

ZUR BIOSYNTHESE DES CATALPALACTONS¹⁾

Hiroyuki Inouye*, Shinichi Ueda, Kenichiro Inoue, Toshimitsu Hayashi und Toru Hibi

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

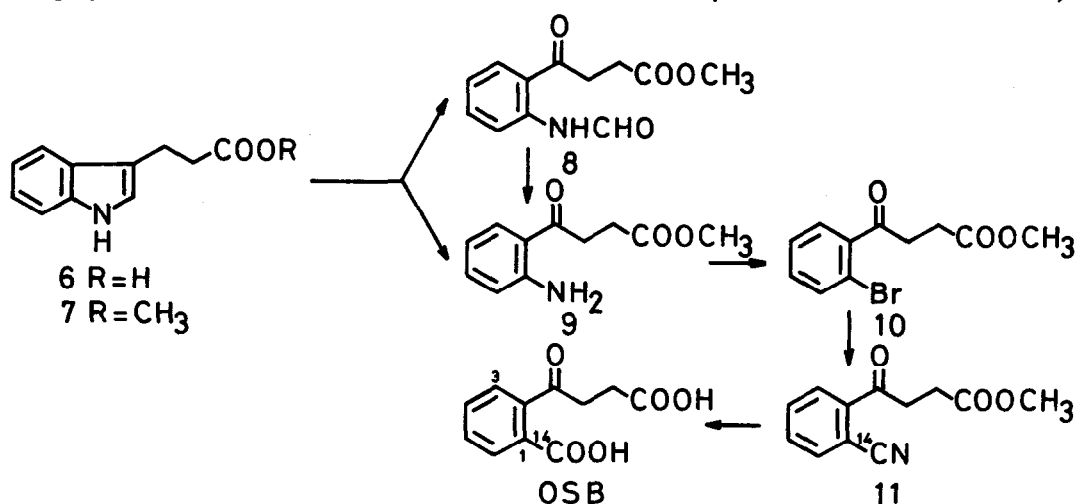
(Received in Germany 25 March 1975; received in UK for publication 5 June 1975)

Früher hatten wir bereits aus dem Holz der *Bignoniacee*, *Catalpa ovata* G. Don, Catalpalacton (1), Catalponol (2) und fünf in kleiner Menge vorkommene α -Lapachone wie 4,9-Dihydroxy- α -lapachon (3) isoliert und ihre Strukturen aufgeklärt^{2,3,4)}. Nach Angaben der Literatur sind schon verschiedene Naphthochinonkörper wie Desoxylapachol (4) und Lapachol (5) aus den *Bignoniaceen* isoliert worden, die alle genauso wie die Stoffe des *Catalpa*-Holzes das Grundskelett des Prenylnaphthochinons besitzen⁵⁾. Aufgrund der strukturellen Charakteristika dieser Stoffe, zu denen noch keine biosynthetischen Versuche unternommen worden sind, liegt die Vermutung nahe, dass sie auf demselben Biosyntheseweg wie die Vitamin K-Gruppe^{6,7,8,9)}, Lawson^{8,10,11)} und Juglon^{8,12)} aus Shikimisäure und Ketoglutarinsäure über *o*-Succinylbenzoesäure (OSB) gebildet werden. Zu dieser Stoffklasse gehören ausser den oben erwähnten Chinonen Anthrachinone der *Rubiaceen* wie Alizarin¹³⁾, Morindon¹³⁾ und dgl., die nach den vorhandenen Befunden auch über OSB gebildet werden und die weiterhin durch Ringschluss eines der Desoxylapacholgruppe angehörigen Stoffes entstanden sein dürften. Der nähere biosynthetische Prozess, im besonderen der Prenylierungsmechanismus dieser Naphtho- bzw. Anthrachinone bleibt jedoch noch im Unklaren. So gibt es bei Vitamin K₂¹⁴⁾ und Alizarin¹⁵⁾ zwei Antworten auf die Frage nach der Stellung, wo in Bezug auf die ursprüngliche Shikimisäure bzw. OSB die Prenylierung erfolgt.

Catalpalacton (1) scheint nach seiner Struktur durch Aufspaltung des chinoiden Rings des Desoxylapachols (4) bzw. seines Derivates gebildet zu werden. Wenn dies wirklich der Fall ist, muss 1 für die Lokalisierung des von der Carboxylgruppe der Shikimisäure -- 1-Carboxylgruppe der OSB -- herstammenden C-Atoms in Prenylnaphthochinonabkömmlingen, nämlich für die Feststellung der Prenylierungsposition an OSB sehr günstig sein, da in seinem Molekül die eine Carbonylgruppe des chinoiden Rings zum Alkohol reduziert, die andere dagegen zu einer Carboxyl-

Gruppe oxydiert worden ist.

