

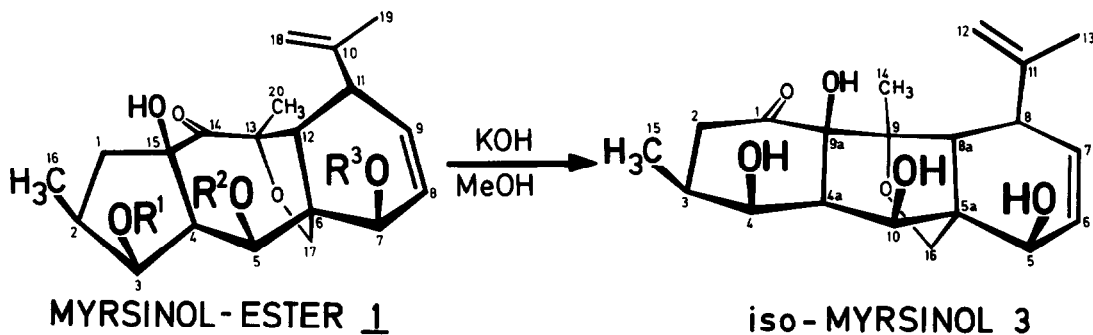
α -KETOL-UMLAGERUNG VON MYRSINOL ZUM ISO-MYRSINOL⁺)
 UND MÖGLICHE BIOGENESE DES MYRSINAN-GEROSTES

Marina Rentzea⁺⁺) und E. Hecker

Institut für Biochemie, Deutsches Krebsforschungszentrum,
 Im Neuenheimer Feld 280, D-6900 Heidelberg, FRG

Summary Myrsinol-3,5,7-triesters undergo a base catalyzed acyloin rearrangement to yield quantitatively derivatives of 1,2,3,4,4a,5,8,8a,9,9a,10,10a-dodecahydroanthracene. The structures and reactions of myrsinol, its rearrangement product iso-myrsinol and derivatives thereof are described. For the biogenesis of myrsinol a pathway may be postulated considering it as a sequential product of casbene rather than of cembrene.

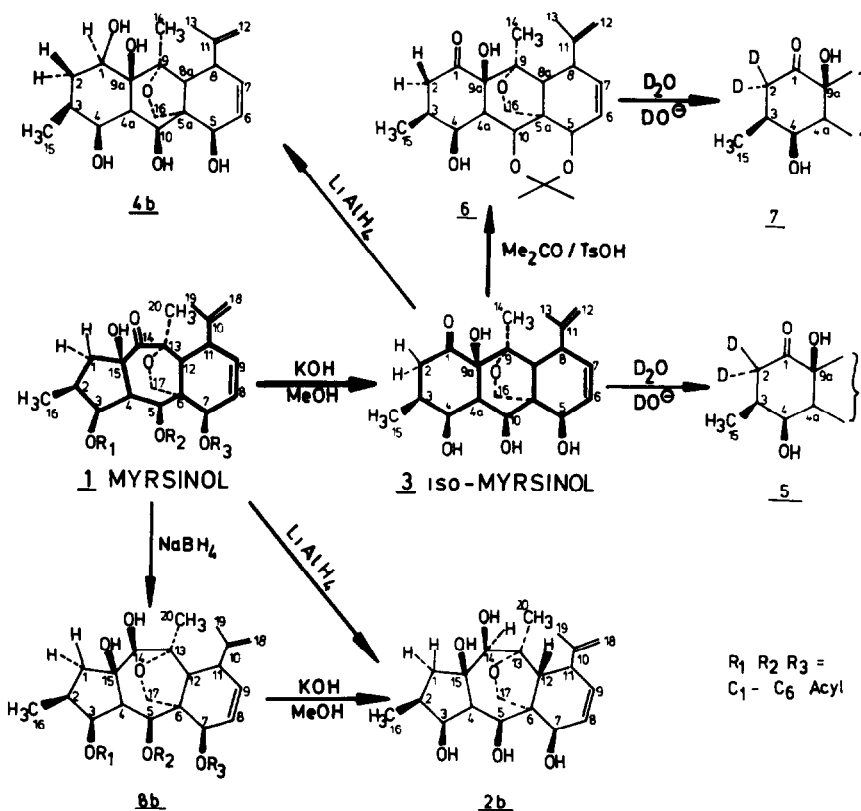
Durch Umsetzung von Myrsinol-3,5,7-estern ($1, R^1=R^2=R^3=acyl$) (**1**) mit $NaOCH_3$ oder KOH in Methanol werden die Acylgruppen entfernt. Zugleich tritt eine 14,15-Ketolumlagerung ein (**1,2**). Es wird in quant. Ausbeute der polyfunktionelle Grundalkohol iso-Myrsinol **3** ($M^+ 364.1880$, $C_{20}H_{28}O_6$, Fp. $193^\circ C$) erhalten (**2**). **3** liefert bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ zwei epimere Penta-hydroxyderivate **4** (**1b(4b)** **1a**, **4** **1**). Sie unterscheiden sich eindeutig von den durch $LiAlH_4$ -Spaltung der Myrsinolester erhaltenen, epimeren 14-Desoxo-14-hydroxymyrsinolen **2** (**1b(2b)** **14a**, **2** **1**) (**1,3**). Die $NaBH_4$ -Reduktion der Myrsinolestergemische führt zu den 14-Desoxo-14-hydroxy-myrsinolestern **8**, bei deren basischer Verseifung zu **2** keine Gerüst-Umlagerung eintritt.



