

## WEITERE ISOCEDREN-DERIVATE AUS *TRIXIS PARADOXA*\*

FERDINAND BOHLMANN†, CHRISTA ZDERO†, ROBERT M. KING‡ und HAROLD ROBINSON‡

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

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

(Eingegangen am 17 November 1978)

**Key Word Index**—*Trixis paradoxa*; *Dinoseris salicifolia*; Compositae; Mutisieae; new isocedrene derivatives; new sesquiterpene lactones.

**Abstract**—The investigation of two further species from the tribe Mutisieae afforded in addition to known compounds three new sesquiterpene lactones and two further sesquiterpene esters, all closely related to compounds isolated before from other *Trixis* species. The isolation of these new substances from *Trixis* further establishes the chemotaxonomic situation in the subtribe Nassauviinae. From the *Dinoseris* species, among others, 1 $\beta$ -hydroxyalantolactone was isolated, indicating a relationship to the subtribe Gochnatiinae.

Kürzlich haben wir über die Isolierung neuartiger Sesquiterpenlactone aus *Trixis*-Arten (Tribus Mutisieae, Subtribus Nassauviinae) berichtet [1]. Die Untersuchungen weiterer Vertreter aus dem gleichen Subtribus haben gezeigt, dass Sesquiterpene mit diesem neuen Kohlenstoffgerüst offenbar für die Subtribus charakteristisch sind. Wir haben jetzt eine weitere *Trixis*-Art sowie erstmalig eine *Dinoseris*-Art untersucht. Während erstere weitere Vertreter des neuen Sesquiterpen-Typs liefert (9-13), isoliert man aus der zweiten keine neuen Verbindungen, jedoch ist das Vorkommen von 3, 4 und 15 evtl. chemotaxonomisch von Bedeutung.

### ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die oberirdischen Teile von *Trixis paradoxa* Cass. ergeben neben Germacren D (1), Polyisopren und 14 die bereits aus *Trixis inula* und *T. Wrightii* isolierten neuartigen Sesquiterpenlactone 7 und 8. Weiterhin erhält man drei weitere, sehr schwer trennbare Lactone des gleichen Typs. Eingehende spektroskopische Untersuchungen führen zu den Konstitutionen 9-11. (s. Tabelle 1). Der Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 11 und denen von ähnlichen, bereits früher isolierten Lactonen zeigt, dass die OH-Gruppe 9 $\alpha$ -ständig angeordnet sein muss. Lage und Kopplung des betreffenden Signals entsprechen völlig denen der bekannten Verbindungen mit 9 $\alpha$ -OH-Gruppen. Die Natur des Esterrestes an C-14 erkennt man ebenfalls aus den NMR-Daten. Die 2'-H geben zwei Dubletts, deren Lage der anderen Ester dieses Typs entspricht. Auch im Massenspektrum beobachtet man entsprechende Fragmente, die auf das Vorhandensein eines derartigen Esters hindeuten. Die Konstitution von 10 folgt ebenfalls klar aus den spektroskopischen Daten. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten entsprechen weitgehend denen von 11, jedoch fehlt beim Signal für 1 $\beta$ -H die durch W-Kopplung mit

3 $\beta$ -H auftretende zusätzliche Aufspaltung. Entsprechend erscheint für das 3 $\alpha$ -H ein tiefliegendes neues Signal als dd bei 4.97 ( $J = 2.5$ ) und beim Signal für 4-H fehlt eine Kopplung. Auch die geringfügige Tieffeldverschiebung der Signale für 1 $\beta$ - und 15-H sprechen für die 3 $\beta$ -Stellung des Esterrestes.

Auch das NMR-Spektrum von 9 ähnelt sehr dem von 11. Jedoch fehlt im Spektrum von 9 das Methylsingulett für 13-H. An seine Stelle treten zwei Dubletts bei 4.74 und 4.61 ( $J = 10.5$ ), deren Lage für eine Methylengruppe, die eine Estergruppe trägt, spricht. Entsprechend wird das Signal für 9 $\beta$ -H etwas zu tieferen Feldern verschoben, offensichtlich bedingt durch den Deshieldingeffekt des Esterrestes, bei dem es sich nach den NMR-Daten nur um einen 2-Methylbuttersäurerest handeln kann. Die in der Tabelle angegebenen Zuordnungen wurden durch systematische Doppelresonanz-Experimente hier und bei den übrigen Verbindungen überprüft, so dass Änderungen der Stereochemie auszuschliessen sind.

