

56. Minecosid und Verminosid, zwei neue Iridoidglucoside aus *Veronica officinalis* L. (*Scrophulariaceae*)¹⁾

von Otto Sticher und Fatma Ü. Afifi-Yazar

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Pharmazeutisches Institut, ETH-Zentrum,
CH-8092 Zürich (Schweiz)

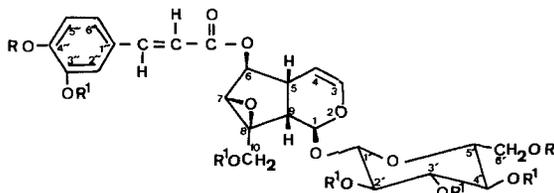
(20. XII. 78)

Minecoside and verminoside, two new iridoid glucosides from *Veronica officinalis* L. (*Scrophulariaceae*)

Summary

Two new esters of catalpol, minecoside (1) and verminoside (3), have been isolated from *Veronica officinalis* L. The structures of 1 and 3 have been determined on the basis of the spectral data as 6-isoferuloylcatalpol and 6-caffeoylcatalpol, respectively.

Viele Vertreter der Familie *Scrophulariaceae* sind reich an Iridoidglucosiden [1] [2]. *Veronica officinalis* L., welche zur Unterfamilie *Rhinanthoideae* gehört [3], enthält ausser Aucubin und Catalpol verschiedene Ester. In Anlehnung an die Übersichtsarbeit von *Grayer-Barkmeijer* [4] haben wir versucht, diese Iridoidglucoside und ihre Ester zu isolieren und in ihren Strukturen aufzuklären. Aus frisch gesammeltem, blühendem Kraut haben wir bisher Aucubin, Catalpol und Veronicosid [5] isoliert. Nun gelang es uns, zwei weitere neue Iridoidglucoside zu isolieren, für die wir die Bezeichnungen Minecosid und Verminosid vorschlagen. Wie aus den unten angeführten physikalischen und spektroskopischen Daten ersichtlich ist, handelt es sich bei Minecosid (1) um einen Catalpolester mit der Isoferulasäure und bei Verminosid (3) um einen mit der Kaffeesäure.



- | | |
|---------------------------|---|
| 1 = Minecosid | R = CH ₃ ; R ¹ = H |
| 2 = Minecosidhexaacetat | R = CH ₃ ; R ¹ = Ac |
| 3 = Verminosid | R = R ¹ = H |
| 4 = Verminosidheptaacetat | R = R ¹ = Ac |

¹⁾ Teil der Dissertation von F. Ü. Afifi-Yazar (in Bearbeitung).

Ergebnisse und Diskussion. - Minecosid (**1**), $C_{25}H_{30}O_{13}$ (MG. = 538,51) besteht aus weissen Kristallen, Smp. 142°. Das IR.-Spektrum (KBr) weist die charakteristischen C=C- und C=O-Banden des Iridoidgerüsts und der Säure auf (1720 cm^{-1} (C=O, Ester); 1655 cm^{-1} (C(3)=C(4)); 1635 cm^{-1} (C=C, Isoferulasäure)).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Minecosid (**1**) in CD_3OD zeigt, dass die beiden olefinischen Protonen der Isoferulasäure *trans*-ständig sind. Dies ist sowohl aus den chemischen Verschiebungen (einmal bei 6,34 ppm und einmal bei 7,61 ppm) als auch aus der Kopplungskonstante $J = 16\text{ Hz}$ ersichtlich. Das Signal für die Protonen der Methoxygruppe erscheint bei 3,86 ppm. Da im aromatischen Bereich nur 3 Protonen zu finden sind (bei 6,84–7,14 ppm), muss es sich bei dieser Säure um eine OH- und OCH_3 -substituierte Zimtsäure handeln. Wie erwartet, tritt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Minecosidhexaacetat (**2**) das Signal für die 3 Protonen der aromatischen Acetylgruppe zwischen 2,26 und 2,36 ppm auf, während die Signale der Protonen der Acetylgruppen des Zuckers mit denen des Iridoidgerüsts (C(10)) zwischen 1,97 und 2,14 ppm liegen. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2** beweist ausserdem, dass die Veresterung mit der Isoferulasäure über C(6) stattgefunden hat. Das geht aus den chemischen Verschiebungen der Signale der beiden diastereotopen Protonen am C(10) hervor, die einmal bei 3,96 ppm und dann bei 5,04 ppm erscheinen (vgl. [5]).