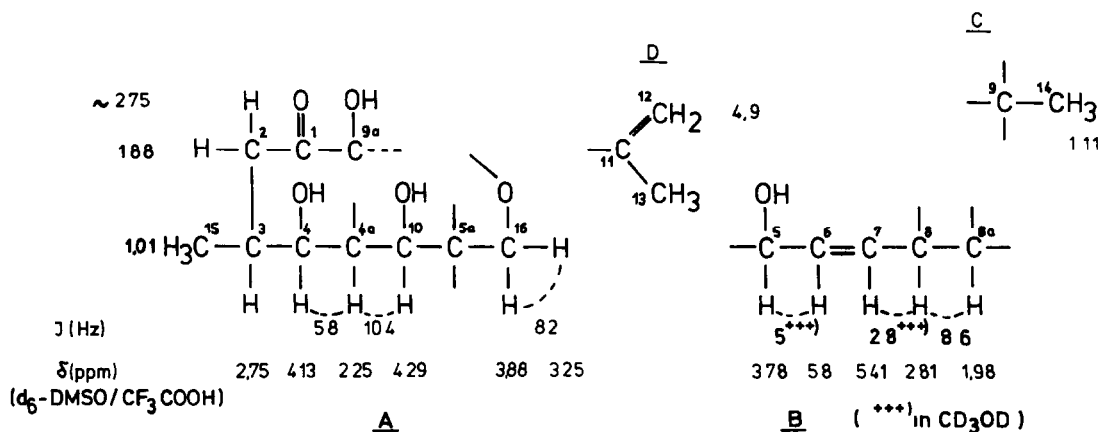
Im 1H -NMR-Spektrum (in CD_3OD) von 1-Deoxo-1b-hydroxy-iso-myrsinol (**4b**) koppelt H-1(d, 3.62 ppm) mit einem der H-2 Protonen (dd, 2.24 ppm, $J_{1,2(e,a \text{ oder } e,e)} = 6\text{ Hz}$), im Gegensatz zu **2b**, wo das entsprechende Proton H-14 als ein durch long-range Kopplung (mit H-12, $J_{12,14} = 2.4\text{ Hz}$) gespaltenes Singulett bei 3.9 ppm erscheint. In den ^{13}C -NMR-Spektren findet man ferner die CO -Gruppe von **1** bei 203.7 ppm und z.B. die von **6** bei 209.66 ppm (typisch für Sechsringketone, $\nu_{C=O}$ in KBr von **6** bei 1720 cm^{-1}). Durch Deuterierung von **3** zu **5** und von **6** zu **7** verschwinden (**4**) sowohl die Signale von H₂-2 aus den 1H -NMR-Spektren von **5** und **7**, als auch die Resonanz bei 42.5 ppm von C-2 im ^{13}C -NMR-Spektrum von **7**.

