

ZUR CHEMISCHEN STRUKTUR DER LITHOSPERMSÄURE AUS LITHOSPERMUM OFFICINALE L.

Hildebert Wagner und Dieter Wittmann

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München

und

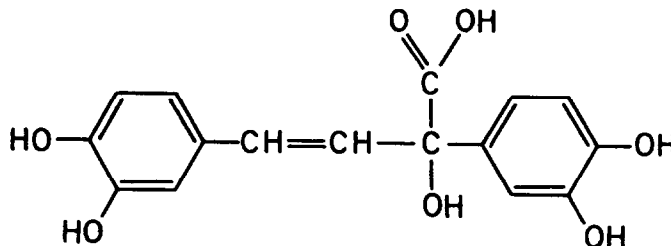
Wolfram Schäfer

Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried bei München

(Received in Germany 22 December 1974; received in UK for publication 14 January 1975)

Johnson und Mitarb.<sup>1)</sup> haben für die Lithospermsäure, das antigonadotrope Wirkprinzip von *Lithospermum officinale* L.<sup>1)</sup> bzw. *Lycopus europaeus* L.<sup>2)</sup> die Struktur I (1,3-Bis-3',4'-dihydroxyphenyl-1-hydroxy-1-carboxypropen) vorgeschlagen. Diese Struktur wurde von Schmiechen und Gibian<sup>3)</sup> angezweifelt, da der von ihnen synthetisierte Methyläther nicht mit dem Methylprodukt der natürlichen Lithospermsäure übereinstimmte. Nach unseren Untersuchungen besitzt die Lithospermsäure eine davon völlig abweichende Struktur. Sie stellt ein Gemisch aus bisher nicht beschriebenen, optisch aktiven Depsiden von Dehydridikaffeensäure mit 1 bzw. 2 Mol  $\alpha$ -Hydroxydihydrokaffeensäure dar. Von den drei chromatographisch nachweisbaren Verbindungen (Kieselgel-DC, Toluol-Äthylformiat-Ameisensäure 20:70:10; Rf = 0.05, 0.18 und 0.20) wurden zwei in Form der Permethylläther rein erhalten.

Einige physikalische Daten von MA und MB sind in Tabelle 1 zusammengestellt.



I

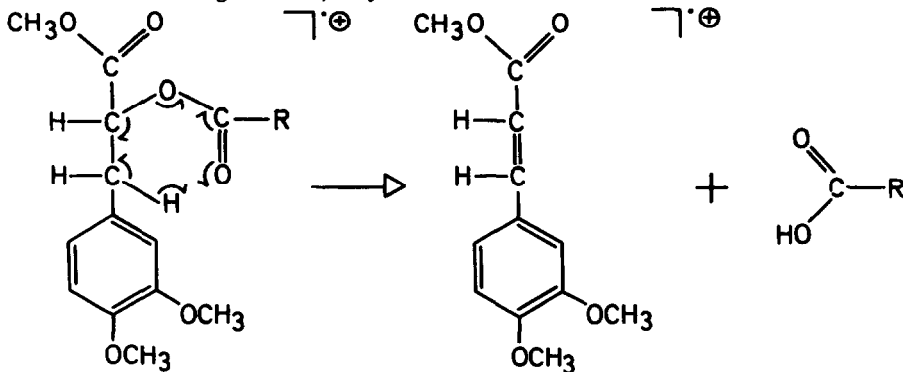
MA und MB unterscheiden sich voneinander um 218 ME. MA enthält sieben, MB neun O-Methyl-Gruppen. Da MB je drei aromatische und aliphatische Protonen mehr als MA enthält und in den NMR-Spektren von MA und MB vinyloge transständige Protonen einer Zimtsäureeinheit in nahezu gleicher Position ( $\delta = 7,7/7,8$  und  $\delta = 6,28/6,35$  (Tabelle 2) und mit einer Kopplung von je 16 Hz erscheinen, muß in MB eine beiden Verbindungen gemeinsame  $C_6-C_3$ -Einheit doppelt vorliegen. Aus den Signalen  $\delta = 3,20$  (1  $CH_2$ ) für MA und  $\delta = 3,15$  (2  $CH_2$ ) für MB und  $\delta = 5,46$  (1 H) bzw.  $\delta = 5,35$  (2 H) war auf die Anwesenheit von ein bzw. zwei veresterten  $\alpha$ -Hydroxy-Dihydrokaffeensäure-Molekülen zu schließen. Die Protonen bei  $\delta = 6,10$  und  $\delta = 4,50$  mit einer Kopplung von je 6 Hz in MA und MB stammen von einem neuen Ring-

system. Die Fragmente  $m/e$  191, 181, 151 und 163 in MA und MB sind von einer Dimethylkaffeensäure bzw. einer  $\alpha$ -Hydroxydihydrodimethylkaffeensäure ableitbar. Die Fragmentierungsfolgen  $M^+ 636 \xrightarrow{-222} m/e 414 + m/e 222$  in MA und  $M^+ 844 \xrightarrow{-222} m/e 622 \xrightarrow{-222} m/e 400 + m/e 222$  in MB erklären sich durch die Abspaltung von ein bzw. zwei Molekülen Dimethoxyzimtsäureester in einer McLafferty-Umlagerung<sup>4</sup>.