Im Massenspektrum von **1** findet man ausser dem Molekular-Pik $M^+ = 538$ die typischen Catalpolfragmente ($m/e = 358, 164, 133$ und 105) und Bruchstücke der Isoferulasäure ($m/e = 194, 177, 123$ und 77).

Die Fragmentierungen der Massenspektren von Minecosidhexaacetat (**2**) und von Verminosidheptaacetat (**4**), welche neben den $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren einen weiteren Beweis für die Stellung der Säure am C(6) des Iridoidgerüsts liefern, entsprechen jenen von Veronicosidpentaacetat [5]. Die MS. von **2** und **4** enthalten ausserdem die charakteristischen Bruchstücke der acetylierten Glucose [6] und der acetylierten Isoferula- bzw. Kaffeesäure.

Verminosid (**3**), $C_{24}H_{28}O_{13}$ (MG. = 524,49), das in der gleichen Fraktion wie Minecosid vorkommt, konnte nicht kristallin erhalten werden. Aus dem Gemisch, in dem ausser **1** und **3** andere Substanzen vorkommen, konnten wir nach säulenchromatographischer Abtrennung von Minecosid mittels semipräparativer HPLC. auf Reversed-Phase, Verminosid und zwei weitere Substanzen isolieren.

Die Verbindung **3** ist eine leicht gelbliche, amorphe Substanz. Das IR.-Spektrum (KBr) zeigt die iridoid- und esterspezifischen Banden bei 1655, 1720 und 1633 cm^{-1} .

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Verminosid (**3**) und dessen Heptaacetat (**4**) sind bis auf das Fehlen der Signale der Protonen der Methoxygruppe und einer zusätzlichen aromatischen OH- bzw. Acetylgruppe identisch mit jenen von Minecosid (**1**) und Minecosidhexaacetat (**2**). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **4** weist ebenfalls neben MS. und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum auf Veresterung am C(6). Die gleichen chemischen Verschiebungen für die Protonen am C(10) wie beim Minecosidhexaacetat (**3**) treten auch hier auf. Die *trans*-ständigen olefinischen Protonen der Kaffeesäure erscheinen als Dublette bei 6,42 bzw. bei 7,67 ppm und haben eine Kopplungskonstante von $J = 16\text{ Hz}$.

Tabelle. Chemische Verschiebungen (δ ppm) in den ^{13}C -NMR.-Spektren von Minecosid, Minecosidhexaacetat, Verminosid, Verminosidheptaacetat und von Vergleichssubstanzen

C-Atom	Minecosid	Minecosid-hexaacetat	Acetylisoferulasäuremethylester	Verminosid	Verminosidheptaacetat	Ladrosidpentaacetat
1	95,14	94,34		95,06	94,37	93,94
3	142,45	141,12		142,09	141,19	149,55
4	102,99	102,12		102,91	102,05	113,09
5	36,82	35,06		36,51	35,09	30,28
6	81,42	79,44		80,98	79,68	29,40
7	60,30	58,79		60,21	58,72	40,77
8	66,90	62,55		66,72	62,60	79,04
9	43,27	41,54		42,90	41,55	51,26
10	61,35	61,16		61,17	61,16	24,20
1'	99,79	96,63		99,55	96,67	95,77
2'	74,90	70,63		74,55	70,65	70,86
3'	78,71	72,55		78,08	72,53	72,66
4'	71,85	68,23		71,36	68,26	68,61
5'	77,77	72,27		77,34	72,22	72,12
6'	63,00	62,55		62,67	62,60	62,11
1''	128,86	127,23	127,8	127,40	132,87	132,94
2''	114,90	122,16	122,1	115,29	124,04	123,94
3''	148,14	140,10	140,2	146,37	142,59	142,40
4''	151,72	153,22	153,0	149,33	143,85	142,52
5''	112,62	112,43	112,6	114,40	122,95	122,97
6''	114,90	127,88	127,5	116,49	126,53	126,50
OCH ₃	56,46	55,99				51,08
C(α)	147,25	144,77	143,6	147,50	143,97	143,73
C(β)	123,01	115,71	116,7	123,19	118,36	118,40
CO	168,79	166,78-170,55	167,3	168,80	166,32-170,52	165,88-170,05
CH ₃ (Ac)		20,54			20,49	20,32-20,68