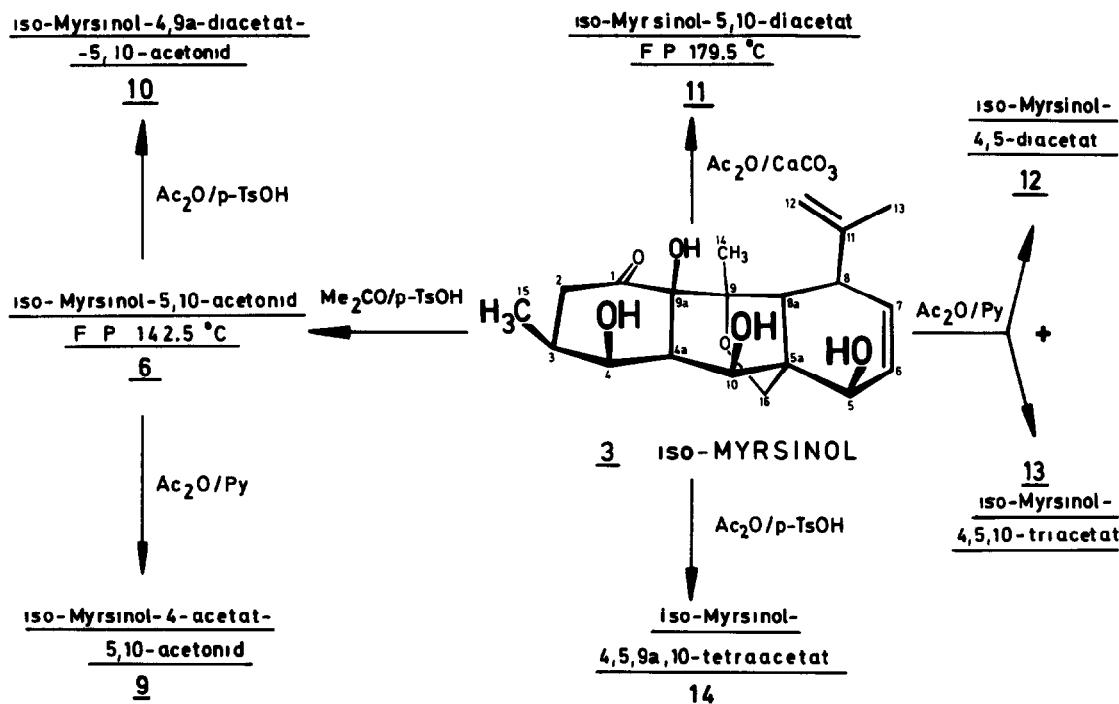
Dies beweist, daß mit der alkalischen Spaltung der Myrsinolester eine α -Ketol-Umlagerung zum 1,2,3,4,4a,5,8,8a,9,9a,10,10a-Dodecahydroanthracen-Gerüst, des iso-Myrsinols (**3**), einhergeht. Eine analoge Umlagerung ist in einem anderen polyfunktionellen Lathyrianderivat bekannt(**5**). Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **3** findet man weitere 4 quartäre, 9 tertiäre, 3 sekundäre und 3 primäre

C-Atome. δ in CD_3OD . 210.31(s,C-1), 146.99(s,C-11), 131.95(d,C-7), 124.78(d,C-6), 111.95(t,C-12), 89.82(s,C-8a), 80.22(s,C-9a), 71.24(d,C-5), 69.47(t,C-16), 69.25(d,C-4), 61.95(d,C-10), 54.78(d), 51.77(s,C-5a), 43.36(d), 42.92(t,C-2), 39.82(d), 36.28(d), 19.25(q,C-13), 16.50(q,C-14), 16.37(q,C-15) ppm.



Aus den ^1H -NMR-Spektren von 3 konnten mit Hilfe von Entkopplungsexperimenten in verschiedenen Lösungsmitteln die gleichen Partialstrukturen (vgl. diese) wie in den Myrsinol-estern abgeleitet werden (1,2). Entsprechende Partialstrukturen finden sich ferner in den aus 3 synthetisierten Acetaten 11-14 (2,3) und Acetoniden 6, 9, 10 (2,3) wieder.