Die Wurzeln ergeben neben 2, 7 und 8 zwei weitere Sesquiterpene, denen offensichtlich die Konstitutionen 12 und 13 zukommen. Bereits bei der Strukturaufklärung der *Trixis*-Lactone [1] hatten wir ganz ähnliche Verbindungen durch Abbau darstellen können. Entsprechend sind die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (s. Tabelle 1) von 12-13 denen eines Abbauproduktes sehr ähnlich, das jedoch an C-9 eine OH- und an C-14 eine Methoxygruppe trägt. Entsprechend liegt bei 12 und 13, die auch durch mehrfache Dünnschichtchromatographie nicht getrennt werden konnten, das Signal für 14-H bei erheblich tieferen Feldern und die Kopplung  $J_{7,14}$  beträgt nur 3 Hz, was auf eine gegenüber 9-11 veränderte Konformation zurückzuführen sein dürfte. Das Signal für 10-H gelangt dadurch in den Deshielding-Bereich der Carbmethoxy-Gruppe und erscheint als Doppeldoublett bei 2.87. Erst nach Zusatz von Deuteriobenzol werden die Signale für 3- und 4-H klar interpretierbar und die Signale für 4-H und 15-H fallen bei 12 und 13 nicht mehr völlig zusammen. Systematische Doppelresonanz-Experimente erlauben eine eindeutige Zuordnung aller Signale, obwohl einige nicht 1. Ordnung

\* 202. Mitt. von der Serie "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 201. Mitt. Bohlmann, F. und Mahanta, P. (1979) *Phytochemistry* 18, (im Druck). (MS 2037).

Tabelle 1.  $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **9–13** (270 MHz, TMS als innerer Standard,  $\text{CDCl}_3$ )

	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	$\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{D}_5$
$1\alpha$ -H	<i>dd</i> 1.42	<i>dd</i> 1.45	<i>dd</i> 1.37		<i>m</i> 1.85	<i>d(br)</i> 1.73
$1\beta$ -H	<i>ddd</i> 3.05	<i>dd</i> 3.18	<i>ddd</i> 3.07		<i>m</i> 2.09	<i>dd</i> 1.54
2-H	<i>dd(br)</i> 2.38	<i>m</i> 2.40	<i>dd(br)</i> 2.38		<i>dd(br)</i> 2.64	<i>dd(br)</i> 2.56
$3\alpha$ -H	<i>m</i> 1.90	<i>dd</i> 4.97	<i>m</i> 1.87			
$3\beta$ -H	<i>ddd</i> 2.13	—	<i>ddd</i> 2.13		<i>AB</i> <sub>2</sub> <i>m</i> 5.81	<i>dd</i> 5.82
4-H	<i>ddd</i> 4.87	<i>dd</i> 4.88	<i>ddd</i> 4.83			<i>d</i> 5.73 <i>d</i> 5.72
7-H	<i>ddd</i> 2.53	<i>ddd</i> 2.60	<i>ddd</i> 2.54		<i>dd</i> 2.06	<i>m</i> 1.84
$8\alpha$ -H	<i>m</i> 2.2	<i>m</i> 2.2	<i>m</i> 2.2		<i>m</i> 2.09	<i>m</i> 1.8–1.6
$8\beta$ -H	<i>m</i> 1.9	<i>m</i> 1.9	<i>m</i> 1.9		<i>m</i> 1.8	
$9\alpha$ -H	—	—	—		<i>m</i> 1.8	
$9\beta$ -H	<i>ddd</i> 4.48	<i>dd</i> 4.42	<i>ddd</i> 4.41		<i>m</i> 1.44	<i>m</i> 1.27
10-H	<i>m</i> 2.20	<i>m</i> 2.2	<i>m</i> 2.2		<i>dd</i> 2.87	<i>dd</i> 2.91
13-H	<i>s</i> 1.60	<i>d</i> 4.74 <i>d</i> 4.61	<i>s</i> 1.59		<i>s</i> 1.29	<i>s</i> 1.15
14-H	<i>d</i> 5.42	<i>d</i> 5.46	<i>d</i> 5.42		<i>d</i> 6.01	<i>d</i> 6.07
15-H	<i>s</i> 6.47	<i>s</i> 6.53	<i>s</i> 6.43		<i>s</i> 6.09	<i>s</i> 6.02 <i>s</i> 6.00
OAc	<i>s</i> 2.00	<i>s</i> 2.02	<i>s</i> 2.01		—	—
14-OCOR	<i>d</i> 3.00 <i>d</i> 2.95	<i>d</i> 2.97 <i>d</i> 2.86	<i>d</i> 3.01 <i>d</i> 2.94	<i>d(br)</i> 2.22 <i>m</i> 2.1	<i>tq</i> 2.39 <i>m</i> 1.67 <i>m</i> 1.44	<i>m</i> 2.17 <i>m</i> 0.87 <i>m</i> 1.4 <i>m</i> 1.15
	<i>s</i> 1.56 <i>s</i> 1.59	<i>s</i> 1.55	<i>s</i> 1.55 <i>s</i> 1.54		<i>d</i> 0.97 <i>t</i> 0.91 <i>d</i> 1.15	<i>t</i> 0.85 <i>d</i> 1.07
OCOR'	<i>tq</i> 2.53 <i>m</i> 1.67 <i>m</i> 1.45 <i>t</i> 0.93 <i>d</i> 1.16	<i>d(br)</i> 2.29 <i>m</i> 2.20 <i>d</i> 1.01 <i>d</i> 1.00	—	—	—	—
	—	—	—		<i>s</i> 3.67	<i>s</i> 3.46