In der *Tabelle* sind die chemischen Verschiebungen (δ ppm) in den ^{13}C -NMR.-Spektren der beiden Iridoidglucoside, deren Acetate sowie von Vergleichssubstanzen angegeben.

Zur weiteren Identifizierung der Säuren, mit denen Catalpol verestert ist, dienen die Vergleiche der chemischen Verschiebungen in den ^{13}C -NMR.-Spektren von Minecosidhexaacetat und Acetylisoferulasäuremethylester [7] sowie von Verminosidheptaacetat und Ladrosidpentaacetat [8]. Daraus ergibt sich erneut, dass **1** ein Ester von Catalpol mit der Isoferulasäure, und **3** ein solcher mit der Kaffeesäure ist.

Unsere Annahme bezüglich der Lokalisierung der Veresterung über C(6) des Catalpols mit Hilfe von ^1H -NMR.- und MS.-Daten wird durch den Vergleich der chemischen Verschiebungen in den ^{13}C -NMR.-Spektren von Minecosid (**1**), Verminosid (**3**) und Catalpol bestätigt. Bei **1** und **3** wird das Signal für C(6), über dessen OH-Gruppe die Veresterung stattgefunden hat, gegenüber Catalpol um ca. 2 ppm nach tieferem Feld und dasjenige von C(5) in *ortho*-Stellung um ca.

3 ppm nach höherem Feld verschoben. C(10) zeigt bei allen 3 Substanzen die gleiche chemische Verschiebung (δ ppm):

	C(5)	C(6)	C(10)
Catalpol	39,10	79,58	61,60
Minecosid	36,82	81,42	61,35
Verminosid	36,51	80,98	61,17

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Angaben. - Apparate und Materialien. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Für UV., IR., $^1\text{H-NMR}$., $^{13}\text{C-NMR}$ und MS., Schmelzpunkt und optische Drehung wurden die gleichen Apparaturen verwendet wie bei der Isolierung von Veronicosid [5]. Für DC.-Versuche verwendeten wir Kieselgel-Fertigplatten der Firma *Merck* (60 F 254) und für die Säulenchromatographie Kieselgel 60, Korngrösse 0,063–0,200 mm (70–230 mesh ASTM) der Firma *Merck*. Die semipräparative Isolierung erfolgte mit einem *Waters*-Flüssigkeitschromatographen Modell 201, ausgerüstet mit dem *Waters* Solvent Delivery System M-6000 A, einem U6K-Schleifeninjektor und einem *Beckman*-25-Zweistrahlspektrophotometer mit variablem Wellenlängendetektor. Zur Detektion diente eine *Waters*-LC-25-Mikrozelle. Attenuation: 0,5 A. Injiziert wurde mit Spritzen von 0–25 μl und 0–100 μl der *Precision Sampling Corp.* Es wurden *Waters*- μ -Bondapak- C_{18} -Reversed-Phase-Säulen, 30 cm \times 4 mm I.D. und 30 cm \times 8 mm I.D. verwendet. Als mobile Phase diente Methanol/Wasser 2:3 (Methanol zur Analyse, *Fluka AG*). Die Durchflussgeschwindigkeit betrug 1,5 bis 3,0 ml pro Min. (1500–2500 psi). Es wurde bei einer Wellenlänge von 270 nm detektiert.

