

ÜBER DIE BIOSYNTHESE DES DEUTZIOSIDS

Hiroyuki Inouye*, Shinichi Ueda und Shinichi Uesato

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

(Received in Germany 12 November 1976; received in UK for publication 24 January 1977)

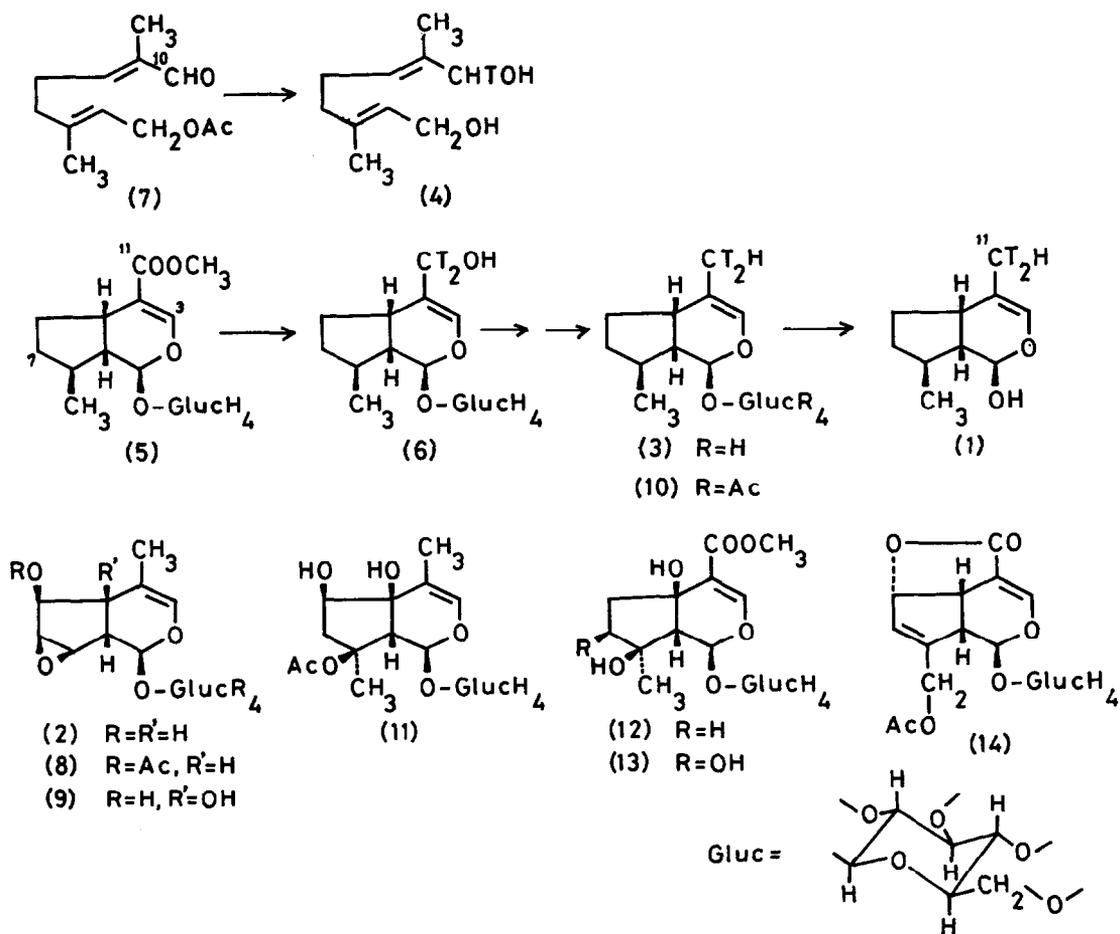
In der vorigen Mitteilung¹⁾ berichteten wir, dass das C-Atom 2 der Mevalonsäure bei der Biosynthese einiger Iridoidglucoside nur in die Stellung 3 bzw. 7, nicht dagegen in die Stellung 11 bzw. 10 eingebaut wird und dass folglich diese Glucoside vermutlich über Iridodial (1) gebildet werden. Die vorliegende Mitteilung beschäftigt sich mit der weiteren Untersuchung der Biosynthese des Deutziosids (2), eines Glucosids von *Deutzia crenata* Sieb. et Zucc., welches auch in der vorigen Mitteilung erwähnt wurde.

