

VIER NEUE LIGNANE AUS APTOSIMUM SPINESCENS ( THUNBG. )

Carl Heinz Brieskorn und Heidemarie Huber

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität

D 8700 Würzburg, Am Hubland

(Received in Germany 24 March 1976; received in UK for publication 13 May 1976)

Aus den Petroläther- und Ätherextrakten der südafrikanischen Pflanze *Aptosimum spinescens* (Scrophulariaceae) wurden acht Lignane isoliert:

(+)-Sesamin, (+)-Pinoresinoldimethyläther, Pinoresinolmonomethyläther, Pinoresinol, (+)-Spinescin (1), (+)-Piperitol (2), (+)-Aptosimon (3) und (+)-Aptosimol (4). Sesamin und Pinoresinoldimethyläther wurden auf Grund ihres Schmelzpunkts, ihrer optischen Aktivität, sowie durch IR-, NMR-, UV- und Massenspektren, Pinoresinolmonomethyläther und pinoresinol dünnschichtchromatographisch und massenspektrometrisch identifiziert.

Spinescin (1): Kristalldrüsen ( $C_{21}H_{22}O_6$ ), (+)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo-[3,3,0]-octan

Schmp.:  $55^{\circ}C$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +56,5^{\circ}$  ( $c = 2,0$ ,  $CHCl_3$ );  $\lambda_{max}^{MeOH}$ : 232,5, 283 nm;

IR (KBr): 1610, 1594, 1520, 1490, 1463, 1440, 1265, 1240, 1140, 1045, 1030, 1020, 925,  $808cm^{-1}$

MS (70eV) : m/e = 149, 165, 177, 135, 151, 161, 370 ( $M^+$ ), 166, 150, 131, 203, 122, 178

Piperitol (2): schlecht kristallisierend ( $C_{20}H_{20}O_6$ ), (+)-2-(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo-[3,3,0]-octan

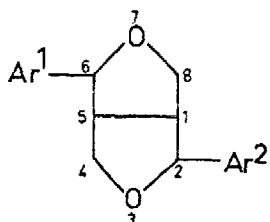
Schmp.:  $79^{\circ}C$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +76,2^{\circ}$  ( $c = 2,0$ ,  $CHCl_3$ );  $\lambda_{max}^{MeOH}$  : 232, 283 nm;

IR (KBr): 3215 (-OH), 1600, 1525, 1500, 1473, 1430, 1240, 1030,  $805 cm^{-1}$

MS (70eV) : m/e = 149, 151, 356 ( $M^+$ ), 150, 135, 131, 161, 163, 137, 152, 122, 203, 205, 178, 325, 189

Die massenspektrometrische Fragmentierung folgt den von Duffield<sup>1)</sup> und von pelter<sup>2)</sup> für Asarinin und Pinoresinol aufgestellten Schemata.

Aus den spektralen Daten ergeben sich die folgenden Strukturen:



- $\underline{1}$  : Ar<sup>1</sup> : 3,4-Methylenedioxyphenyl-  
           Ar<sup>2</sup> : 3,4-Dimethoxyphenyl-  
 $\underline{2}$  : Ar<sup>1</sup> : 3,4-Methylenedioxyphenyl  
           Ar<sup>2</sup> : 3-Methoxy-4-hydroxyphenyl-  
                   (oder umgekehrt)

Die NMR-Spektren von  $\underline{1}$  und  $\underline{2}$  zeigen große Übereinstimmung mit denen des Sesamintyps. Die Protonen H-2 und H-6 sind äquivalent. Aus der analogen Anordnung der Signale des Bisepoxylignangerüsts mit den gleichen Kopplungskonstanten wie bei Sesamin und Pinoresinoldimethyläther kann auf die gleiche, bisäquatoriale Konfiguration geschlossen werden.  $\underline{1}$  stellt das bisher nicht bekannte bisäquatoriale Epimere des 1970 von Kakisawa, Kusumi, Hsü und Chen<sup>3)</sup> isolierten Fargesins dar.  $\underline{2}$  erwies sich als die bisher nicht bekannte rechtsdrehende Form des 1974 von Abe und Mitarbeitern gefundenen 1-Piperitols.

