

## Über die Biosynthese des Bergenins, 1. Mitt.:

Einbau von kernnah-markierten Phenylpropankörpern  
in das Bergenin

(Vorläufige Mitteilung)

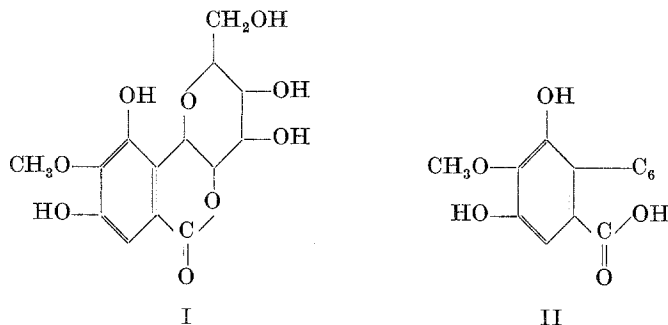
Von

H. Kindl

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 28. September 1964)

Bergenin (I), das 2-Hydroxymethyl-3,4,8,10-tetra-hydroxy-9-methoxy-tetrahydropyrano[3,2-*c*]isochromanon<sup>1</sup>, kann als ein Äther des 3-(1',2',3',4'-Tetrahydroxybutyl)-4,5,7-trihydroxy-6-methoxy-3,4-dihydro-,isocumarins<sup>2</sup> oder als C-Glucosid einer Benzoessäure (II) angesehen werden.



Bergenin kommt in verschiedenen Gattungen (*Astilbe*, *Bergenia*, *Rodgersia*) der Familie *Saxifragaceae* vor und stellt einen charakteristischen Inhaltsstoff der Wurzeln dar. Es ist neben dem ebenfalls in *Saxifragaceae* vorkommenden Hydrangenol<sup>2</sup> und Phyllodulein<sup>3</sup> und dem in verschiedenen

<sup>1</sup> J. E. Hay und L. J. Haynes, J. Chem. Soc. [London] **1958**, 2231.

<sup>2</sup> G. Billek und H. Kindl, Mh. Chem. **93**, 85 (1962).

<sup>3</sup> H. Arakawa, Bull. chem. Soc. Japan **33**, 200 (1960).

Mikroorganismen gefundenen Mellein<sup>4</sup> eines der wenigen von der Natur gebildeten Isocumarine.

Man kann vermuten, daß Bergenin als Isocumarin weder mit dem aus Zimtsäure und 3 Acetateinheiten entstehenden Hydrangenol<sup>5</sup> noch mit den 3-Methylisocumarinen verschiedener *Streptomyces*-<sup>6</sup> und *Aspergillus*-Arten<sup>7</sup> biogenetisch verwandt ist.

Als Studienobjekte für die vorliegenden Untersuchungen dienten Blattstände von *Astilbe chinensis*, die in eine Lösung der betreffenden Vorstufe gestellt und dem Licht zweier Leuchtröhren ausgesetzt wurden. Nach 4tägigem Stoffwechsel wurden die Blätter mit Aceton extrahiert, das Chlorophyll und andere ätherlösliche Stoffe abgetrennt und das Bergenin durch Dünnschichtchromatographie (Essigester,  $R_f = 0,28$ ) angereichert. Nach darauffolgender papierchromatographischer Reinigung (Essigester—Aceton—Wasser = 6:3:1,  $R_f = 0,41$ ) zeigte das aus Wasser umkristallisierte Bergenin eine konstant bleibende spezifische Aktivität.

Die in dieser Arbeit verwendeten <sup>14</sup>C-markierten Vorstufen wurden nach bekannten Verfahren hergestellt bzw. von The Radiochemical Centre, Amersham, bezogen. Isoferulasäure-3-<sup>14</sup>C, deren Synthese bisher nicht beschrieben wurde, konnte durch Kondensation von Isovanillin-carbonyl-<sup>14</sup>C mit Malonsäure<sup>8</sup> erhalten werden.

