

ZUR BIOSYNTHESE DES CATALPONOLS UND ARTVERWANDTER STOFFE<sup>1)</sup>

Shinichi Ueda, Kenichiro Inoue, Toshimitsu Hayashi und Hiroyuki Inouye\*  
Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

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

In der vorangehenden Mitteilung<sup>2)</sup> wurde erwiesen, dass die beiden Stoffe aus der *Catalpa ovata*-Pflanze, Catalpalacton (1) und Catalponol (2), über *o*-Succinylbenzoesäure (OSB) gebildet werden, und darüber hinaus, dass die Prenylierung auf dem Biosyntheseweg von Catalpalacton (1) an dem C-Atom erfolgt, welches dem C-3' von OSB entspricht.

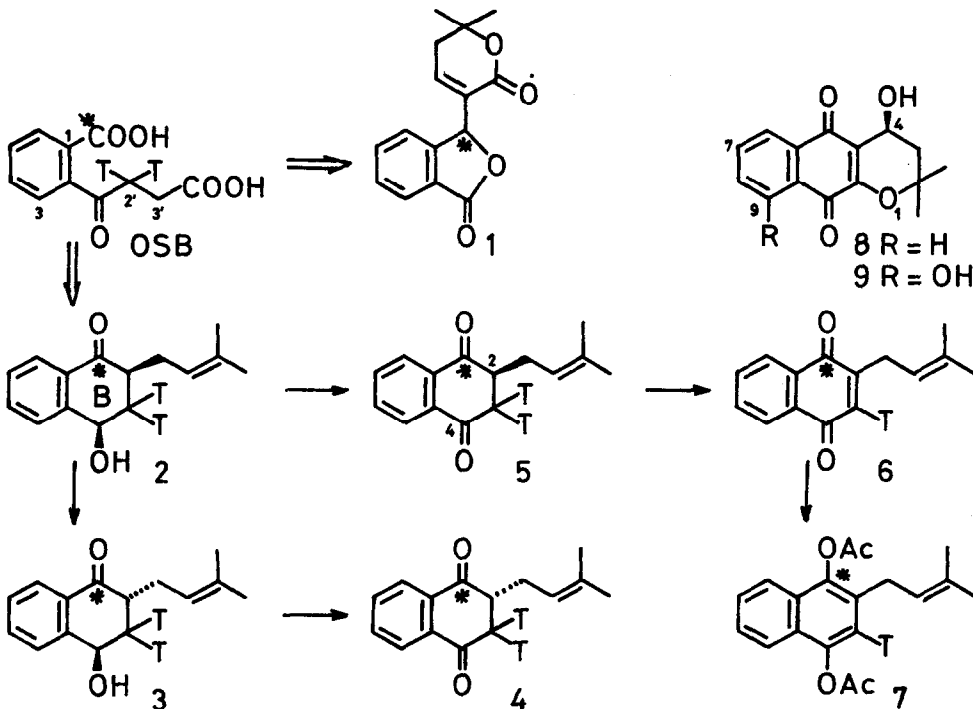
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der weiteren Aufklärung des Prenylierungsmechanismus bei der Biosynthese der Naphthochinonabkömmlinge in der *C. ovata*-Pflanze. Dazu wurde die Tatsache herangezogen, dass der sauerstofftragende Ring des Catalponols (2) in einer hydrierten Form vorliegt.

Wir versuchten dieses Problem, nach Applikation der 1-(<sup>14</sup>C-Carboxy)-(2'-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>)-OSB in die Pflanze durch die Bestimmung der <sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C-Rate in dem jeweils isolierten Catalponol (2) und in seinen Umwandlungsprodukten zu klären. Die zum Versuch benötigte (2'-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>)-OSB wurde durch Behandlung von OSB mit NaOH-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>O hergestellt<sup>3)</sup>. Die Applikation der so gewonnenen, mit <sup>3</sup>H markierten OSB zusammen mit der 1-(<sup>14</sup>C-Carboxy)-OSB in die *Catalpa*-Pflanze und die Aufarbeitung erfolgte genauso wie in der vorigen Mitteilung.

Wie aus Tab. 1 zu ersehen ist, isolierte man dabei wiederum Catalpalacton (1) und Catalponol (2), die beide radioaktiv sind. Erwartungsgemäss wurde dabei aber im Catalpalacton (1), das die H-Atome an C-2' und 3' von OSB nicht mehr enthält, nur das <sup>14</sup>C nachgewiesen. Im Catalponol (2) wurde dagegen der Einbau der beiden radioaktiven Atome festgestellt. Dabei war sogar auffallend, dass die <sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C-Rate in 2 etwa 70 % der angebotenen OSB beträgt. Berücksichtigt man, dass die relativ labilen <sup>3</sup>H-Atome an C-2' von OSB während des Einbauversuchs leicht als <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O abgespalten werden können, so ist dieser hohe Wert erstaunlich. Somit weist dieser Befund schon darauf hin, dass bei der Biosynthese des Catalponols (2) die Prenylierung nicht an der

Stellung 2' von OSB erfolgt, und darüber hinaus, dass dabei keine Vorstufe mit einem aromatischen Ring B durchlaufen wird, sonst müsste dieses Verhältnis weniger als die Hälfte desjenigen des applizierten Stoffes betragen. Zur Bestärkung dieser Schlussfolgerung wurde das hier gewonnene, radioaktive Catalponol (2) weiter den folgenden Reaktionen<sup>4)</sup> unterworfen und die  $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -Rate der Reaktionsprodukte gemessen: Einerseits wurde 2 nämlich durch Alkalibehandlung zu Epicatalponol (3) epimerisiert, das durch Jones-Oxydation in 2R-Catalponon (4) übergeführt wurde. Andererseits wurde 2 durch Jones-Oxydation in 2S-Catalponon (5) übergeführt und letzteres nach der Oxydation zu Desoxylapachol (6) durch reduzierende Acetylierung in Leukodesoxylapachol-diacetat (7) abgewandelt. Nach den  $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -Verhältnissen dieser Verbindungen, die aus Tab. 1 zu ersehen sind, bleibt die Rate des Catalponols (2) auch in den Verbindungen 3, 4 und 5 praktisch unverändert, wogegen sie in der Verbindung 7, die das gesamte  $^3\text{H}$  von 6 behalten soll, auf die Hälfte des Wertes der anderen Verbindungen abgesunken ist.