Daher haben wir versucht, durch Applikation der synthetisch hergestellten 1-(^{14}C -Carboxy)-OSB an der *Catalpa*-Pflanze den Einbau und zwar die Art des Einbaus dieser Substanz in Catalpalacton (1) zu untersuchen. Dabei wurde weiterhin überprüft, ob OSB auch in Catalponol (2) eingebaut worden ist. Die benötigte 1-(^{14}C -Carboxy)-OSB wurde in der folgenden Weise hergestellt: Indolpropionsäure (6), die durch Kondensation von Indol mit Acrylsäure leicht zu erhalten ist,



wurde in den Methylester (7) übergeführt und mittels NaJO₄ oxydiert, wobei sich *o*-Formylamino-benzoylpropionsäure-methylester (8) und dessen Hydrolyseprodukt, *o*-Aminobenzoylpropionsäure-methylester (9), erhalten liessen. Der letztere lieferte ferner durch Sandmeyer-Reaktion *o*-Brombenzoylpropionsäure-methylester (10), der nach Überführung in das Nitril (11) durch Einwirkung von Cu¹⁴CN zur gewünschten 1-(^{14}C -Carboxy)-OSB hydrolysiert wurde. Sie wurde als wässr. Lösung in einen Zweig der *Catalpa*-Pflanze appliziert, 7 Tage nach dem Beginn der Applikation wurde der Zweig zerschnitten und mit Benzol extrahiert. Aus dem Auszug isolierten wir durch Chromatographie Catalpalacton (1) und Catalponol (2). 1 wurde durch Behandlung mit wässr. Alkalilösung in Catalpalactonsäure (12) und 2 durch Jones-Oxydation in Catalponon⁴ übergeführt, dann die beiden Produkte jeweils weiter durch Kombination von Chromatographie und Umkristallisation bis zu einer konstanten Aktivität gereinigt. Die so gewonnene spez. Aktivität des Catalpalactons (1) und des Catalponols (2) sowie die jeweilige Einbauraten und spez. Einbauraten von OSB in 1 und 2 sind in Tab. 1 dargestellt. Diese Befunde bewiesen erstmals, dass es sich bei diesen beiden Substanzen um Naphthochinonabkömmlinge handelt, die über OSB gebildet werden.

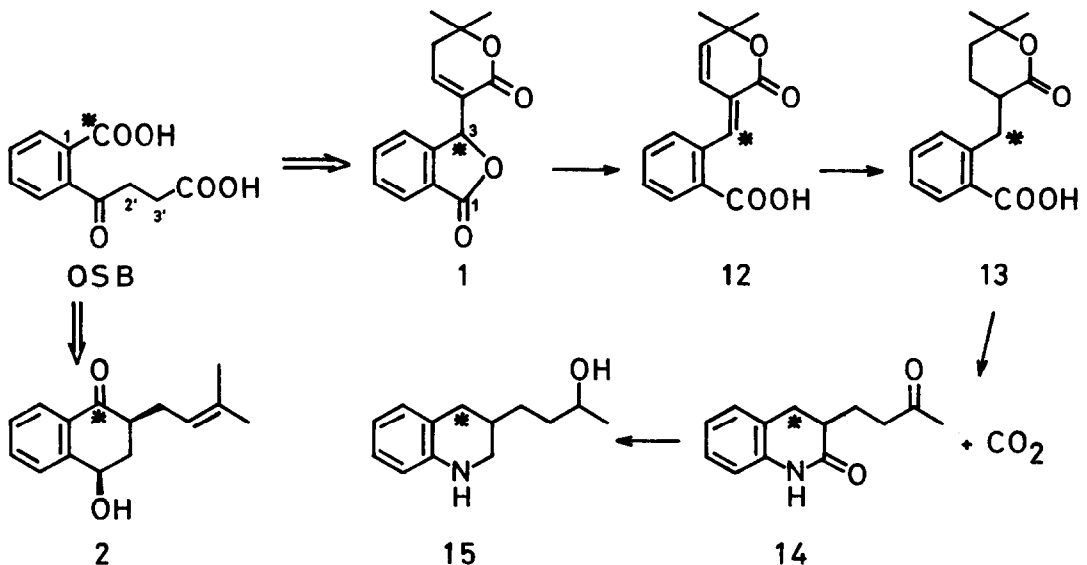
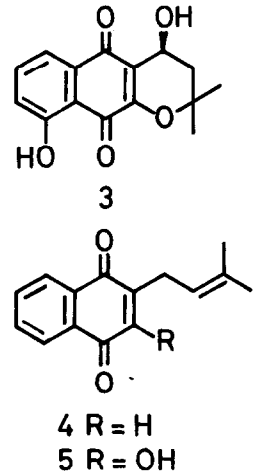
Ausserdem haben wir versucht, die aus der OSB stammende Markierung im Catalpalacton (1) zu