Wir haben die folgenden drei radioaktiv markierten Verbindungen an diese Pflanze appliziert: das Iridodial (1), sein Glucosid (3) sowie das 10-Hydroxygeraniol (4), dessen Rolle als Intermediärprodukt zwischen Mevalonsäure und Geraniol einerseits und den Secoiridoidglucosiden und Indolalkaloiden andererseits schon von Arigoni et al²⁾ und Battersby et al³⁾ aufgeklärt wurde. Die zu den Applikationsversuchen benötigten markierten Substanzen wurden folgenderweise hergestellt: i) 7-Desoxyloganin (5) wurde durch LiAl^3H_4 -Reduktion in Tetrahydrofuran bei -15° bis 0° C in $(11-^3\text{H}_2)$ -11-Alkohol (6) übergeführt, der letzte wurde seinerseits durch Acetylierung, Hydrogenolyse über Pd-C und anschliessende Deacetylierung zu $(11-^3\text{H}_2)$ -Iridodialglucosid (3) umgesetzt. ii) Durch Hydrolyse dieses Glucosids (3) mit β -Glucosidase wurde $(11-^3\text{H}_2)$ -Iridodial (1)⁴⁾ erhalten. iii) Das durch SeO_2 -Oxydation von Geranylacetat erhaltene 10-Oxo-geranylacetat (7)⁵⁾ wurde schliesslich durch Reduktion mittels $\text{LiAl}^3\text{H}_4\text{-AlCl}_3$ in $(10-^3\text{H})$ -10-Hydroxygeraniol (4) übergeführt.

Diese drei markierten Substanzen wurden getrennt an *Deutzia crenata* appliziert, und fünf Tage nach dem Beginn der Applikation wurde das Deutziosid (2) isoliert. Die Aktivität des in jedem Versuch isolierten Glucosids (2) wurde jeweils nach der Reinigung als Acetat (8) gemessen. Das Scabrosid (9), das zusammen mit Deutziosid (2) in dieser Pflanze vorkommt, wurde in

diesen Versuchen nicht isoliert, da dessen Reinigung beträchtliche Schwierigkeit bereitete. Deutziosid-pentaacetat (8) wurde weiter jeweils nach der Zemplén'schen Reaktion der Kuhn-Roth-Oxydation unterworfen und die Aktivität der resultierenden Essigsäure gemessen. Das Glucosid (2) aus dem Versuch mit 10-Hydroxygeraniol (4) wurde fernerhin nach der oben erwähnten Reinigung in Form seines Acetats (8) und der darauffolgenden Deacetylierung dem Ozonabbau unterworfen. Dann wurde auch die Aktivität der dabei entstehenden Ameisensäure bestimmt.

Wie man aus Tab. 1 ersieht, ergaben diese Versuche, dass alle applizierten Substanzen in Deutziosid (2) eingebaut wurden. Die Abbauprobe deuteten weiter darauf hin, dass das C-Atom 10 des 10-Hydroxygeraniols (4) in das C-Atom 3 des Deutziosids (2) inkorporiert wurde, und ferner, dass das C-Atom 11 des Iridodials (1) und dessen Glucosids (3) in die entsprechende Methylgruppe des Glucosids (2) eingebaut wurde.



Tab. 1 Applikationsversuche des 10-Hydroxygeraniols (4), des Iridodials (1) und des Iridodialglucosids (3) an *Deutzia crenata*^{a)}

Applizierte Substanz Akt. u. Menge	Spez. Akt. u. Menge des isolierten Deutziosid- pentaacetats (8)	Einbaurate in %	Verhältnis der Akt. der durch Abbau von (8) erhaltenen Säuren zu der des Glucosids in % ^{b)}	
			CH ₃ COOH	HCOOH
10-Hydroxygeraniol (4) ^{c)} 2,74 mCi, 32,14 mg	205,25 mg 3,67 × 10 ⁶ dpm/mMol	0,045	0,1	109,0
Iridodial (1) ^{d)} 0,0970 mCi, 19,30 mg	108,36 mg 8,32 × 10 ⁶ dpm/mMol	0,76	81,9	---
Iridodialglucosid (3) ^{e)} 0,105 mCi, 41,03 mg	117,28 mg 1,20 × 10 ⁷ dpm/mMol	1,09	87,1	---

a) Die applizierten Substanzen wurden als wässrige Lösung an die Pflanze appliziert.

b) Die Säuren wurden als α -Naphthylamid gereinigt.

c) Im August an 11 Zweige mit Blättern (etwa 80 cm lang, 180 g) als eine wässrige Suspension (durch Zusatz von wenig Tween 80) appliziert. Der Isotopeneffekt wurde nicht berücksichtigt.

d) Im November an 6 Zweige mit Blättern (ca. 80 cm lang, 65 g) appliziert, wobei auch Tween 80 gebraucht wurde.

e) Im November an 6 Zweige mit Blättern (ca. 80 cm lang, 55 g) appliziert.

