., Zdero, C. und Schöneweiss, S. (1976) *Chem. Ber.* **109**, 3366; Bohlmann, F., Suwita, A., Natu, A., Czerson, H. und Suwita, Ant. (1977) *ibid.* **110**, 3572.
4. Robinson, H. und King, R. M. (1977) in *The Biology and Chemistry of the Compositae* (Heywood, V. H., Harborne, J. B. und Turner, B. L., eds.) Vol. 1, p. 437. Academic Press, London.
5. Fujita, S., Taka, K. und Fujita, Y. (1977) *Yakugaku Zasshi* 692 (dort weitere Lit.).
6. Salmon, M., Ortega, A. und Diaz, E. (1975) *Rev. Latinoam. Quim.* **6**, 45 (dort weitere Lit.).
7. King, R. M., Kyhos, D. W., Powell, A. M., Raven, P. H. und Robinson, H. (1976) *Ann. Mo Bot. Garden* **63**, 862.
8. Robinson, B. L. (1930) *Contr. Gray Herb. Harv. Univ.* **90**, 90.
9. Rois, T., Romo de Vivar, A. und Romo, J. (1967) *Tetrahedron* **23**, 4265.
10. Bohlmann, F. und Zdero, C. (1975) *Chem. Ber.* **108**, 3543.