

ZUR BIOSYNTHESE DES MORRONISIDS

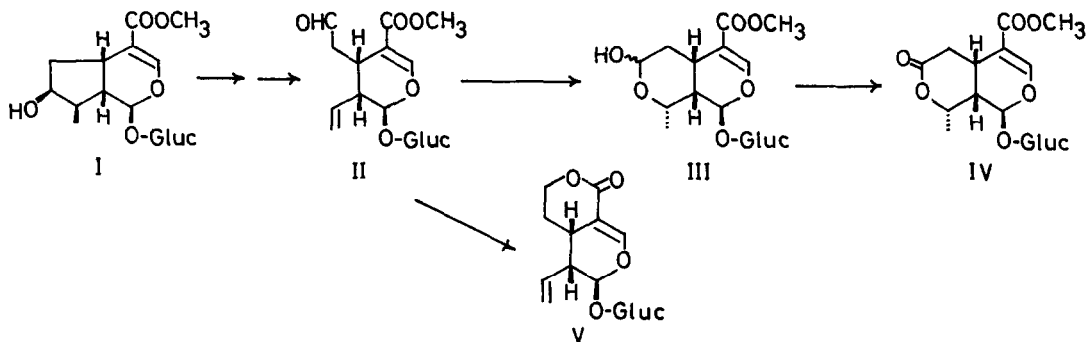
Hiroyuki Inouye, Shinichi Ueda und Yoshio Takeda

Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

(Received in Germany 21 September 1971; received in UK for publication 28 September 1971)

Morronisid (III) wurde zuerst von Souzu und Mitsuhashi^{1,2} aus einer Caprifoliacee, *Lonicera morrowii* A. Gray, zusammen mit Secologanin (II), Kingisid (IV), Swerosid (V) usw. isoliert. Danach wurde es von Endo und Taguchi³ aus einer Cornacee, *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc., beisammen mit Loganin (I) und schliesslich von unserer Gruppe⁴ aus einer Gentianacee, *Gentiana thunbergii* (G. Don) Griseb., isoliert.

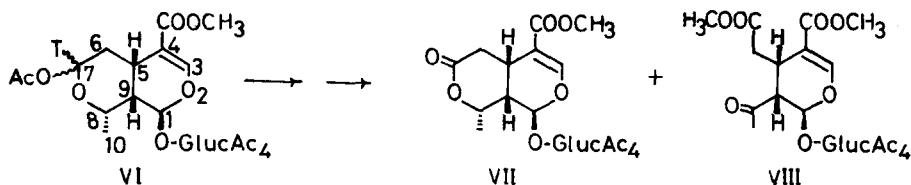
Seine Struktur^{1,5} ist in der Formel III wiedergegeben. Der ihm entsprechende Lacton-Körper ist Kingisid (IV). Die beiden sind weiter strukturell nahe mit Secologanin (II) und Swerosid (V) verwandt. Sowohl das Vorkommen dieser vier Glucoside in einer *Lonicera*-Pflanze als auch das Auftreten von III in einer *Gentianacee* deuten darauf hin, dass diese vier Glucoside biosynthetisch nahe verwandt sind. Es ist schon bekannt, dass Secologanin (II) bei der Biosynthese der Secoiridoidglucoside der *Gentianaceen* sowie der Indolalkaloide eine wichtige Rolle spielt. Daher könnte man sich wohl für diese Glucoside den folgenden Biogeneseweg vorstellen: Das aus Loganin (I) gebildete Secologanin (II), das einer-



seits eine Rolle als Precursor des Swerosids (V) spielt, dürfte andererseits durch Addierung der Sauerstofffunktion an die 8-10-Doppelbindung Morronisid (III) liefern, welches letzteres weiter durch Oxydation an der Hemiacetalgruppe Kingisid (IV) ergibt.

Zum Nachweis dieser Route haben wir zuerst (7-³H)-Loganin (I) an *Gentiana thunbergii* und dann (Carbo-¹⁴C-methoxy)-secologanin (II) an *Cornus officinalis* appliziert⁶ und die Inkorporation in Morronisid (III) überprüft.

