

NEUE SESQUITERPENLACTONE AUS STOKESIA LAEVIS*

FERDINAND BOHLMANN†, CHRISTA ZDEROT, 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 Institution, Washington, DC., U.S.A.

(Eingegangen am 14 November 1978)

Key Word Index—*Stokesia laevis*; Vernonieae; Compositae; new sesquiterpene lactones; new hirsutinolides.

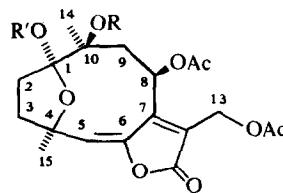
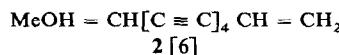
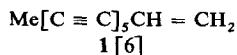
Abstract—The investigation of *Stokesia laevis* afforded in addition to known compounds five new sesquiterpene lactones, four hirsutinolides and one guaianolide. The structures are very similar to those isolated from several *Vernonia* species. Since hirsutinolides have only been previously isolated from this latter genus, these results suggest that *Stokesia* may be closely related to *Vernonia*.

EINLEITUNG

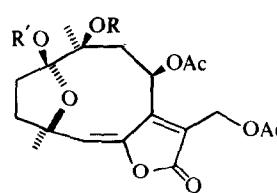
Die im Südosten der Vereinten Staaten einheimische Gattung *Stokesia* gehört zu den Vertretern der Tribus Veronieae, die sich deutlich von anderen unterscheiden. Sie besitzt gut entwickelte Zungenblüten, die zum Zentrum der Köpfe hin in weniger actinomorphe Blüten

* 199. Mitt. in der Serie "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 198. Mitt. Bohlmann, F. und Jakupovic, J. (1979) *Phytochemistry* **18** (im Druck).

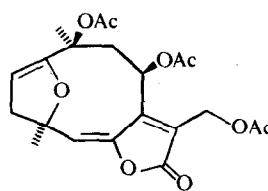
übergehen. Diese Unterschiede haben die Frage nach der Stellung dieser Gattung aufgeworfen, obwohl die anatomische Struktur für die Zugehörigkeit zur Tribus Vernonieae spricht [1]. Wir haben daher *Stokesia laevis* (Hill.) Greene auf ihre Inhaltsstoffe untersucht, aus der bisher nur Vernolinsäure isoliert wurde [2]. Es zeigt sich, daß diese Pflanze sehr ähnliche Substanzen enthält, wie verschiedene Vertreter der Gattung *Vernonia*. Vor allem das Vorkommen der ungewöhnlichen Hirsutinolide deutet auf eine enge Verwandtschaft der beiden Gattungen hin.



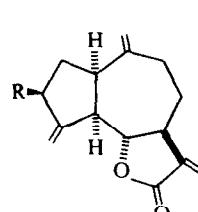
R R'
3 Ac Me
4 Ac H
5 H H [3]



R R'
6 Ac Me
7 Ac H



8



$$\mathbf{10} \text{ R} = \text{OCOCH}_2\text{CHMe}_2$$

Tabelle 1. ^1H -NMR-Daten von 3–8 (270 MHz, TMS als innerer Standard)

| | 3 (C_6D_6 70°) | 4 (C_6D_6 58°) | 5 (C_6D_6 60°) | 6 (C_6D_6 70°) | 7 (C_6D_6 58°) | 8 (CDCl_3) |
|---------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 2-H | | | | | | dd 5.07 |
| 3-H | $\{$ m 2.40 | $\{$ m 2.3–2.1 | $\{$ m 2.2–1.9 | $\{$ m 2.40 | $\{$ m 2.3–2.1 | dd 3.02 |
| 3'-H | s 5.71 | s 5.61 | s 5.67 | s 5.71 | s 5.70 | dd 2.91 |
| 5-H | | | | | | s 6.01 |
| 8 α -H | dd 5.61 | dd 5.59 | d(br) 6.16 | dd 5.62 | dd 5.97 | dd 5.98 |
| 9 α -H | dd 2.20 | m 2.2 | m 2.11 | dd 2.19 | m 2.2 | dd 2.40 |
| 9 β -H | dd 2.58 | dd 2.52 | dd 2.35 | dd 2.83 | d(br) 2.66 | dd 2.70 |
| 13-H | d 5.08 | d 5.03 | d 5.11 | d 5.05 | d 5.05 | d 5.07 |
| 13'-H | d 4.89 | d 4.87 | d 5.04 | d 4.88 | d 4.90 | d 4.85 |
| 14-H | s 1.31 | s 1.16 | s 1.36 | s 1.31 | s 1.52 | s 1.64 |
| 15-H | s 1.24 | s 1.12 | s 1.12 | s 1.24 | s 1.39 | s 1.62 |
| OAc | s 1.74 | s 1.70 | s 1.74 | s 1.73 | s 1.82 | s 2.12 |
| | s 1.73 | s 1.68 | s 1.65 | s 1.73 | s 1.69 | s 2.07 |
| | s 1.68 | s 1.64 | — | s 1.57 | s 1.60 | s 2.02 |
| OMe | s 3.21 | — | — | s 3.28 | — | — |

