

2-CARBOXY-4-HYDROXY- $\alpha$ -TETRALON, EINE VORSTUFE BEI DER BIOSYNTHESE DES CATALPALACTONS,  
DES CATALPONOLS UND DES 4,9-DIHYDROXY- $\alpha$ -LAPACHONS<sup>1</sup>

Kenichiro Inoue, Shinichi Ueda, Yoshinori Shiobara und Hiroyuki Inouye\*

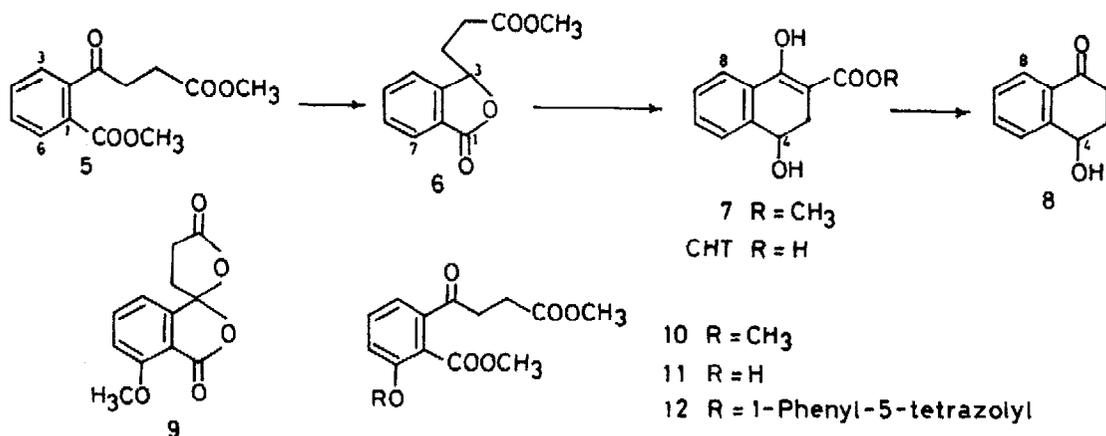
Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

(Received in Germany 20 January 1976; received in UK for publication 15 April 1976)

In vorhergehenden Mitteilungen<sup>2</sup> wurde gezeigt, dass Catalpalacton (1) und Catalponol (2) der Bignoniaceae, *Catalpa ovata* G. Don, über *o*-Succinylbenzoesäure (OSB) gebildet werden. Die Prenylierung erfolgt dabei an der Stellung, die dem C-3' von OSB entspricht, wogegen der Bildungsweg des Catalponols (2) nicht über eine Vorstufe mit einem aromatischen B-Ring läuft. Dabei wurde auch gefolgert, dass sowohl 1 und 2 als auch die verschiedenen Lapachone, die in dieser Pflanze in winziger Menge vorkommen, über dieselbe Vorstufe mit der Prenylseitenkette gebildet werden, und dass Catalponol (2) und/oder Catalponon (3) Vorstufen der Biosynthese von Catalpalacton (1) bzw. der Lapachone sein dürften. Aufgrund dieser Befunde könnte 2-Carboxy-4-hydroxy- $\alpha$ -tetralon (CHT) bzw. 2-Carboxy-4-oxo- $\alpha$ -tetralon (COT) Vorläufer für diese Naphthochinonderivate sein und zwischen OSB und der Prenylierung stehen.

In der vorliegenden Mitteilung wird gezeigt, dass CHT tatsächlich Vorstufe auf dem Biosyntheseweg des Catalpalactons (1), des Catalponols (2) und des 4,9-Dihydroxy- $\alpha$ -lapachons (4) sein kann.

Zuerst haben wir aus OSB-dimethylester (5) CHT wie folgt synthetisiert: Der Ester (5) wurde durch Reduktion mittels  $\text{NaBH}_4$  in das Phthalid (6) übergeführt und das letztere der Dieckmann-Kondensation unterworfen, wobei der CHT-methylester (7) entstand. Nach den NMR-Befunden liegt 7 in Lösung grösstenteils in Enolform vor. 7 liefert durch Verseifung mit NaOH das gewünschte CHT, welches aber ziemlich labil ist und sich schon nach Stehen über Nacht völlig in 4-Hydroxy- $\alpha$ -tetralon (8) umwandelt. Nach dem obigen Verfahren wurden daraufhin die mit  $^3\text{H}$  markierten Substanzen 6, CHT und 7 hergestellt. Der Dilactonkörper (9), der sich durch Kondensation von 3-Methoxyphthalanhydrid mit Bernsteinsäure erhalten liess, wurde in 6-Methoxy-OSB-dimethylester (10) umgewandelt und der letztere über das entsprechende Phenol (11) in das



Schema 1

Phenyltetrazolyloxyderivat (12)<sup>3</sup> des OSB-dimethylesters (5) übergeführt. 12 lieferte bei der katalytischen Hydrierung mit <sup>3</sup>H<sub>2</sub> über Pd/C den (3,7-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>)-Phthalidkörper (6)<sup>4</sup>, der seinerseits bei der oben erwähnten Dieckmann-Kondensation bzw. bei den darauffolgenden Reaktionen die zu den Applikationsversuchen benötigten Substanzen, (4,8-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>)-7, (4,8-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>)-CHT und (4,8-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>)-8 ergab.