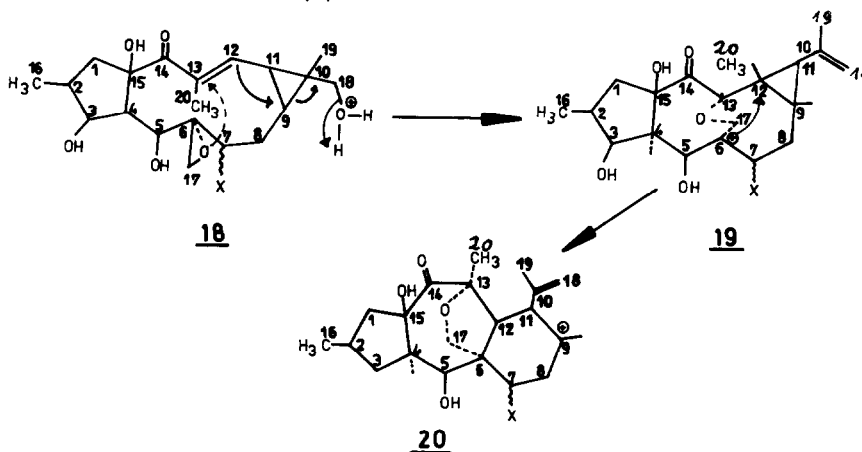




Vier der sechs O-Funktionen von 3 lassen sich als OH-Gruppen identifizieren ($^1\text{H-NMR}/d_6\text{-DMSO}$, $\delta = 5.19, 4.96, 4.55$ und 3.44 ppm, 4 austauschbare OH). Ihre Reaktivität bei der Acetylierung mit Ac_2O (und Oxidation mit CrO_3) nimmt in der Reihenfolge $\text{OH-5} > \text{OH-10} > \text{OH-4} > \text{OH-9a}$ ab. Die chemisch sehr stabile Ether-Brücke $-16\text{CH}_2\text{-O-}$ erscheint im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3 (3 76 ppm in $\text{CD}_3\text{OD} + \text{C}_6\text{D}_6$) und dessen Derivaten als AB-System. Durch regiospezifische Cr^{VI} -Oxidationen an C-4, C-10 und/oder C-5 (2,3) wurden ferner die "Kaskaden"-artigen Kopplungen der 11 Protonen von H-2 bis H-8a gezielt unterbrochen und die NMR-Spektren entsprechend vereinfacht. Die Oxidation von 3 mit CrO_3 in HMPT (6) führt selektiv zum 5-Keto-iso-myrsinol 15 (Fp. 230°C , M^+ 362.1726, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6$; $\text{UV}(\text{CH}_3\text{OH})$: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$: 225; 305 nm (5080, 260) $\text{IR}(\text{KBr})$ γ_{CO} 1722, 1707 cm^{-1} , $\gamma_{\text{C=C}}$ 1652, 1645 cm^{-1}). Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ($d_6\text{-DMSO}$) erscheint das neue CO-Signal bei 201 92 ppm und die Signale von C-6 und C-7 werden auf 126.02 und 154.81 ppm verschoben. Das Signal von H-5 sowie seine Kopplung ($J_{5,6}=5\text{Hz}$) verschwinden im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 15. Dagegen führt die Oxidation von 3 mit CrO_3 in DMF/H^+ (7) zu 15 (13%) und zu 5,10-Diketo-iso-myrsinol 16 (45%, M^+ -18, 342.1471, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$). Die Signale von H-5 und H-10 sowie deren Kopplungen $J_{5,6}$ und $J_{4a,10}$ verschwinden und die Signale von H-16, H-14, H-4 und H-8a werden verschoben. Die Oxidation von 6 mit CrO_3 in DMF/H^+ liefert das iso-Myrsinol-4-keto-5,10-acetonid 17 (Fp. $209,5^\circ\text{C}$, M^+ 402.2048, $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$; γ_{CO} in KBr 1720, 1710 cm^{-1}). Das Signal von H-4 sowie seine vicinale Kopplungen ($J_{3,4}$ und $J_{4,4a}$) verschwinden und die Signale von H-4a und H'-2 werden um 0.47 ppm nach tieferem Feld verschoben.