All diese Ergebnisse sprechen eindeutig dafür, dass die am C-Atom 2' von OSB eingeführten  $^3\text{H}$ -Atome selbst nach den biologischen Umwandlungen in der Pflanze ausschliesslich an der ursprünglichen Position gebunden bleiben.



Tab. 1 Einbauversuch mit doppelt markierter *o*-Succinylbenzoesäure (OSB)

	Spez. Akt. von $^{14}\text{C}$ dpm/mMol	Spez. Akt. von $^3\text{H}$ dpm/mMol	$^3\text{H}/^{14}\text{C}$	Einbaurrate %	Spez. Einbaurrate %
Catalpalacton (1)	$5,77 \times 10^6$	0	0	0,15	0,143
Catalponol (2)	$(5,34 \times 10^6)$	$(8,24 \times 10^6)$	1,54	0,90	0,166
Epicatalponol (3)	$7,44 \times 10^6$	$1,17 \times 10^7$	1,57	--	--
2R-Catalponon (4)	$7,12 \times 10^6$	$1,10 \times 10^7$	1,54	--	--
2S-Catalponon (5)	$6,71 \times 10^6$	$8,92 \times 10^6$	1,33	--	--
Leukodesoxylapachol-diacetat (7)	$6,68 \times 10^6$	$4,48 \times 10^6$	0,67	--	--

Es wurde die wässr. Lösung von 10,90 mg 1-( $^{14}\text{C}$ -Carboxy)-(2'- $^3\text{H}_2$ )-OSB ( $^3\text{H}$ :  $9,15 \times 10^9$  dpm/mMol,  $^{14}\text{C}$ :  $4,03 \times 10^9$  dpm/mMol,  $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ : 2,27) in die *C. ovata*-Pflanze appliziert. Die Einbaurate des Catalpalactons (1) wurde diesmal auf seine eigene Aktivität bezogen. Die Rate des Catalponols (2) wurde aber genauso wie in der vorangehenden Mitteilung<sup>2)</sup> aus der Aktivität des Catalponons (5) berechnet, das im Gegensatz zum öligen 2 durch Umkristallisation gereinigt werden kann.

Somit kommen wir zu den folgenden Schlüssen: i) Der Biosyntheseweg des Catalponols (2) geht nicht über einen Vorläufer mit einem aromatischen B-Ring. ii) Die Prenylierung erfolgt dabei in Übereinstimmung mit der des Catalpalactons (1) an der dem C-Atom 3' von OSB entsprechenden Position.

Aus der zweiten Schlussfolgerung geht weiter hervor, dass 1 und 2 über dieselbe Vorstufe mit der Prenylseitenkette gebildet werden. Dies dürfte wohl auch für die anderen Naphthochinonabkömmlinge wie 4-Hydroxy- (8) und 4,9-Dihydroxy- $\alpha$ -lapachon (9) gelten, die in der *Catalpa*-Pflanze in winziger Menge vorkommen<sup>5,6)</sup>.

Zum Schluss sei kurz die Stellung dieser Stoffe zueinander auf ihrem Biosyntheseweg erwähnt. In einem vorläufigen Applikationsversuch<sup>7)</sup> mit dem nach Wilzbach markierten Desoxylapachol (6) wurde gefunden, dass der Einbau in Catalpalacton (1) viel niedriger als die

Inkorporation in Catalponol (2) ist; die Inkorporation in Catalponol (2) ist ihrerseits keineswegs auf der normalen Biosyntheseroute erfolgt und niedriger als diejenige von OSB. Daraus dürfte man wohl annehmen, dass der normale Biosyntheseweg von 1 überhaupt nicht über einen Vorläufer mit einem aromatischen B-Ring wie Desoxylapachol (6) läuft. Wahrscheinlich dürfte Catalponol (2) und/oder Catalponon (4 oder 5) als Intermediärprodukt zwischen OSB und Catalpalacton (1) bzw.  $\alpha$ -Lapachone wie 8 und 9 eine Rolle spielen.

#### Anmerkungen 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, S. Ueda, K. Inoue, T. Hayashi und T. Hibi, *Tetrahedron Letters* 0000 (1975).
- 3) Die Position der eingeführten Markierung wurde durch Modellversuch mit D<sub>2</sub>O bestätigt.
- 4) H. Inouye, T. Hayashi und T. Shingu, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) 23, 392 (1975).
- 5) H. Inouye, T. Okuda und T. Hayashi, *Ibid.* 23, 384 (1975).
- 6) Hier sei noch erwähnt, dass in einer noch nicht publizierten Arbeit der Einbau von radioaktiver OSB in 4-Hydroxy- (8) bzw. 4,9-Dihydroxy- $\alpha$ -lapachon (9) nachgewiesen wird.
- 7) H. Inouye, S. Ueda und T. Hayashi, unveröffentlichte Ergebnisse.