

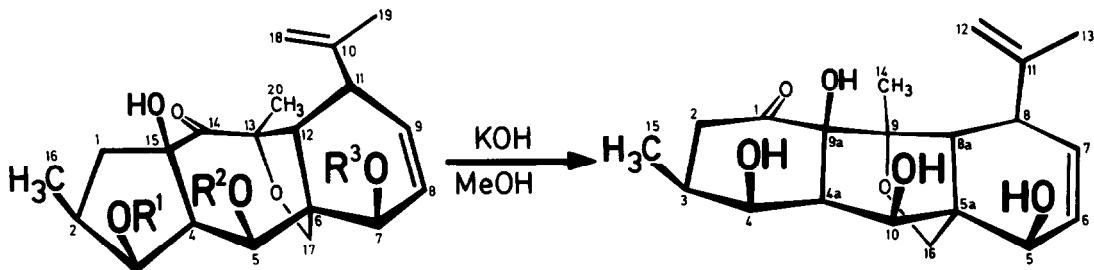
α -KETOL-UMLAGERUNG VON MYRSINOL ZUM ISO-MYRSINOL⁺) UND MÖGLICHE BIOGENESE DES MYRSINAN-GERÜSTES

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 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{acyl}$) (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 ($\text{M}^+ 364.1880$, $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6$, Fp. 193°C) erhalten (2). 3 liefert bei der Reduktion mit LiAlH_4 zwei epimere Penta-hydroxyderivate 4 (1 β (4b) 1 α , 4 1). Sie unterscheiden sich eindeutig von den durch LiAlH_4 -Spaltung der Myrsinolester erhaltenen, epimeren 14-Desoxo-14-hydroxymyrsinolen 2 (14 β (2b) 14 α , 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.



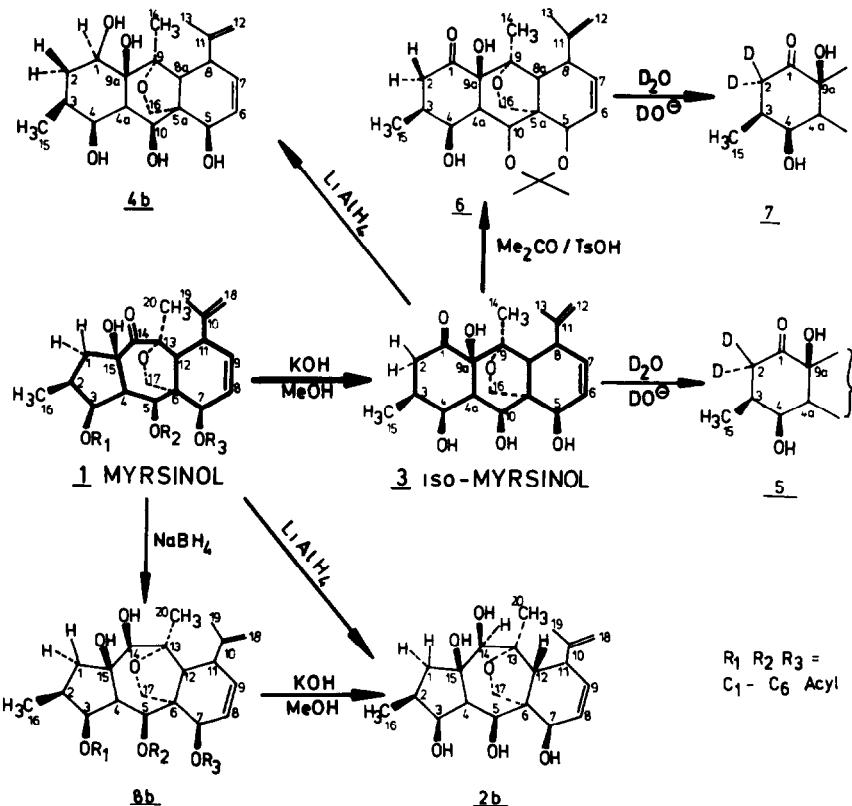
MYRSINOL-ESTER 1

iso-MYRSINOL 3

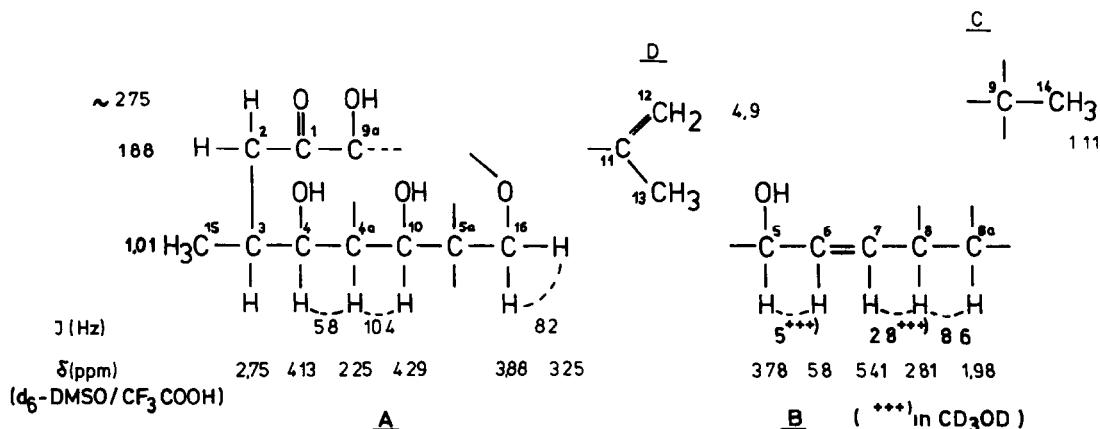
Im ^1H -NMR-Spektrum (in CD_3OD) von 1-Deoxo-1 β -hydroxy-1*iso*-myrsinol (4b) koppelt H-1(d, 3.62 ppm) mit einem der H-2 Protonen (dd, 2.24 ppm, $J_{1,2(\text{e,e})} = 6\text{ Hz}$), im Gegensatz zu 2b, wo das entsprechende Proton H-14 als ein durch long-range Kopplung (mit H-12, $J_{12,14} = 2.4\text{ Hz}$) 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, $\gamma_{\text{C=O}}$ 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 H-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.