lokalisieren. Die Tetrahydrocatalpalactonsäure (13), die sich durch katalytische Hydrierung von Catalpalactonsäure (12) erhalten liess, ergab bei der Sandmeyer-Reaktion unter Abspaltung von CO_2 einen Carbostyryl-Körper, $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, vom Schmp. 111-112,5°. Ihm wurde aufgrund der folgenden spektralen Befunden die Struktur 14 zuerteilt: MS: m/e 217 (M^+), 174, 159, 146 (Basispeak); IR (Nujol): 3200, 3050, 1710, 1675, 1595, 1495, 750 cm^{-1} ; UV (MeOH): 252 nm ($\log \epsilon$ 4,09); NMR (CDCl_3): δ 2,15 (s, COCH_3), 6,67-7,30 (4 arom. Protonen). Diese Struktur wurde vor allem weiter durch INDOR-Experimente des Reduktionsprodukts, $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$, von 14 mittels LiAlH_4 bestätigt, das sich als ein Tetrahydrochinolin-Körper (15) erwies.

Tab. 1 Einbauraten von OSB in Catalpalacton (1) und Catalponol (2)

	Spez. Akt. dpm/mMol	Einbauraten %	Spez. Einbauraten %
Catalpalacton (1)	$7,00 \times 10^6$	0,27	0,109
Catalponol (2)	$7,52 \times 10^6$	0,85	0,117

Die wässr. Lösung von 18,01 mg OSB (spez. Akt. $6,44 \times 10^9$ dpm/mMol) wurde in einen abgeschnittenen, 8 jährigen Zweig von *Catalpa*-Pflanze (75 cm lang, mit 15 belassenen Blättern) nach der Aufsaugmethode appliziert.



Die oben erwähnte, radioaktive Catalpalactonsäure (12) ergab nun bei der katalytischen Hydrierung und der darauf folgenden Schmidt-Reaktion inaktives CO₂ und das Carbostyryl (14), das 86 % der spez. Aktivität des Ausgangsmaterials behielt.

Aus diesen Befunden geht hervor, dass die Carboxylgruppe am C-1 von OSB spezifisch in das C-3 von Catalpalacton (1) inkorporiert wird. Weiterhin wurde festgestellt, dass die Prenylierung auf dem Bildungsweg des Catalpalactons (1) in einer unsymmetrischen Vorstufe an der Position erfolgt, die dem C-Atom 3' von OSB entspricht. Dieses Resultat steht mit der postulierten Prenylierungsposition für Vitamin K₂¹⁴⁾ im Einklang, widerspricht indessen derjenigen für Alizarin¹⁵⁾. Näheres über die Biosynthese des Catalponols (2) werden wir in der folgenden Mitteilung berichten.

Anmerkung und Referenzen

- 1) Ein Teil dieser Arbeit wurde auf dem 9. Internationalen Symposium über die Chemie der Naturstoffe (Ottawa, am 27. Juni 1974) vorgetragen.
- 2) H. Inouye, T. Okuda, Y. Hirata, N. Nagakura und M. Yoshizaki, *Chem. & Pharm. Bull.* 15, 786 (1967).
- 3) H. Inouye, T. Okuda und T. Hayashi, *Ibid.* 23, 384 (1975).
- 4) H. Inouye, T. Hayashi und T. Shingu, *Ibid.* 23, 392 (1975).
- 5) R. H. Thomson, Naturally Occurring Quinones, S. 198 (1971), Academic Press, London und New York.
- 6) D. J. Robins, I. M. Campbell und R. Bentley, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 39, 1081 (1970).
- 7) D. J. Robins und R. Bentley, *J. C. S. Chem. Comm.* 232 (1972).
- 8) P. Dansette und R. Azerad, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 40, 1090 (1970).
- 9) G. Thomas und D. R. Threlfall, *Phytochemistry* 13, 807 (1974).
- 10) I. M. Campbell, *Tetrahedron Letters* 4777 (1969).
- 11) E. Grotzinger und I. M. Campbell, *Phytochemistry* 11, 675 (1972); *Tetrahedron Letters* 4685 (1972); *Phytochemistry* 13, 923 (1974).
- 12) E. Leistner und M. H. Zenk, *Z. Naturforsch.* 23b, 259 (1968).
- 13) E. Leistner, *Phytochemistry* 12, 1669 (1973).
- 14) R. M. Baldwin, C. D. Snyder und H. Rapoport, *Biochemistry* 13, 1523 (1974).
- 15) E. Leistner, *Phytochemistry* 12, 337 (1973).