2. Aufarbeitung des Extraktes. - Die Fraktion 4 der 2. *Craig*-Verteilung [5] wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel und durch semipräparative HPLC weiterbearbeitet. Als Laufmittel dienten Chloroform/Äthanol 2:1, Methylenchlorid/Methanol/Wasser 40:10:1, Essigester/Methanol/Wasser 100:16,5:13,5 sowie Methanol/Wasser 2:3.

Minecosid ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{13}$, MG. = 538,51), weisse kristalline Substanz, Smp. 142° , Rf = 0,7; Laufmittel: Chloroform/Benzol/Methanol/Essigsäure 3:1:1:1. - $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -182^\circ$ ($c = 0,64$; CH_3OH). - UV. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$): 204 (4,15), 244 (3,98), 298 (4,09), 328 (4,18). - IR. (KBr): 3320 (OH), 1720 (C=O, Ester), 1655 (C=C, Iridoid), 1635 (C=C, Isoferulasäure). - $^1\text{H-NMR}$. (CD_3OD): 2,50–2,66 (*m*, 2 H, H-C(5), H-C(9)); 3,60 und 4,16 (*AB*-System, $J = 13$ Hz, 2 H, H-C(10)); 3,68 (*s*, 1 H, H-C(7)); 3,86 (*s*, 3 H, OCH_3); 6,34 (*d*, $J = 16$ Hz, 1 H, H-C(β)); 6,34 (*d* \times *d*, $J = 1$ Hz/6 Hz, 1 H, H-C(3)); 7,61 (*d*, $J = 16$ Hz, 1 H, H-C(α)); 6,86–7,14 (3 arom. H).

Minecosidhexaacetat ($\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_{19}$, MG. = 790,43). Es wird aus **1** durch Essigsäureanhydrid/Pyridin 1:1 bei RT. hergestellt. Weisse Kristalle, Smp. $105,5^\circ$ (abs. Äthanol). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -101,27^\circ$ ($c = 0,31$; CHCl_3). - UV. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$): 204 (4,21), 228 (4,11), 310 (4,28). - IR. (KBr): 1720 (C=O, Ester), 1755 (C=O, Acetat), 1635 (C=C, Säure), 1655 (C=C, Iridoid). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,97–2,14 ($5 \times \text{OCOCH}_3$); 2,26–2,36 (arom. OCOCH_3); 2,54–2,70 (*m*, 2 H, H-C(5) und H-C(9)); 3,67 (*s*, 1 H, H-C(7)); 3,60–3,74 (*m*, 1 H, H-C(5)); 3,84 (*s*, 3 H, OCH_3); 3,96, 5,04 (*AB*-System, $J = 13$ Hz, 2 H, 2 H-C(10)); 6,30 (*d*, $J = 16$ Hz, 1 H, H-C(β)); 6,29 (*d*, $J = 6$ Hz, 1 H, H-C(3)); 7,63 (*d*, $J = 16$ Hz, 1 H, H-C(α)); 6,88–7,44 (3 arom. H). - MS.: 43 (75,0), 60 (45,0), 77 (50,0), 81 (6,0), 97 (6,9), 103 (2,7), 109 (45,5), 115 (4,5), 123 (1,1), 127 (12,3), 134 (1,8), 139 (6,8), 145 (11,4), 149 (6,8), 165 (2,3), 169 (100,0), 177 (50,0), 187 (2,7), 194 (1,3), 207 (2,0), 211 (4,5), 219 (6,8), 223 (2,5), 229 (9,1), 236 (1,6), 271 (6,8), 289 (3,6), 331 (56,8), 401 (4,1), 418 (2,2), 443 (3,6), 465 (2,3), 481 (1,0), 507 (1,6), 524 (1,5), 554 (1,1), 689 (0,3), 748 (2,6), 790 (0,3).