Myrsinol ist biogenetisch vermutlich mit Lathyrol verwandt (1,8) aus einem (hypothetischen) 18-Hydroxy-Derivat des Lathyrols (18) läßt sich das Myrsinan-Gerüst durch wenige regio- und stereoselektiv verlaufende Schritte ableiten (18-20). Entsprechende (C-16)-Hydroxyderivate sind bei den polyfunktionellen Diterpenen mit Ingol-, Ingenol- und Phorbol-Strukturen bereits

bekannt und die Funktion der 16-OH-Gruppe als "leaving group" bei letzteren ist untersucht (9). Die Protonierung der 18-OH-Gruppe in 18 wurde die angegebene "Reißverschlußreaktion" auslösen, die nach Aufspaltung des Oxiranyrings und des ankondensierten β -ständigen C-9, C-10, C-11-Dreirings unter Verlagerung des Cyclopropanrings (C-9, C-11, C-12) zum Carbeniumion 19 führen konnte. Der elektrophile Angriff des - sterisch günstig liegenden - Cyclopropanrings in 19 durch das Carbeniumion C-6 wurde unter Aufspaltung dieses Dreirings und Bildung des Myrsinan-Gerustes 20 zum Carbeniumion führen, das ein Proton von C-8 eliminiert. An Dreidring-Modellen wird ersichtlich, daß der sterische Verlauf der "Reißverschluß-Reaktion" 18-20 festgelegt ist. Die mögliche Biogenese von 6,17-Epoxyalthyrol aus Geranyl-geranylpyrophosphat über Casben ist bereits erläutert (9) worden.



Am Dreidringmodell wird die 6,13-Etherbrücke als Ursache für sterische Spannungen im ganzen Gerüst von 1 deutlich. Es ist zu vermuten, daß diese Spannungen für die leichte und irreversible Umlagerung zum iso-Myrsinol mit verantwortlich ist.

Hiermit ist gezeigt, daß sich die Bildung von tricyclischen Diterpenen vom Typus des Rhammifolans (9), die eine Isopropenylgruppe an C-14 (hier entsprechend C-11) tragen, aus einem Casben-Folgeprodukt durch Ringspaltung des Cyclopropanrings auf plausible Weise deuten läßt. Es ist also nicht zwingend, für die Bildung von solchen Diterpenen Cembren als Ausgangsprodukt - und damit eine praformierte Isopropenylgruppe - anzunehmen

- +) Dedicated to the memory of Prof. Dr. C.D. Nenitzescu deceased in 1970
 ++) jetzige Adresse Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Abteilung organische Chemie, Jahnstr. 29, D-6900 Heidelberg.
- (1) Rentzea, M. und Hecker, E., Tetrahedron Letters voranstehend.
 - (2) Rentzea, M., Dissertation (1976) Heidelberg.
 - (3) alle Verbindungen zeigen richtige EA, MS-, IR-, UV- und NMR-Spektren.
 - (4) Reich, H. J., Jautelat, M., Messe, M. T., Weiggert, F. J. und Roberts, J. D., J. Amer. Chem. Soc., 91, 7445 (1969), Stothers, J. B., Tan, C. T., Nickon, A., Huang, F., Sridan, R. und Weglein, R., J. Amer. Chem. Soc., 94, 8581 (1972)
 - (5) Jshiguro, T., Kondo, Y. und Takemoto, J., Tetrahedron Letters, 315-18 (1975).
 - (6) Beugelmans, R. und le Goff, M. T., Bull. Soc. Chim. Fr., 335 (1969)
 - (7) Snatzke, G., Chem. Ber. 94, 729 (1961)
 - (8) Adolf, W., Hecker, E., Isr. J. Chem. 16, 75 (1977)
 - (9) Gschwendt, M., Hecker, E., Z. Krebsforsch. 80, 335 (1973), Weber, J., Hecker, E., Experientia (Basel) 34, 679, (1978), Okuda, T., Yoshida, T., Koike, S. und Toh, N., Phytochemistry 14, 509 (1975).

(Received in Germany 17 September 1981)