

TEUCARDOSID, EIN NEUES IRIDOID AUS TEUCRIUM ARDUINI L. UND

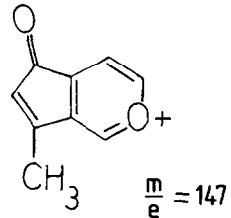
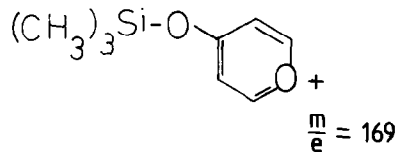
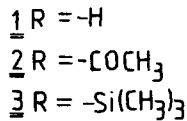
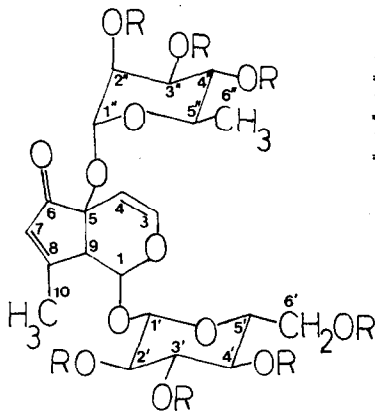
TEUCRIUM HIRCANICUM L.

Johann Ruhdorfer und Horst Rimpler *

Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Freiburg

The isolation and the determination of structure and relative configuration of a new iridoid diglycoside 1 is described.

In *Teucrium arduini* L. wurden von KOOIMAN¹⁾ 3 Iridoide chromatographisch nachgewiesen, deren Strukturen nicht ermittelt wurden. Wir haben im Rahmen chemotaxonomischer Untersuchungen²⁾ durch chromatographische Trennungen an Kieselgel- und Aluminiumoxidsäulen³⁾ aus den blühenden oberirdischen Teilen von *Teucrium arduini* L. zwei dieser Iridoide isoliert: Acetylharpagid und Teucardosid (1), eine neue Verbindung aus der Gruppe der Iridoid-1,5-Diglycoside⁴⁾. Teucardosid konnten wir auch in *Teucrium hircanicum* L. nachweisen. 1 ist eine amorphe Substanz, die wie die meisten Iridoide mit dem Reagenz nach Trim und Hill⁵⁾ eine Farbreaktion, sowie bei Behandlung mit wässrigen Säuren eine braungefärbte Lösung gibt, aus der sich ein dunkler Niederschlag abscheidet. Auch die folgenden spektroskopischen Daten sprechen für das Vorliegen eines Iridoid-Grundkörpers mit der Gruppierung -O-CH=CH-R: IR(KBr): $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$; NMR(D₂O, TTP=O): $\delta = 6,45 \text{ ppm}$ und $5,02 \text{ ppm}$ (Tab.I). Das UV-Spektrum zeigt die typische Bande für Enoläther $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} = 206 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8900$)⁶⁾. Ein weiteres Maximum bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} = 231 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8000$) deutet auf das Vorliegen eines konjugierten Enonsystems im Cyclopentanring hin (Maximum berechnet⁷⁾: 234 nm). Diese Interpretation wird gestützt durch das IR(KBr): $\nu = 1715 (\nu_{\text{C=O}})$, $1625 (\nu_{\text{C=C}}) \text{ cm}^{-1}$ und die ¹³C-NMR-Daten (Tab.II), welche gut mit den Daten des 3-Methyl-2-cyclopentenons⁸⁾ übereinstimmen. Eine exocyclische Lage der Doppelbindung ist mit den ¹H-NMR-Daten (Tab.I) nicht vereinbar. Es sollte sich daher um ein 7-en-6-on System handeln. Dies wird durch das Protonenresonanzspektrum (Entkopplungsexperimente) bestätigt: Bei Einstrahlung in das C(10)-H₃ Signal vereinfacht sich das Multiplett des C(7)-H zu einem Dublett ($J_{7,9} = 2,0 \text{ Hz}$). Bei Einstrahlung in das C(9)-H Signal dagegen wird das Multiplett des C(7)-H zum Quadruplett