Jede der drei markierten Substanzen wurde darauf einzeln in Zweige der *Catalpa*-Pflanze appliziert; 7 Tage nach dem Beginn der Applikation wurden die Stoffe 1, 2 und 4 isoliert. Die Substanz 7 wurde dabei in der Erwartung in die Pflanze appliziert, dass sie in dieser zu CHT hydrolysiert und als solches weiter metabolisiert wird. Aus Tabelle 1 ersieht man, dass 7 erwartungsgemäss in die Stoffe 1, 2 und 4 inkorporiert wird. Die Applikationsversuche mit CHT selbst ergab auch eine Inkorporation. Dabei betrugen die Einbau- und spezifische Einbauraten aber ungefähr nur einige Zehntel von denjenigen von 7, die selbst auch nicht hoch waren. Diese Befunde lassen sich wohl dadurch erklären, dass CHT so unbeständig und grösstenteils zersetzt worden ist, bevor es an die Biosynthesestelle gelangt. Für diese Annahme spricht auch die Tatsache, dass die Einbauraten von 8 in 1, 2 und 4 im Vergleich zu den anderen beiden markierten Substanzen nahe bei Null liegt. Die im Vergleich zu 1 und 4 viel höhere Einbau- und spez. Einbauraten der applizierten Substanzen 7 und CHT in Catalponol (2) deuten darauf hin, dass CHT auf dem Biosyntheseweg der Verbindung 2 näher als den anderen Substanzen liegt. An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass <sup>3</sup>H am C-4 von 7 bzw. CHT in der 4-Stellung des Catalponols (2) bleibt. Abgesehen von der Frage, ob CHT auf dem Hauptbiosyntheseweg der Naphthochinonderivate liegt, bieten diese Befunde ein wichtiges Argument dafür, dass der 4R-Körper unter den Stereo-

Tab. 1 Einbauversuche mit  $^3\text{H}$  markierten CHT-methylester (7)

	Spez. Akt., dpm/mMol (Menge, mg)	Einbaurate (Spez. Einbaurate)	$4\text{-}^3\text{H}/8\text{-}^3\text{H}$
(4,8- $^3\text{H}_2$ )-CHT-methylester (7)	$1,85 \times 10^{10}$ (0,860)	---	0,425*
Catalponol (2)	$9,43 \times 10^5$ (50,0)	0,66 (0,059)**	0,225**
Catalpalacton (1)	$1,38 \times 10^5$ (22,3)	0,047 (0,0011)**	---
4,9-Dihydroxy- $\alpha$ -lapachon (4)	$2,34 \times 10^5$ (1,06)	0,0036 (0,0018)**	---

Die Applikation der markierten Substanzen in die Pflanze wurde wie früher durchgeführt<sup>2</sup>. Die isolierten radioaktiven Stoffe wurden nach der Überführung in leicht umkristallisierende Derivate gereinigt und auf ihre Aktivitäten hin untersucht; so z. B. wurde Catalponol (2) nach der Umwandlung zum entsprechenden 4'-Nitroazobenzolcarbonsäureester bzw. zu Catalponon (3), und 4,9-Dihydroxy- $\alpha$ -lapachon (4) zum Acetat, kristallines Catalpalacton (1) dagegen ohne Umwandlung gereinigt und der Messung unterworfen.