Verminosid ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_{13}$, MG. = 524,49), gelbliche amorphe Substanz. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -180,8^\circ$ ($c = 0,7$; Methanol). - UV. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$): 328 (4,02), 295 (3,90) (sh) 245 (3,81) und 215 (3,93). - IR. (KBr): 3400 (OH), 1700 (C=O, Ester), 1655 (C=C, Iridoid), 1632 (C=C, Kaffeesäure). - $^1\text{H-NMR}$. (CD_3OD): 2,50–2,70 (*m*, 2 H, H-C(5) und H-C(9)); 3,69 (*s*, 1 H, H-C(7)); 3,82, 4,17 (*AB*-System, $J = 13$ Hz, 2 H,

2 H-C(10)); 5,13 (*d*, *J* = 9 Hz, 1 H, H-C(1)); 6,34 (*d*, *J* = 5 Hz, 1 H, H-C(3)); 6,28 (*d*, *J* = 16 Hz, 1 H, H-C(β)); 7,59 (*d*, *J* = 16 Hz, 1 H, H-C(α)); 6,74-7,08 (3 arom. H).

Verminosidheptaacetat (C₃₈H₄₂O₂₀, MG. = 818,75), weisse kristalline Substanz, Smp. 93,6° [α]_D²⁰ = -101,97° (*c* = 0,71; CHCl₃). - UV. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$): 203 (4,13), 282 (4,09). - IR. (KBr): 1720 (C=O, Ester), 1760 (C=O, Acetyl), 1640 (C=C, Säure), 1655 (C=C, Iridoid). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,96-2,18 (5 × OCOCH₃); 2,24-2,34 (2 × OCOCH₃, aromatische); 2,50-2,72 (*m*, 2 H, H-C(5), H-C(9)); 3,69 (*s*, 1 H, H-C(7)); 3,66-3,76 (*m*, 1 H, H-C(5')); 3,96 und 5,04 (*AB*-System, *J* = 13 Hz, 2 H, H-C(10)); 4,08-4,20 (*m*, 2 H, H-C(6')); 6,42 (*d*, *J* = 16 Hz, 1 H, H-C(β)); 7,67 (*d*, *J* = 16 Hz, 1 H, H-C(α)); 6,31 (*d*, *J* = 6 Hz, 1 H, H-C(3)); 7,14-7,53 (3 arom. H). - MS.: 43 (27), 60 (0,6), 77 (0,6), 81 (3,9), 97 (2,3), 103 (1,8), 107 (1,0), 109 (19,5), 115 (2,2), 127 (6,5), 135 (2,1), 139 (3,1), 147 (4,3), 151 (3,2), 163 (7,6), 169 (52,0), 177 (5,4), 187 (1,1), 194 (1,5), 205 (5,4), 211 (2,5), 219 (1,9), 223 (1,4), 229 (1,7), 247 (2,1), 271 (3,9), 289 (0,5), 331 (100,0), 345 (0,8), 369 (1,4), 397 (0,6), 411 (1,7), 443 (1,4), 453 (0,9), 471 (3,7), 481 (0,5), 495 (0,7), 554 (2,2), 688 (0,8), 748 (0,6), 759 (0,8), 818 (0,8).

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die finanzielle Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Kooiman, Acta bot. Neerl. 19, 329 (1970).
- [2] S. R. Jensen, B. J. Nielsen & R. Dahlgren, Bot. Notiser 128, 148 (1975).
- [3] A. Engler, «Syllabus der Pflanzenfamilien», Band 2, Gebrüder Borntraeger, Berlin 1964, Seite 448.
- [4] R. J. Grayer-Barkmeijer, Biochem. System. 1, 101 (1973).
- [5] O. Sticher & F. Ü. Afifi-Yazar, Helv. 62, 530 (1979).
- [6] K. Weinges, P. Kloss & W.-D. Henkels, Liebigs Ann. Chem. 759, 173 (1972).
- [7] K. Weinges & K. Künstler, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1053.
- [8] O. Sticher & F. Ü. Afifi-Yazar, Vortrag anlässlich der 25. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung, Zürich, 12.-16. September 1977 (vgl. Abstract Planta med. 32A, 45 (1977)).