($J_{7,10} = 1,3$ Hz). Diese Fernkopplung des olefinischen Protons mit dem C(10)-H₃ und C(9)-H ist nur mit der 7-en-6-on Struktur und einer axialen Stellung des C(9)-H⁹⁾ vereinbar. Das C(3)-H ist ein Dublett ($J_{3,4} = 6,5$ Hz) und zeigt keine weitere Aufspaltung, wie sie bei Fernkopplung mit einem C(5)-H zu erwarten wäre. Daher kann am C(5) kein Proton gebunden sein. Für eine Substitution am C(5) sprechen auch folgende Daten: Das Massenspektrum von $\underline{3}$ zeigt zwei Schlüsselbruchstücke (Abb.), die auf eine OH- oder OR-Gruppe am C(5) hinweisen¹⁰⁾. Unter Acetylierungsbedingungen, bei der 5-Hydroxygruppen nicht acetyliert werden¹¹⁾, entsteht ein Heptaacetat $\underline{2}$, dessen IR-Spektrum keine Bande für freie Hydroxylgruppen zeigt. Eine freie OH-Gruppe am C(5) ist deshalb auszuschließen. Nach saurer Hydrolyse wurden mittels PC und DC Rhamnose und Glucose nachgewiesen. Die beiden Zucker liegen nach halbquantitativer Auswertung der Chromatogramme im Verhältnis 1:1 vor. Dies wird durch den Vergleich der Intensität der Resonanzsignale der Zuckerprotonen C(1')-H und C(1'')-H sowie C(6'')-H₃ bestätigt. Die Verknüpfung der Zucker wurde nach der Methode von HAKOMORI¹²⁾, modifiziert nach HELLERQVIST¹³⁾ nachgewiesen. Permethylierung von $\underline{1}$, anschließende Hydrolyse und Reduktion der gebildeten Zucker liefert methylierte Aldite. Bei der gc/ms Analyse ihrer Acetate wurden 1,5-Diacetyl-2,3,4,6-tetra-O-methyl-glucit und 1,5-Diacetyl-2,3,4-tri-O-methyl-6-desoxy-mannit nachgewiesen. Daraus ergibt sich, daß die Zucker in $\underline{1}$ nicht als Disaccharid vorliegen, sondern einzeln an das Aglykon gebunden sind. Die Stellung der

Zuckerreste wurde durch NOE-Experimente ("gated" entkoppelt, Differenzspektren¹⁴) nachgewiesen: Strahlt man beim C(1')-H Signal der Glucose ein, so erhöht sich die Intensität der Signale für das C(1)-H und das C(3)-H. Strahlt man beim C(1'')-H Signal der Rhamnose ein, so kann man einen Nuclear Overhauser Effekt auf das C(9)-H nachweisen (Nachweis auch in umgekehrter Richtung möglich). Dies beweist, daß die Glucose am C(1) und die Rhamnose am C(5) des Aglykons gebunden ist. Darüberhinaus wird durch die Wechselwirkung zwischen C(1'')-H und C(9)-H auch die cis-Anordnung der Substituenten am C(5) und C(9), d.h. die cis Verknüpfung der Ringe bewiesen. Das ergibt sich auch aus der Fernkopplung $J_{4,9} = 1,3$ Hz. Bei einer trans-Verknüpfung beider Ringe kann sich, wie Dreiding Modelle zeigen, keine W-Anordnung der Kohlenstoffatome bilden, die aber für eine long range Kopplung über 4 Bindungen erforderlich ist⁹). Die Konfiguration der Zucker am C(1') und C(1'') ergibt sich aus den ¹H-NMR-Daten: Die Glucose ist β -glykosidisch ($J_{1',2'} = 8,0$ Hz), die Rhamnose α -glykosidisch ($J_{1'',2''} = 2,0$ Hz) gebunden. Der Cyclopentenonring sollte wegen des Enonsystems planar gebaut sein¹⁵). Die relative Konfiguration am C(1) läßt sich aus der Kopplungskonstanten $J_{1,9} = 1,8$ Hz ableiten. Dieser Wert spricht für eine trans-Anordnung der Protonen am C(1) und C(9), wobei C(1)-H äquatorial und das C(9)-H axial angeordnet ist und der Dihydropyranring in einer HC₉¹-Konformation vorliegt. Faßt man die Ergebnisse zusammen, so ergibt sich die Struktur und relative Konfiguration 1 für Teucardosid.