Tabelle 1

MA: $C_{34}H_{36}O_{12}$ ( $M^+ 636$ )	UV nm ( $\epsilon$ )	IR (KBr)
Smp. = 55°C	228 (25500)	CO-Ester-B
$\left[ \alpha \right]_D^{24} = +118^\circ$ (i. $CHCl_3$ )	253 (16000)	1745 $cm^{-1}$
DC <sup>*)</sup> : Rf = 0,65	286 (13500)	1720 $cm^{-1}$
	305 (13000)	1695 $cm^{-1}$
	335 (10000)	$\begin{matrix} H & H \\ -C = & C- \\ & trans \end{matrix}$ 980 $cm^{-1}$
MB: $C_{45}H_{48}O_{16}$ ( $M^+ 844$ )	UV nm ( $\epsilon$ )	IR (KBr)
Smp. = 55-57°C	230 (35000)	CO-Ester-B
$\left[ \alpha \right]_D^{24} = +76$ (i. $CHCl_3$ )	255 (17000)	1740 $cm^{-1}$
DC <sup>*)</sup> : 0,50	286 (16700)	1725 $cm^{-1}$
	305 (14000)	1695 $cm^{-1}$
	335 (11500)	$\begin{matrix} H & H \\ -C = & C- \\ & trans \end{matrix}$ 970 $cm^{-1}$

\*) Kieselgel: Benzol/Äthylacetat 7:3

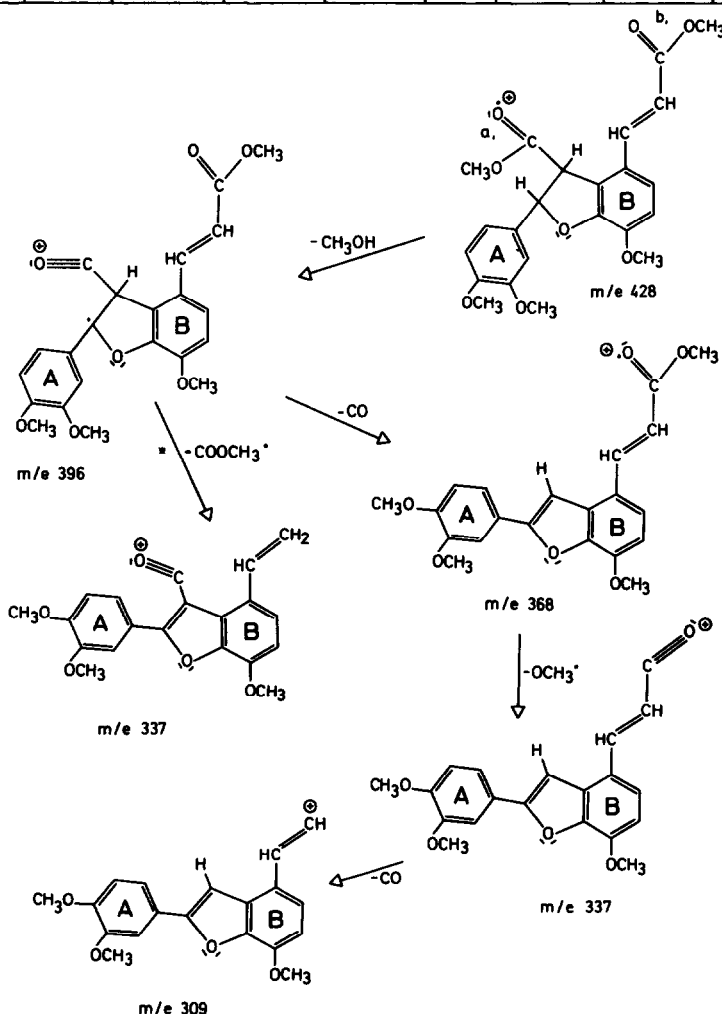


Natriummethylat-Hydrolyse von MA und MB führt in beiden Fällen zu einer Verbindung der Masse 428<sup>+</sup>. NMR-Entkopplungsexperimente, Vergleiche mit synth. Dehydrodiferulasäuremethylester<sup>5</sup> und die MS-Fragmentierung sprechen für das Vorliegen eines Phenyl-Cumaranringssystems, in dem die beiden Protonen-Dublette bei  $\delta = 6,10$  und  $\delta = 4,50$  von den beiden Furan-Ring-Wasserstoffatomen stammen. Da im NMR-Spektrum von  $M^+ 428$  (in Aceton) die aromatischen Protonen bei  $\delta = 7,02$  und  $7,35$  eine deutliche ortho-Kopplung von 9 Hz zeigen, muß eine von der Dehydrodiferulasäure abweichende C-C- bzw. C-O-Verknüpfungsweise vorliegen. Die MS-Fragmentierung des Spaltproduktes 428 (siehe Fragmentierungs-