Die wässr. Lösung des (7-³H)-Loganins⁷ (I) (9,9 mg, spez. Akt. $3,41 \times 10^9$ dpm/m Mol) wurde an die *Gentiana*-Pflanzen durch Wasserkultur durch die Wurzeln appliziert. 5 Tage nach dem Beginn der Applikation wurde die Pflanze (5 Kräuter, 6,5 g) mit Methanol extrahiert und durch Aufarbeitung in üblicher Weise Morronisid (III) isoliert. Es wurde dann in Pentaacetat (VI) übergeführt und zur konstanten Aktivität von $1,26 \times 10^7$ dpm/m Mol umgelöst. Die Einbaurate betrug 0,13 %. Das Pentaacetat (VI) wurde ferner nach der Verseifung mit wässrig-alkoholischer KHCO_3 -Lösung einer Jones-Oxydation und Methylierung mit Diazomethan unterworfen. Dabei erhielt man das Kingisid-tetraacetat (VII) und den Ketodimethylester (VIII), in denen sich keine Radioaktivität nachweisen liess. Somit wurde klargelegt, dass Loganin (I) unter Erhaltung des Protons an der Stellung 7 in Morronisid (III) inkorporiert wird.



(Carbo-¹⁴C-methoxy)-secologanin (II) wurde durch Methylierung der Secologaninsäure, die durch Verseifung des Secologanins⁸ mittels 0,25 N wässr. NaOH erhalten wurde, mit ¹⁴C-Diazomethan⁹ hergestellt. Die wässr. Lösung des (Carbo-¹⁴C-methoxy)-secologanins (22,0 mg, spez. Akt. $7,25 \times 10^8$ dpm/m Mol) wurde an einen Zweig von *Cornus officinalis*, der 24 Früchte trug, durch Zweigschnitt appliziert. 5 Tage nach dem Beginn der Applikation wurden die Früchte (14 g) gesammelt und genauso wie oben aufgearbeitet. Man erhielt dabei das Morronisid-

pentaacetat (VI) von der spez. Aktivität $1,33 \times 10^5$ dpm/m Mol. Die Einbaurrate betrug 0,09 %¹⁰.

Auf Grund der obigen beiden Applikationsversuche mit den markierten Substanzen wurde eindeutig nachgewiesen, dass das Morronisid (III) in den Pflanzen über Loganin (I) und Secologanin (II) gebildet wird.

Für die Sammlung der Gentiana-Pflanze sind wir Herrn Prof. I. Nishioka der Universität Kyushu sehr verbunden. Ebenso danken wir Herrn Prof. H. Mitsuhashi der Universität Hokkaido für Überlassung der Probe von Secologanin und Herrn K. Kobata vom Botanischen Garten der Provinz Kyoto für Überlassung der Cornus-Pflanze. Für die finanzielle Unterstützung sind wir der Takeda Science Foundation zu Dank verpflichtet.

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- 1 I. Souzu und H. Mitsuhashi, Tetrahedron Letters 1969, 2725.
- 2 I. Souzu und H. Mitsuhashi, *ibid.* 1970, 191.
- 3 T. Endo und H. Taguchi, Vortrag in der 90. Jahressammlung der Jap. Pharmaz. Ges. (Sapporo, den 8. Juli 1970).
- 4 H. Inouye und Y. Nakamura, Yakugakuzasshi 91, 755 (1971).
- 5 H. Inouye, T. Yoshida, S. Tobita, K. Tanaka und T. Nishioka, Tetrahedron Letters 1970, 2459.
- 6 Applikationsversuche wurden an die Gentiana-Pflanzen im Blühstadium Ende April und an die Cornus-Pflanze Mitte Juli durchgeführt. Zeitlich waren wir nicht imstande, nur mit der einzigen Pflanze Versuche vorzunehmen.
- 7 H. Inouye, S. Ueda und Y. Takeda, Z. für Naturforsch. 24 b, 1667 (1969).
- 8 Das dazu gebrauchte Secologanin wurde aus *Lonicera morrowii* isoliert.
- 9 ¹⁴C-Diazomethan wurde aus N-Nitroso-β-¹⁴C-methylaminoisobutylmethylketon

hergestellt.

- 10 Die exakte Einbaurate sollte vielfach höher sein, da man in diesem Versuche nur die Früchte von der Pflanze aufgearbeitete.