Beim Applikationsversuch mit 10-Hydroxygeraniol (4) wurde darüber hinaus eine Verdünnungsanalyse mit Iridodialglucosid (3) vorgenommen. Der Extrakt der mit der markierten Substanz gefütterten Pflanze wurde mit Träger-Glucosid (3) versetzt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Iridodialglucosid-tetraacetat (10), das durch Acetylierung des so isolierten Glucosids (3) erhalten wurde, zeigte nach der Reinigung eine Aktivität von $2,20 \times 10^5$ dpm/mMol, welches einer Einbaurate von 0,00062 % entspricht.

All die oben erwähnten Ergebnisse sprechen eindeutig dafür, dass das Deutziosid (2) erwartungsgemäss über den folgenden Biosyntheseweg gebildet wird: 10-Hydroxygeraniol (4) \longrightarrow Iridodial (1) \longrightarrow Iridodialglucosid (3) \longrightarrow Deutziosid (2).

Hierdurch wurde auch gezeigt, dass Iridodial (1), das als biosynthetische Vorstufe für Indolalkaloide -- folglich auch für die Secoiridoidglucoside -- ausgeschlossen worden war⁶⁾,

doch mindestens für die Biosynthese des Deutziosids (2) und darüber hinaus -- im Hinblick auf die Resultate der vorigen Mitteilung¹⁾ -- wahrscheinlich auch für die Glucoside Lamiosid (11), Ipolamiid (12), Lamiid (13) und Asperulosid (14)⁷⁾ Vorläufer sein kann.

Die Aufklärung der Frage, ob die anderen Iridoidglucoside auch auf diesem Weg gebildet werden, und der ausführliche Mechanismus der Umwandlung des 10-Hydroxygeraniols (4) zu Iridodial (1) sind die künftigen Probleme, die zu klären sind.

Zum Schluss soll noch erwähnt werden, dass die absolute Konfiguration des Deutziosids (2) zum ersten Mal biosynthetisch durch Einbau des Iridodialglucosids (3) eindeutig bewiesen wurde.

REFERENZEN UND ANMERKUNGEN

- 1) H. Inouye, S. Ueda und S. Uesato, *Tetrahedron Letters* 1977, 000.
- 2) S. Escher, P. Loew und D. Arigoni, *Chem. Comm.* 1970, 823.
- 3) A. R. Battersby, S. H. Brown und T. G. Payne, *Ibid.* 1970, 827.
- 4) Hinsichtlich des NMR-Spektrums des Iridodials (1) ist keine ausführliche Angabe in der Literatur zu finden. Das Spektrum des aus 7-Desoxyloganin (5) abgeleiteten, nicht markierten Iridodials (1) spricht aber dafür, dass diese Substanz (1) wenigstens in $CDCl_3$ in Enolform vorliegt.
- 5) J. Meinwald, W. R. Thompson, T. Eisner und D. F. Owen, *Tetrahedron Letters* 1971, 3485.
- 6) R. M. Bowman und E. Leete, *Phytochemistry* 8, 1003 (1969).
- 7) Früher haben wir nachgewiesen, dass Asperulosid (14) in *Daphniphyllum macropodium* über Loganin, eine wichtige Vorstufe für die Biosynthese der Indolalkaloide, gebildet wird. (Vgl. dazu: H. Inouye, S. Ueda und Y. Takeda, *Z. Naturforsch.* 24b, 1666 (1969); H. Inouye, S. Ueda, Y. Aoki und Y. Takeda, *Chem. & Pharm. Bull.* (Tokyo) 20, 1287 (1972).) Diese Tatsache scheint mit der hier gezogenen Schlussfolgerung, dass Asperulosid (14) über Iridodial (1) entsteht, im Widerspruch zu stehen. Es dürfte aber möglich sein, dass ein Naturstoff je nach der Pflanze, in der er vorkommt, gelegentlich über verschiedene Wege gebildet wird. Ausführliche Untersuchungen über dieses Problem sind im Gange.