$J(\text{Hz})$: 8 α , 9 α = 8 α , 9 β = 3.5; 9 α , 9 β = 14; 13, 13' = 13; bei 5: 8 α , 9 β = 7. bei 8: 2, 3 = 3; 2, 3' = 2; 3, 3' = 16.5; 8 α , 9 α = 2.5; 8 α , 9 β = 5; 9 α , 9 β = 15; 13, 13' = 13.5.

DISKUSSION UND ERGEBNISSE

Die oberirdischen Teile enthalten neben Fettsäuretriglyceriden nicht identifizierte Triterpene sowie mehrere Sesquiterpenlactone. Hauptinhaltstoff ist die polarste Substanz, die mit dem aus *Vernonia*-Arten [3] isolierten Lacton 5 identisch ist. Daneben isoliert man zwei Epimerenpaare, die Lactone 3 und 6 bzw. 4 und 7, die sich wiederum nur durch die Methylierung der OH-Gruppen an C-1 unterscheiden. Diese Paare sind auch nach mehrfacher DC nur unvollständig trennbar. Wie bei den bisher isolierten Hirsutinoliden [3, 4] erhält man auch hier nur bei erhöhter Temperatur klar interpretierbare ^1H -NMR-Spektren (s. Tabelle 1). Um zu klären, an welchen Asymmetriezentren sich die beiden Paare unterscheiden, haben wir die Lactone 3, 4, 6 und 7 mit Acetanhydrid erhitzt. In allen Fällen erhält man das Lacton 8. Dadurch ist sichergestellt, daß die Paare nur an C-1 eine unterschiedliche Konfiguration besitzen. Weiterhin ist damit geklärt, daß bei 4 und 7 die freie OH-Gruppe an C-1 steht, denn 5 gibt erst nach Zusatz von 4-Pyrrolidinopyridin [5] beim Erhitzen mit Acetanhydrid das Triacetat 8. Zur Entscheidung, welchem Epimeren jeweils die Konstitution 3 bzw. 4 oder 6 bzw. 7 zukommt, haben wir die möglichen Konformationen am Dreiding-Modell studiert. Nur bei 7 liegt, offenbar begünstigt durch eine Wasserstoffbrücke zwischen der OH-Gruppe und der *cis*-ständigen 10 β -Acetoxygruppe, eine Konformation vor, bei der das 8 α -H in den Deshielding-Bereich des O-Atoms der Etherbrücke gelangt, so daß hier die Zuordnung klar ist. Bei 6 gelangt das 9 β -H in den Deshieldingbereich des Ethersauerstoffs, so daß das betreffende Signal deutlich tiefer liegt als bei 3 (s. Tabelle 1). Auch im Spektrum von 5 liegt das Signal des 8 α -H bei tieferem Feld (s. Tabelle 1), entsprechend sollte die 1-OH-Gruppe α -ständig angeordnet sein. Diese Beobachtungen werden am besten durch die angegebene Konfiguration gedeutet.

Auch die Wurzeln enthalten 3 und 6, sowie 1 und 2, die in dieser Tribus häufig beobachtet werden [6]. Außerdem isoliert man das Lacton 9 [7] und das 3 β -

Isovaleryloxy-Derivat 10. Die Konstitution folgt eindeutig aus dem ^1H -NMR-Spektrum, das dem des bekannten Senecioyloxy-Derivats [8] weitgehend entspricht.

Die Isolierung von 3–7 aus der untersuchten *Stokesia*-Art zeigt, daß diese Gattung wahrscheinlich eng verwandt ist mit der Gattung *Vernonia*, deren Einheitlichkeit jedoch noch offen ist [3, 4]. Die Untersuchung weiterer Vertreter der Tribus Vernonieae könnten auch hier evtl. weitere Klarheit schaffen.

EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9, CCl_4 ; ^1H -NMR: Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß; optische Rotation: Perkin-Elmer-Polarimeter, CHCl_3 . Die frisch zerkleinerten Pflanzenteile (angezogen aus Samen vom Botanischen Garten Chelsea, Herbar Nr. 77/1167) extrahierte man mit Ether/Petrol 1:2. Die erhaltenen Extrakte trennte man zunächst grob durch SC (Si gel, Akt. St. II) und weiter durch mehrfache DC (Si gel GF 254). Als Laufmittel dienten Ether/Petrol-Gemische. 100 g Wurzeln ergaben 0.1 mg 1, 0.3 mg 2, 15 mg 3 und 6 (ca 1:1), 3 mg 9 und 8 mg 10 (Ether/Petrol 2:1), während 300 g oberirdische Teile 10 mg nicht identifizierter Triterpene, 50 mg Fettsäuretriglyceride, 20 mg 3 und 6 (ca 3:2) (Ether/Petrol 3:1), 15 mg 4 und 7 (ca. 2:1) (Ether/Petrol 3:1) und 60 mg 5 lieferten.

8 β ,10 β -Diacetoxy-1 α bzw. 1 β -O-methylhirsutinolid-13-O-acetat (3 und 6). Farbloses, zähes Öl, das durch DC nicht völlig trennbar war, IR: γ -Lacton 1780; OAc 1750, 1240, $\text{C}=\text{C}$ 1655 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 452.178 (10%) (ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$ 452.178); $-\text{Me}$ 437(2); $-\text{OMe}$ 421 (14); 421 – Keten 379(5); 421 – MeCO^+ 378(4); 378 – $-\text{Me}$ 363(6); 378 – AcOH 318(11); 318 – Keten 276(35); 318 – AcOH 258(20); MeCO^+ 43(100). 10 mg 3 und 6 erwärmt man in 1 ml Ac_2O 1 hr auf 70°. Nach Eindampfen i. Vak. reinigte man durch DC (Ether/Petrol 3:2). Man erhielt 9 mg 8, identisch mit dem aus 5 erhaltenen Triacetat [4].

$$[\alpha]_{24}^2 = \frac{589}{-50.4} \quad \frac{578}{-54.1} \quad \frac{546}{-66.7} \quad \frac{436 \text{ nm}}{-187.4} \quad (c = 0.94).$$

8 β ,10 β -Diacetoxy-1 α bzw. 1 β -OH-hirsutinolid-13-O-acetat (4)

und 7). Farbloses, nicht völlig trennbares Öl, IR: OH 3580; γ -Lacton 1780; OAc 1750, 1240; C=C 1650 cm^{-1} . MS: M⁺ m/e 438.152 (9 %) (ber. für C₂₁H₂₆O₁₀ 438.152); - H₂O 420(1); - Keten 396(1); - AcOH 378(2); 378 - Keten 336(10); 336 - AcOH 276(46); 276 - H₂O 258(24); MeCO⁺ 43(100). 10 mg 4 und 7 wurden wie bei 3 und 6 in 8 übergeführt.

17,18-Dihydrovernoflexin (10). Farbloses Öl, IR: Methylen-lacton 1780, 1645; CO₂R 1740 cm^{-1} . MS: M⁺ m/e 330.183(10 %) (ber. für C₂₀H₂₆O₄ 330.183); - O=C=CHCHMe₂ 246(77); - C₄H₉CO⁺ 245(88); - C₄H₉CO₂H 238(27); C₄H₉CO⁺ 85 - CO 57(91). ¹H-NMR: dddd 5.60 (3 α -H, J = 7.5, 7.5, 2.2); dd 4.07 (6H, J = 9, 9); dddd 2.86 (7H, J = 9, 9, 3.5, 3); d 6.23 (13H, J = 3.5); d 5.51 (13 H, J = 3); s(br) 4.98 (14H); s(br) 4.96 (14-H); dd 5.48 (15-H, J = 2, 2); dd 5.30 (15-H, J = 2, 2); d(br) 2.25 (2H, J = 7); m 2.16 (1H); d 0.98 (6H, J = 7) (OCOCH₂CHMe)₂.

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

LITERATUR

1. Jones, S. B. (1977) in *The Biology and Chemistry of the Compositae* (Heywood, V. H., Harborne, J. B. and Turner, B. L., eds.) S. 503. Academic Press, London.
2. Gunn, C. R. und White, G. A. (1974) *Econ. Botany* **28**, 130.
3. Bohlmann, F., Brindöpke, G. und Rastogi, R. C. (1978) *Phytochemistry* **17**, 475.
4. Bohlmann, F., Mahanta, P. und Dutta, L. (1979) *Phytochemistry* **18**, 289.
5. Höfle, G. und Steglich, W. (1972) *Synthesis* 619.
6. Bohlmann, F., Burkhardt, T. und Zdero, C. (1973) *Naturally Occurring Acetylenes*. Academic Press, London.
7. Mathur, S. B., Hiremath, S. V., Kulkarni, G. R., Kelkar, G. R. und Bhattacharyya, S. C. (1965) *Tetrahedron* **29**, 3575.
8. Kiesel, W. (1975) *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **27**, 461.