Die zu Beginn der Arbeiten aufgestellte und im folgenden kurz skizzierte Arbeitshypothese der Biosynthese des Bergenins erwies sich als überaus fruchtbar und konnte die erhaltenen experimentellen Ergebnisse auch quantitativ erklären. Bergenin wird in dieser Hypothese als C-alkylierte Benzoessäure betrachtet. Benzoessäuren können sowohl durch Hydroxylierung oder Methoxylierung anderer Benzoessäuren oder durch Abbau einer mit dem gleichen Hydroxylierungstyp am Kern versehenen Zimtsäure gebildet werden<sup>9</sup>. Man kann als Alkylierungsmittel (in Analogie zu N-Alkylierungen mit 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat<sup>10</sup>) ein aus 6-Phosphoglucosyl-1-pyrophosphat unter Abspaltung von Pyrophosphat gebildetes Kation annehmen. Am Kern sollte diese  $S_E$ -Reaktion durch den +*M*-Effekt der ortho- und paraständigen Hydroxylgruppen erleichtert werden. Aus ähnlichen Erwägungen heraus sollte eine Alkylierung dieses Typs bei einer Zimtsäure leichter erfolgen als bei der entsprechenden Benzoessäure. Unter diesen Annahmen sollte die Biosynthese des Bergenins, ausgehend von Phenylpropankörpern, über die 3-Hydroxy-4-methoxy-zimtsäure oder Trihydroxyzimtsäure-

<sup>4</sup> J. Blair und G. T. Newbold, J. Chem. Soc. [London] **1955**, 2871.

<sup>5</sup> G. Billek und H. Kindl, Mh. Chem. **93**, 814 (1962).

<sup>6</sup> L. A. Mitscher, W. W. Andres und W. McCrae, Experientia [Basel] **20**, 258 (1964).

<sup>7</sup> C. H. Hassall und D. W. Jones, J. Chem. Soc. [London] **1962**, 4189.

<sup>8</sup> G. Billek, A. Schimpl und H. Kindl, in Vorbereitung.

<sup>9</sup> H. Kindl und G. Billek, Mh. Chem. **95**, 1044 (1964).

<sup>10</sup> J. J. Reynolds und G. M. Brown, J. Biol. Chem. **239**, 317 (1964).

derivate verlaufen, nachdem die Alkylierung bereits auf der Stufe der Phenylpropankörper erfolgte.

Die in Tab. 1 zusammengefaßten Ergebnisse der Einbauversuche stimmen mit der Hypothese gut überein. So zeigten die hydroxylierten Zimtsäuren einen höheren Einbau als Zimtsäure und diese wieder einen besseren als Benzoesäure. Acetat wurde bei kurzen Stoffwechselzeiten nicht eingebaut. Weiters konnte bewiesen werden, daß das kernnahe C-Atom der Seitenkette der Phenylpropanvorstufen in das Carbonyl-C-Atom des Bergenins übergeführt wird, da das Bergenin die gleiche spezifische Aktivität wie die durch Alkalischmelze erhaltene 4-O-Methylgallussäure besaß.

Tabelle 1

| Vorstufen                          | $\mu\text{Mol}$ | spezif. Akt.,<br>mC/mMol | Einbau in das<br>Bergenin. ‰ |
|------------------------------------|-----------------|--------------------------|------------------------------|
| D-Glucose-(U)- $^{14}\text{C}$     | 100             | 1,2                      | 0,5                          |
| Benzoesäure-7- $^{14}\text{C}$     | 10              | 1,0                      | 0,1                          |
| DL-Phenylalanin-3- $^{14}\text{C}$ | 20              | 2,5                      | 0,9                          |
| Zimtsäure-3- $^{14}\text{C}$       | 20              | 0,35                     | 0,3                          |
| Isoferulasäure-3- $^{14}\text{C}$  | 40              | 0,13                     | 1,1                          |
| p-Cumarsäure-3- $^{14}\text{C}$    | 20              | 1,0                      | 0,7                          |
| Acetat-1- $^{14}\text{C}$          | 20              | 1,0                      | 0,05                         |

Genauere Untersuchungen über die Vorläufer-Eigenschaften verschiedener Phenylpropankörper und ein selektiver Abbau zur Lokalisierung der Aktivität innerhalb des Bergenins sind in Vorbereitung.

Diese Untersuchungen wurden durch die *Seegen*-Stiftung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften unterstützt, wofür ich besonders danke.