Aptosimon ( $\underline{3}$ ): Nadeln (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>), (+)-8-Oxo-2,4-bis(3,4-methylenedioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]-octan

Schmp.: 123°C;  $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$  (c = 2,0, CHCl<sub>3</sub>);  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  : 238, 286,5 nm;  
 IR (KBr): 1767 (Lactongruppe), 1500, 1485, 1445, 1435, 1260, 1235, 1162, 1032, 926, 800 cm<sup>-1</sup>  
 MS (70eV) : m/e = 368 (M<sup>+</sup>), 149, 131, 161, 135, 150, 283, 255

Das Fragment m/e 283 ( M-85 ) resultiert aus der Abspaltung eines unsubstituierten  $\gamma$ -Lactonrings. Sie ist nur möglich, wenn die Arylreste an C-2 und C-4 stehen. Die Zusammensetzung dieses Fragments wurde durch Massenfnebestimmung als C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub> bestätigt.

Aptosimol ( $\underline{4}$ ): Nadeln (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>), (+)-8-Hydroxy-2,4-bis(3,4-methylenedioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo-[3,3,0]-octan

Schmp.: 158°C;  $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$  (c = 2,0 und 1,0, Aceton);  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  : 237, 287 nm;  
 IR (KBr): 3490 (-OH), 1605, 1490, 1440, 1250, 1040, 995, 937, 812 cm<sup>-1</sup>  
 MS (70eV) : m/e = 370 (M<sup>+</sup>), 149, 151, 161, 131, 135, 194, 150, 173, 323, 176, 352

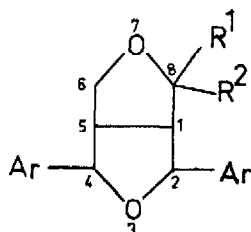
4-Acetat: (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>)

IR (KBr): 1735, 1605, 1500, 1485, 1440, 1240, 1030, 925, 800 cm<sup>-1</sup>  
 MS (70eV) : m/e = 135, 149, 161, 151, 412 (M<sup>+</sup>), 131, 203, 115, 189, 323, 173, 176, 121, 352

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 1, 2, 3, 4, 4, 4-Acetat ( $\delta$ )

Protonen	<u>1</u> ( $\text{CDCl}_3$ )	<u>2</u> ( $\text{CDCl}_3$ )	Protonen	<u>3</u> ( $\text{CDCl}_3$ )	<u>4</u> (Aceton- $\text{d}_6$ )	<u>4</u> -Acetat ( $\text{CDCl}_3$ )
Aromaten	6,72-6,94 m	6,70-6,95 m	Aromaten	6,65-6,95 m	6,60-7,20 m	6,76-7,00 m
$-\text{OCH}_2^-$	5,91 s	5,90 s	$-\text{OCH}_2^-$	5,94 s 5,92 s	5,95 s 5,94 s	5,96 s
$-\text{OCH}_3$	3,85 s 3,88 s	3,86 s	$-\text{OCH}_3$	-	-	-
Ar-OH	-	5,68 m	Ar-OH	-	-	-
-OH	-	-	-OH	-	2,82 s	-
$-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ $\text{O}$	-	-	$-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ $\text{O}$	-	-	2,04 s
H-1, H-5	2,90-3,25 m	2,90-3,25 m	H-1, H-5	3,0-3,55 m	2,70-3,30 m	2,70-3,35 m
H-4a, H-8a	3,75-4,04 Doppel-d teilweise überlagert	3,70-4,00 Doppel-d teilweise überlagert $J_{\text{vic}} = 3,75 \text{ Hz}$	H-6a	3,85-4,15 Doppel-d $J_{\text{vic}} = 4,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{gem}} = 9 \text{ Hz}$	3,85-4,10 Doppel-d $J_{\text{vic}} = 2,3 \text{ Hz}$ $J_{\text{gem}} = 9 \text{ Hz}$	3,90-4,15 Doppel-d $J_{\text{vic}} = 2,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{gem}} = 9 \text{ Hz}$
H-4e, H-8e	4,04-4,44 Doppel-d $J_{\text{vic}} = 6,7 \text{ Hz}$ $J_{\text{gem}} = 9 \text{ Hz}$	4,02-4,44 Doppel-d $J_{\text{vic}} = 6,7 \text{ Hz}$ $J_{\text{gem}} = 9 \text{ Hz}$	H-6e	4,18-4,45 Doppel-d $J_{\text{vic}} = 6,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{gem}} = 9 \text{ Hz}$	4,10-4,35 Doppel-d $J_{\text{vic}} = 5,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{gem}} = 9 \text{ Hz}$	4,15-4,50 Doppel-d $J_{\text{vic}} = 5,5 \text{ Hz}$ $J_{\text{gem}} = 9 \text{ Hz}$
H-2, H-6	4,73 d $J = 4,5 \text{ Hz}$	4,70 d $J = 4,5 \text{ Hz}$	H-2, H-4	5,28 d 5,29 d $J = 3,5 \text{ Hz}$	4,78 d 4,89 d $J = 6,5 \text{ Hz}$	4,90 d 5,08 d $J = 6,8 + 6 \text{ Hz}$
			H-8	-	5,55 m	6,38 s