*J*(Hz):  $1\alpha, 1\beta = 11$ ;  $1\alpha, 2 = 1.5$ ;  $1\beta, 2 = 6$ ;  $1\beta, 3\beta = 1.5$ ;  $2, 3\alpha = 6$ ;  $2, 3\beta = 2$ ;  $2, 4\alpha \sim 1.5$ ;  $7, 8\alpha = 6$ ;  $7, 14 = 9$ ;  $8\alpha, 8\beta = 14$ ;  $8\beta, 9\beta = 4$ ;  $9\beta, \text{OH} = 4$ ;  $9\beta, 10 = 4$ ;  $2'_1, 2'_2 = 14$ . Bei **9**:  $13, 13' = 10.5$ ; bei **10**:  $2, 3\alpha = 3\alpha, 4 = 2.5$ ; bei **12/13**:  $1\beta, 2 = 3.5$ ;  $2, 3 = 5.5$ ;  $3, 4 = 9$ ;  $7, 14 = 3$ ;  $7, 8\alpha = 6$ ;  $9\alpha, 9\beta = 13$ ;  $9\alpha, 10 = 7$ ;  $9\beta, 10 = 9$ .

interpretierbar sind. Die Natur der Esterreste an C-14 folgt aus dem NMR-Spektrum. Somit kommen für die Naturstoffe nur die angegebenen Konstitutionen in Betracht.

Die Wurzeln von *Dinoseris salicifolia* Griseb. (Subtribus *Mutisiiae*) enthalten neben Polyisopren nur das des Entetraenins **3**, das in der Subtribus *Nassauviinae* durch **2** ersetzt wird. Ausserdem isoliert man das kürzlich aus *Inula helenium* isolierte Eudesmanolid **15** [2]. Auch die oberirdischen Teile enthalten **15** sowie in geringerer Konzentration das  $\text{C}_{17}$ -Endiinen **4**.

Die vorliegende Untersuchung zeigt zusammen mit früheren [3], dass die Tribus *Mutisieae* recht komplex ist. Jedoch scheinen die Gattungen der Subtribus *Nassauviinae* chemisch recht einheitlich zu sein. Für die ganze Subtribus sind offenbar vor allem die neuen Isocedren-Derivate als charakteristisch anzusehen. Bei der Subtribus *Mutisiiae* sind dagegen Sesquiterpen-lactone nicht typisch. Diese findet man häufig in der Subtribus *Gochnatiinae*, so dass die Eingruppierung der Gattung *Dinoseris* evtl. überprüft werden sollte.

#### EXPERIMENTELLES

IR: Beckmann IR,  $\text{CCl}_4$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlass; optische Rotation:

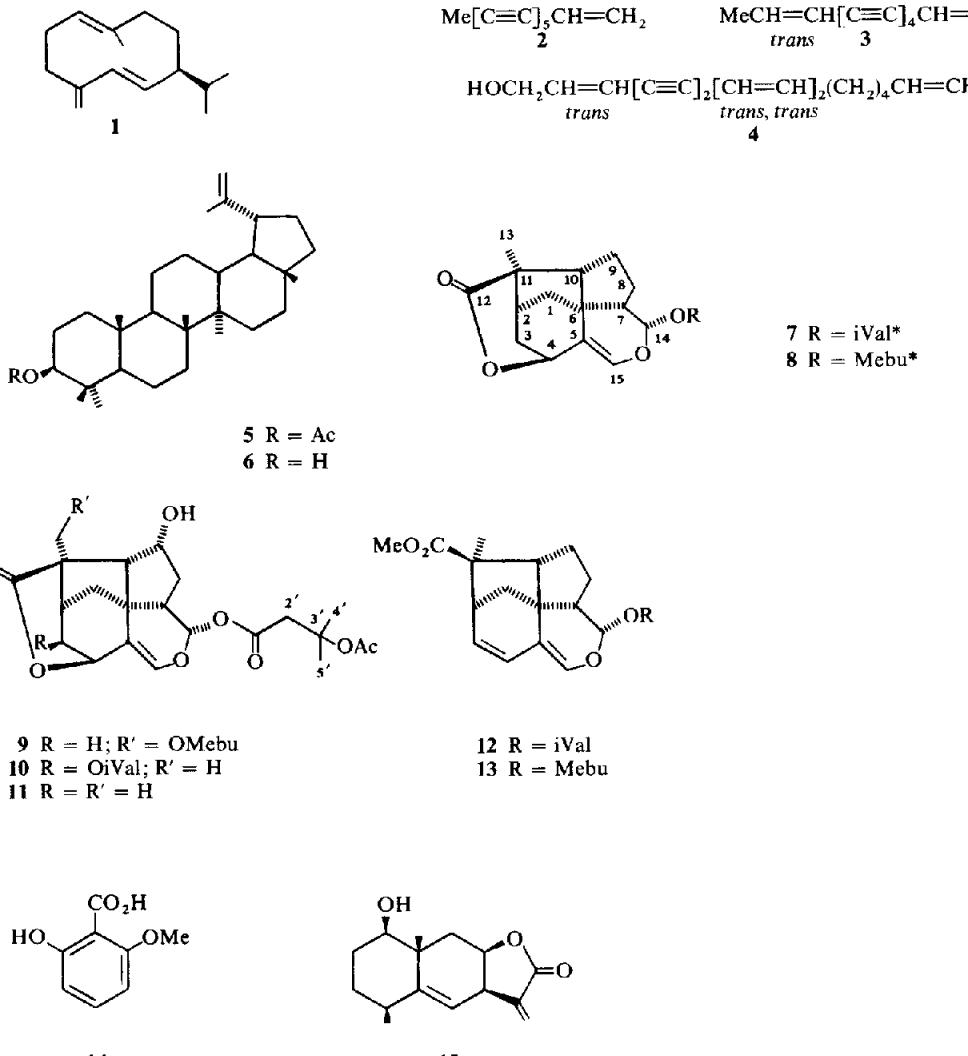
Perkin-Elmer-Polarimeter,  $\text{CHCl}_3$ . Die lufttrockenen zerkleinerten Pflanzenteile (in Bolivien gesammelt) extrahierte man mit Ether/Petrol 1:2 und trennte die erhaltenen Extrakte zunächst grob durch SC (Si gel, Akt. St. II) und weiter durch mehrfache DC (Si gel GF 254). Als Laufmittel dienten Ether/Petrol-Gemische. Bereits bekannte Substanzen identifizierte man durch Vergleich der IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit denen von authentischem Material.

*Trixis paradoxa* Cass. (Herbar Nr. RMK 7588), 160 g Wurzeln ergaben 0.3 mg **2**, 40 mg **7**, 15 mg **8** und 55 mg **12** und **13** (ca 3:1), während 160 g oberirdische Teile 50 mg **1**, 100 mg Polyisopren, 50 mg **5**, 20 mg **6**, 100 mg **7** und **8** (ca 3:1), 20 mg **9** (Ether/Petrol 3:1), 20 mg **10** (Ether/Petrol 3:1), 40 mg **11** (Ether/Petrol 3:1) und 10 mg **14** lieferten.

*Dinoseris salicifolia* Griseb. (Herbar Nr. RMK 7666), 80 mg Wurzeln ergaben 0.1 mg **3**, 500 mg Polyisopren und 2 mg **15**, während 200 g oberirdische Teile 2 mg **4** und 30 mg **15** lieferten.

*9\alpha*-Hydroxy-13-[2-methylbutyryloxy]-trixikingolid-[3'-acetoxyisovalerat] (**9**). Farbloses Öl, IR: OH 3620; Lacton 1755;  $\text{CO}_2\text{R}$  1735;  $\text{C}=\text{C-OR}$  1660  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$  *m/e* 520.223 (0.7%) (ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_{10}$  520.223);  $-\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}_2\text{H}$  418 (1);  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{CO}^+$  143 (19); 143  $\text{AcOH}$  83 (100).