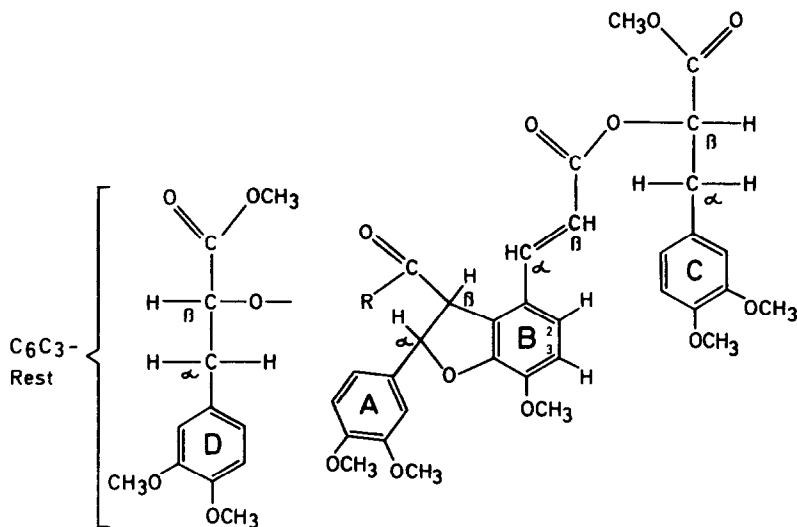
schema) ist mit einer Dehydridikaffeesäure-Struktur, wie in Formel II und III angegeben, in Einklang. Die Zuordnung der NMR-Signale in MA und MB geht aus Tabelle 2 hervor.

Tabelle 2  
NMR-Tabelle (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ -Werte, TMS int.)

Zuordnung	H-α <sub>C</sub>	OCH <sub>3</sub> -Ester	OCH <sub>3</sub> -ArAC <sup>3</sup> (D)	OCH <sub>3</sub> -B	H-β <sub>A</sub>	H-β <sub>C</sub> (D)	H-α <sub>A</sub>	H-β <sub>B</sub>	H-Ar ABC(D)	H-α <sub>B</sub>
MA	3.2 (2 H)	3.78 (6 H)	3.89 (12 H)	3.95 (3 H)	4.5 d (J=6 Hz)	5.4 (1 H)	6.1(1 H) (J=6 Hz)	6.35(1 H) (J=16Hz)	6.7-7.3 (8 H)	7.8 (1 H) (J=16 Hz)
MB	3.15 (4 H)	3.76 (6 H)	3.90 (18 H)	4.00 (3 H)	4.5 d (J=6 Hz)	5.35 (2 H)	6.1 (1 H) (J=6 Hz)	6.28(1H) (J=16 Hz)	6.6-7.3 (11 H)	7.7 (1 H) (J=16 Hz)



Demnach ergibt sich für MB als Struktur ein Didepsid der Trimethyl-dehydrodikaffeensäure mit je 1 Mol Dimethyl- $\alpha$ -hydroxy-dihydrokaffeensäuremethylester (III). Für MA (II) ist als Verknüpfungsstelle der  $\alpha$ -Hydroxy-dihydrokaffeensäure mit dem Dimerprodukt die Kaffeesäureeinheit anzunehmen, da die beobachtete Methanol-Eliminierung ( $428 - \text{CH}_3\text{OH} \rightarrow m/e\ 396$ ) nur zwischen dem  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Proton des Furanringes und der benachbarten  $\text{OCH}_3$ -Gruppe möglich ist. Die Kopplungskonstante von  $J = 6\ \text{Hz}$  für die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Protonen am Furanring spricht nach Aulin-Erdman<sup>6</sup> eher für eine trans- als für eine cis-Stellung.



II MA: R = OCH<sub>3</sub>; III MB: R = C<sub>6</sub>C<sub>3</sub>-Rest

#### Literatur:

- <sup>1</sup> G. Johnson, S.G. Sunderwirth, H. Gibian, A.W. Coulter und F.X. Gassner, Phytochemistry **2**, 145 (1963)
- <sup>2</sup> H. Wagner, L. Hörhammer und U. Frank, Arzneim.Forsch. **20**, 705 (1970)
- <sup>3</sup> R. Schmiechen, H. Gibian, Liebig's Ann.Chem. **665**, 68 (1963)
- <sup>4</sup> D.G.J. Kingston, J.T. Bursey und M.M. Bursey, Chem.Rev. **74**, 215 (1974)
- <sup>5</sup> H. Nimz, K. Naya und K. Freudenberg, Chem.Ber. **96**, 2086 (1963)
- <sup>6</sup> G. Aulin-Erdman und Y. Tomita, Acta Chem.Scand. **17**, 535 (1963)