Aus diesen spektralen Daten ergeben sich die Strukturvorschläge 3 und 4 :



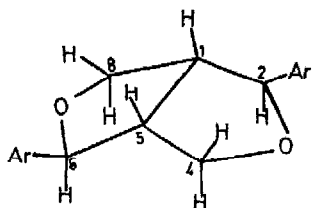
3 : Ar : 3,4-Methylenedioxyphenyl

R<sup>1,2</sup> : =O

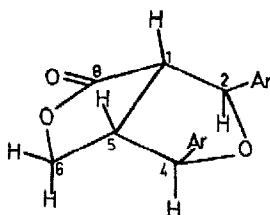
4 : Ar : 3,4-Methylenedioxyphenyl-

R<sup>1</sup> : -OH

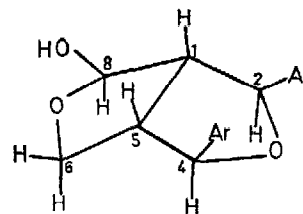
R<sup>2</sup> : -H



1, 2



3



4

Die NMR-Spektren von 3 und 4 weichen von denen der 2,6-diarylsubstituierten Bisepoxy lignane des Sesamintyps ab. H-1 und H-5 sind nicht mehr äquivalent und ergeben breite, komplizierte Multipletts. H-2 und H-4 sind durch den Einfluß der Substituenten ebenfalls nicht ganz äquivalent. Die Methylengruppen an C-6 ergeben den Protonen an C-4 und C-8 bei Sesamin vergleichbare Signale. Das durch die Entschirmung der Halbacetalgruppe tieffeldverschobene Proton H-8 bei 4 läßt kaum eine Kopplung mit H-1 erkennen. Die Erklärung hierfür und für die Werte der Kopplungskonstanten von H-2 und H-4 ist wahrscheinlich in Konformationsänderungen zu suchen, die durch die OH- bzw. Carbonylsubstitution ausgelöst werden. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß den Verbindungen 3 und 4 ein neuer Typ von Bisepoxy lignanen zugrunde liegt. Sie dürften bisäquatoriale Konfiguration, aber unterschiedliche und vom Sesamintyp abweichende Konformation besitzen.

1. A. M. Duffield, *J. Heterocycl. Chem.* 4, 16 (1967)
2. A. Pelter, *J. Chem. Soc., C*, (1967), 1376
3. H. Kakisawa, T. Kusumi, H. Y. Hsü, Y. P. Chen, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 43, 11, 3631 (1970) und *Phytochemistry* 11, 2289 (1972)
4. F. Abe, S. Yahara, K. Kubo, G. Nonaka, H. Okabe, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* 22 (11) 2650 - 2655 (1974)