

NEUE SESQUITERPENLACTONE AUS *STOKESIA LAEVIS**

FERDINAND BOHLMANN†, CHRISTA ZDERO†, 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*; Veronieae; Compositae; new sesquiterpene lactones; new hirsutinolides.

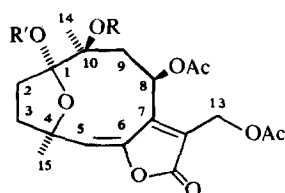
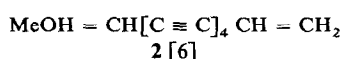
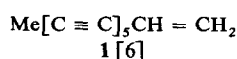
Abstract—The investigation of *Stokesia laevis* afforded in addition to known compounds five new sesquiterpene lactones, four hirsutinolides and one guaianolide. The structures are very similar to those isolated from several *Vernonia* species. Since hirsutinolides have only been previously isolated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

EINLEITUNG

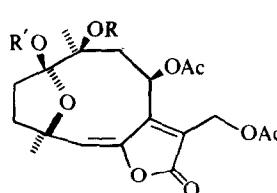
Die im Südosten der Vereinten Staaten einheimische Gattung *Stokesia* gehört zu den Vertretern der Tribus Veronieae, die sich deutlich von anderen unterscheiden. Sie besitzt gut entwickelte Zungenblüten, die zum Zentrum der Köpfe hin in weniger actinomorphe Blüten

übergehen. Diese Unterschiede haben die Frage nach der Stellung dieser Gattung aufgeworfen, obwohl die anatomische Struktur für die Zugehörigkeit zur Tribus Veronieae 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.

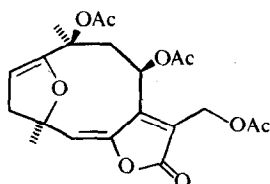
* 199. Mitt. in der Serie "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 198. Mitt. Bohlmann, F. und Jakupovic, J. (1979) *Phytochemistry* 18 (im Druck).



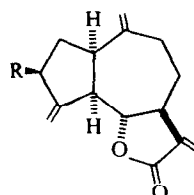
R R'
3 Ac Me
4 Ac H
5 H H [3]



R R'
6 Ac Me
7 Ac H



8



9 R = H [7]
10 R = OCOCH₂CHMe₂
17 18

Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -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	} <i>m</i> 2.40	} <i>m</i> 2.3–2.1	} <i>m</i> 2.2–1.9	} <i>m</i> 2.40	} <i>m</i> 2.3–2.1	<i>dd</i> 5.07
3-H						<i>dd</i> 3.02
3'-H						<i>dd</i> 2.91
5-H	<i>s</i> 5.71	<i>s</i> 5.61	<i>s</i> 5.67	<i>s</i> 5.71	<i>s</i> 5.70	<i>s</i> 6.01
8 α -H	<i>dd</i> 5.61	<i>dd</i> 5.59	<i>d(br)</i> 6.16	<i>dd</i> 5.62	<i>dd</i> 5.97	<i>dd</i> 5.98
9 α -H	<i>dd</i> 2.20	<i>m</i> 2.2	<i>m</i> 2.11	<i>dd</i> 2.19	<i>m</i> 2.2	<i>dd</i> 2.40
9 β -H	<i>dd</i> 2.58	<i>dd</i> 2.52	<i>dd</i> 2.35	<i>dd</i> 2.83	<i>d(br)</i> 2.66	<i>dd</i> 2.70
13-H	<i>d</i> 5.08	<i>d</i> 5.03	<i>d</i> 5.11	<i>d</i> 5.05	<i>d</i> 5.05	<i>d</i> 5.07
13'-H	<i>d</i> 4.89	<i>d</i> 4.87	<i>d</i> 5.04	<i>d</i> 4.88	<i>d</i> 4.90	<i>d</i> 4.85
14-H	<i>s</i> 1.31	<i>s</i> 1.16	<i>s</i> 1.36	<i>s</i> 1.31	<i>s</i> 1.52	<i>s</i> 1.64
15-H	<i>s</i> 1.24	<i>s</i> 1.12	<i>s</i> 1.12	<i>s</i> 1.24	<i>s</i> 1.39	<i>s</i> 1.62
OAc	<i>s</i> 1.74	<i>s</i> 1.70	<i>s</i> 1.74	<i>s</i> 1.73	<i>s</i> 1.82	<i>s</i> 2.12
	<i>s</i> 1.73	<i>s</i> 1.68	<i>s</i> 1.65	<i>s</i> 1.73	<i>s</i> 1.69	<i>s</i> 2.07
	<i>s</i> 1.68	<i>s</i> 1.64	—	<i>s</i> 1.57	<i>s</i> 1.60	<i>s</i> 2.02
OMe	<i>s</i> 3.21	—	—	<i>s</i> 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. Hauptinhaltsstoff 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 $^1\text{H-NMR}$ -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 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, das dem des bekannten Seneciyoxyloxy-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 evt. weitere Klarheit schaffen.

EXPERIMENTELLES

IR: Beckman IR 9, CCl_4 ; $^1\text{H-NMR}$: Bruker WH 270; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direktleinlaß; 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); —Me 437(2); —OMe 421 (14); 421 — Keten 379(5); 421 — MeCO^+ 378(4); 378 —Me 363(6); 378 —AcOH 318(11); 318 — Keten 276(35); 318 —AcOH 258(20); MeCO^+ 43(100). 10 mg 3 und 6 erwärmte 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].

$$[\alpha]_{24}^{25} = \frac{589}{-50.4} \frac{578}{-54.1} \frac{546}{-66.7} \frac{436 \text{ nm}}{-187.4} (c = 0.94).$$

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 $C_{21}H_{26}O_{10}$ 438.152); $-H_2O$ 420(1); $-Keten$ 396(1); $-AcOH$ 378(2); 378 $-Keten$ 336(10); 336 $-AcOH$ 276(46); 276 $-H_2O$ 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: Methylenlacton 1780, 1645; CO_2R 1740 cm^{-1} . MS: M^+ m/e 330.183(10%) (ber. für $C_{20}H_{26}O_4$ 330.183); $-O=C=CHCHMe_2$ 246(77); $-C_4H_9CO^+$ 245(88); $-C_4H_9CO_2H$ 238(27); $C_4H_9CO^+$ 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 (13H, $J = 3$); $s(br)$ 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, $J = 7$) ($OCOCH_2CHMe_2$).

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.