Tabelle I: ¹H-NMR-Daten

(250 MHz, δ -Skala, D₂O, TTP=0, Kopplungskonstanten in Hz)

C(1)-H	C(3)-H	C(4)-H	C(7)-H	C(9)-H	C(10)-H ₃	C(1')-H	C(1'')-H	C(6'')-H ₃
5,98	6,45	5,02	6,11	3,80	2,31	4,75	5,31	1,20
d	d	dd	m	m	dd	d	d	d
$J_{1,9} = 1,8$	$J_{3,4} = 6,5$	$J_{3,4} = 6,5$	$J_{7,10} = 1,3$		$J_{7,10} = 1,3$	$J_{1',2'} = 8,0$	$J_{1'',2''} = 2,0$	$J_{5,6''} = 6,5$
		$J_{4,9} = 1,3$	$J_{7,9} = 2,0$		$J_{9,10} = < 1$			

d=Dublett, dd=Dublett-Dublett, m=Multipllett

Tabelle II: ^{13}C -NMR-Daten(20,15 MHz, δ -Skala, D_2O , TTP=0)

C(3)	C(4)	C(6)	C(7)	C(8)	C(10)	C(1')	C(1'')	C(6'')
146,1	104,6	208,2	130,5	180,1	20,4	98,8	101,2	19,3
d	d	s	d	s	q	d	d	q

s=Singulett, d=Dublett, q=Quadruplett

Danksagung: Für die Aufnahmen der NMR-Spektren, die Durchführung der NOE-Experimente und für anregende Diskussionen danken wir Herrn Dr.D.Hunkler, Institut für Organische Chemie der Universität Freiburg. Für die gc/ms-Aufnahmen der Zucker danken wir Herrn Dr.H.Mayer, Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg.

- 1) P.Kooiman, *Acta Bot.Neerl.* 21, 417 (1972).
- 2) Teil der Dissertation, J.Ruhdorfer, Universität Freiburg in Vorbereitung.
- 3) S.Milz und H.Rimpler, *Z.Naturforsch.* 34c, 319 (1979).
- 4) M.L.Scarpati und P.Esposito, *Gazz.Chim.Ital.* 97, 1209 (1967),
M.Guiso, M.L.Scarpati, *Gazz.Chim.Ital.* 99, 800 (1969),
A.Bianco et al., *Gazz.Chim.Ital.* 109, 561 (1979).
- 5) A.R.Trim und R.Hill, *Biochem.J.* 50, 310 (1952).
- 6) J.M.Bobbitt und K.P.Segebarth, *Cyclopentanoid Terpene Derivatives*
(W.I.Taylor und A.R.Battersby ed.), Marcel Dekker, New York (1969).
- 7) W.Simon und P.Clerc, *Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, Akad.Verlagsges., Frankfurt (1967).
- 8) E.Breitmaier und W.Voelter, ^{13}C -NMR-Spectroscopy, Weinheim (1978).
- 9) S.Sternhell, *Quart.Rev.* 23, 236 (1969).
- 10) T.W.Bentley, R.A.W.Johnstone, J.Grimshaw, *J.Chem.Soc. C*, 2234 (1967),
H.Inouye, K.Uobe und M.Hirai, *J.Chromatogr.* 118, 201 (1976),
H.Rimpler und H.Pistor, *Z.Naturforsch.* 29c, 368 (1974).
- 11) M.L.Scarpati und M.Guiso, *Gazz.Chim.Ital.* 99, 1150 (1969).
- 12) S.Hakomori, *Biochem.J.* 55, 205 (1964).
- 13) H.Björndal, C.G.Hellerqvist et al., *Angew.Chem.* 82, 643 (1970).
- 14) R.Rowan III, J.A.McCammon und B.D.Sykes, *J.Amer.Chem.Soc.* 96, 4773 (1974).
- 15) J.Dale, *Stereochemie und Konformationsanalyse*, Weinheim (1978).

(Received in Germany 10 November 1980)