*9\alpha*-Hydroxy-3\beta-isovaleryloxy-trixikingolid-[3'-acetoxyisovalerat] (**10**). Farbloses Öl, IR: OH 3620; Lacton 1755;  $\text{CO}_2\text{R}$  1740;  $\text{C}=\text{C-OH}$  1660  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$  *m/e* 520.223 (0.6%), (ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_{10}$  520.223);  $-\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}_2\text{H}$  418 (2);



$\text{Me}_2\text{C}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{CO}^+$  143 (37);  $\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}^+$  85 (73); 143 —  $\text{AcOH}$  83 (100); 85 —  $\text{CO}$  57 (95); 83 —  $\text{CO}$  55 (68).

$$[\alpha]_{24}^2 = \frac{589}{-15.9} \quad \frac{578}{-16.3} \quad \frac{546}{-18.2} \quad \frac{436 \text{ nm}}{-26.6} \quad (c = 1.26).$$

**2 $\alpha$ -Hydroxy-trixikingolid-[3'-acetoxysovalerat] (11).** Farbloses Öl, IR: OH 3620; Lacton 1760;  $\text{CO}_2\text{R}$  1740;  $\text{C}=\text{C}$ -OR 1665  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$  *m/e* 420.179 (1%) (ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_8$  420.179); —  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  262 (8);  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{CO}^+$  143 (100); 143 —  $\text{AcOH}$  83 (80).

$$[\alpha]_{24}^2 = \frac{589}{+4.7} \quad \frac{578}{+5.1} \quad \frac{546}{+6.2} \quad \frac{436 \text{ nm}}{+15.2} \quad (c = 1.7).$$

**Trixisparadoxin-isovalerat bzw. [2-methylbutyrat] (12 und 13).** Nicht getrenntes, farbloses Öl, IR: Lacton 1760;  $\text{CO}_2\text{R}$  1740;  $[\text{C}=\text{C}]_2$  OR 1655  $\text{cm}^{-1}$ . MS:  $\text{M}^+$  *m/e* 360.194 (27%) (ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$  360.194); —  $\text{CO}_2\text{Me}$  301 (5); —  $\text{O}=\text{C}=\text{C}(\text{Me})\text{Et}$  276 (83); —  $\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}_2$  259 (24);  $\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}^+$  85 (50); 85 —  $\text{CO}$  57 (100).

$$[\alpha]_{24}^2 = \frac{589}{-281.5} \quad \frac{578}{-295.5} \quad \frac{546 \text{ nm}}{-340.9} \quad (c = 5.3).$$

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

#### LITERATUR

- Bohlmann, F. und Zdero, C. (1979) *Chem. Ber.* (im Druck).
- Bohlmann, F., Mahanta, P. K., Jakupovic, J., Rastogi, R. C. und Natu, A. A. (1978) *Phytochemistry* **17**, 1165.
- Bohlmann, F. und Zdero, C. (1978) *Chem. Ber.* (im Druck); Bohlmann, F., Rode, K. M. und Grenz, M. (1967) *Chem. Ber.* **100**, 3201; Bohlmann, F., Zdero, C. und Franke, H. (1973) *Chem. Ber.* **106**, 382; Bohlmann, F. und Grenz, M. (1975) *Chem. Ber.* **108**, 26; Bohlmann, F. und Zdero, C. (1977) *Phytochemistry* **16**, 239; Geissman, T. A. und Griffin, T. S. (1971) *Rev. Latinoam. Quim.* **2**, 81; Garcia, T., Dominguez, X. E. und Romo, J. (1965) *Bol. Inst. Quim. Univ. Nac. Auton. Mex.* **17**, 16; Wells, F., Salmon, M., Padilla, J., Joseph-Nathan, P. und Romo, J., (1965) *Bol. Inst. Quim. Univ. Nac. Auton. Mex.* **17**, 3; Joseph-Nathan, P., Garcia, E. und Mendoza, V. (1977) *Phytochemistry* **16**, 1086; Silva, M., Wiesenfeld, A., Sammes, P. und Tyler, T. (1977) *Phytochemistry* **16**, 379; Fikenscher, L. und Hegenauer, R. (1977) *Planta Med.* **26**.

\* iVal = Isovaleryl; Mebu = 2-Methylbutyryl.