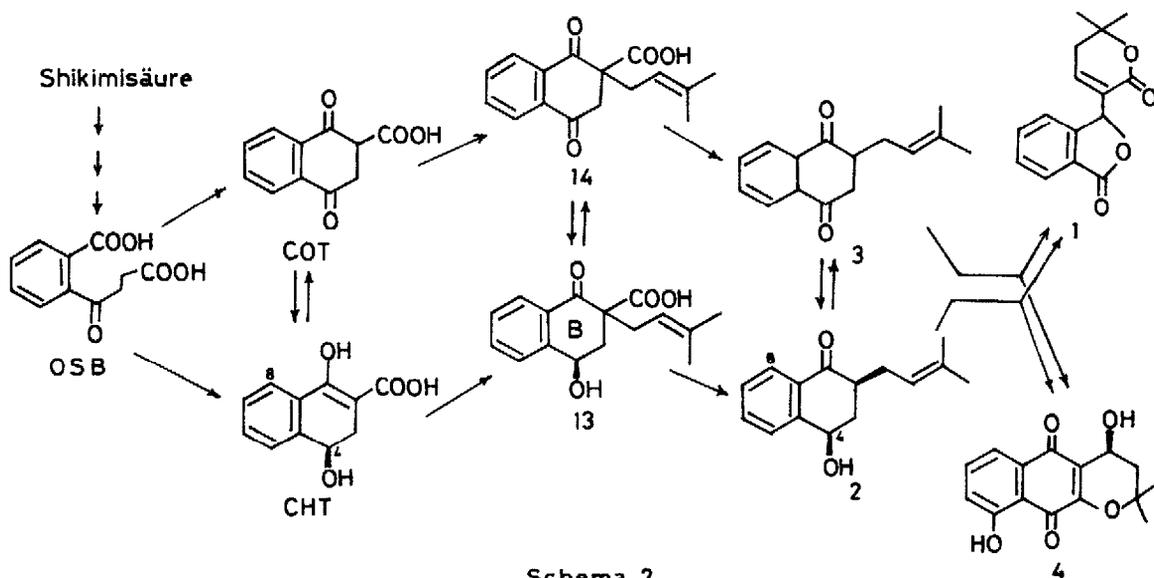
\* Der  $4\text{-}^3\text{H}/8\text{-}^3\text{H}$ -Wert der applizierten Substanz 7 wurde aus der Aktivität ihres Dibenzoats und derjenigen des Phthalanhydrids errechnet, das durch  $\text{KMnO}_4$ -Oxydation des Hydrolyseproduktes des obigen Dibenzoats erhalten wurde.

\*\* Derselbe Wert von 2 wurde aus den Aktivitäten des 4'-Nitroazobenzolcarbonsäureesters und des durch Oxydation von 2 erhaltenen Catalponons (3) berechnet.

\*\* Einbau- und spez. Einbaurate wurden aus den  $8\text{-}^3\text{H}$ -Werten errechnet. Im Hinblick auf die Tatsache, dass der 4R,S-Körper von 7 in die Pflanze appliziert wurde, und unter der Annahme, dass nur der 4R-Körper wie bei 2 für die Verbindungen 1 und 4 als Vorstufe dienen dürfte, wurden die gefundenen Werte bei allen drei Fällen verdoppelt.

isomeren von CHT die Rolle einer Vorstufe spielt. Das  $4\text{-}^3\text{H}/8\text{-}^3\text{H}$ -Verhältnis im applizierten 7 bzw. CHT ist dabei im isolierten Catalponol (2) auf die Hälfte abgesunken. Die Erklärung dafür dürfte in der Abspaltung des labilen  $^3\text{H}$ -Atoms in der Benzylstellung (C-4) im Laufe der Experimente und evtl. in der teilweisen Bildung von 2 auf dem Umweg über COT-methylester (bzw. COT) zu finden sein.

Im Hinblick auf die früheren Befunde<sup>2</sup> kann man daher für die Stoffe 1, 2, 4 usw. den im Schema 2 dargestellten Biosyntheseweg ableiten, wobei selbstverständlich die prenylierten



Substanzen 13 und 14 jeweils als Intermediärprodukte zwischen CHT und 2 sowie COT und 3 postuliert werden müssen. Die Beweisführung für den Hauptbildungsweg von 1, 2, 4 usw. unter den darin aufgeführten alternativen Wegen, die Bestätigung des Auftretens von COT, 13, 14 usw. auf dem Biosyntheseweg und die Aufklärung der Stereochemie von 3, 13 sowie 14 usw. sind weitere, zu klärende Probleme.

#### 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* 2395 (1975); S. Ueda, K. Inoue, T. Hayashi und H. Inouye, *Ibid.* 2399 (1975); H. Inouye, S. Ueda, K. Inoue, T. Hayashi und T. Hibi, *Chem. & Bull. (Tokyo)* 23, 2523 (1975).
- 3 W. J. Musliner and J. W. Gates, Jr., *Organic Syntheses* 51, S. 82 (1971), John Wiley and Sons, Inc. New York, London, Sydney, Toronto.
- 4 Die Position der Markierungen wurde durch NMR-Befunde des Dideuteriokörpers bestätigt, der durch katalytische Hydrierung von 12 mit  $^2\text{H}_2$  erhalten wurde.