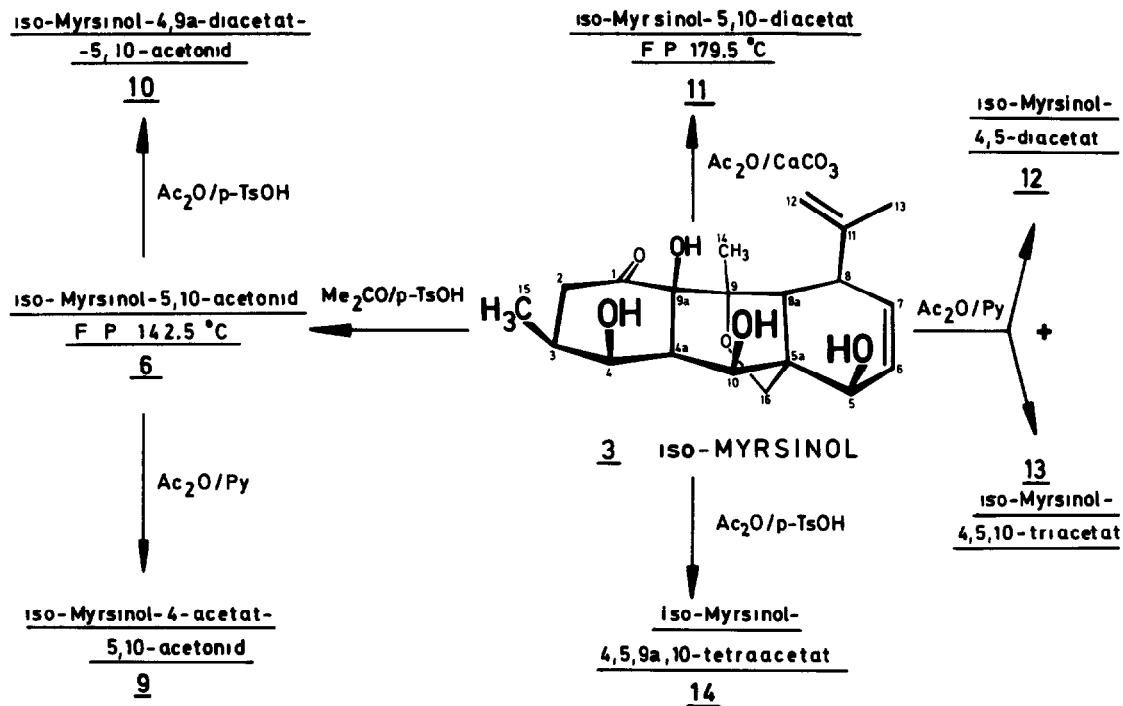
Dies beweist, daß mit der alkalischen Spaltung der Myrsinolester eine α -Ketol-Umlagerung zum 1,2,3,4,4a,5,8,8a,9,9a,10,10a-Dodecahydroanthracen-Gerüst, des iso-Myrsinols (3), einhergeht. Eine analoge Umlagerung ist in einem anderen polyfunktionellen Lathyranderivat bekannt(5). Im ^{13}C -NMR-Spektrum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

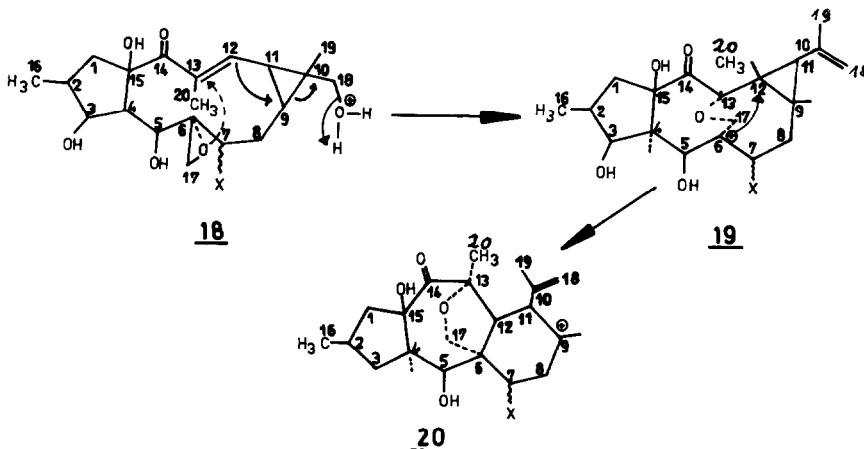




Vier der sechs OH -Funktionen von 3 lassen sich als OH -Gruppen identifizieren ($^1\text{H-NMR}/\text{d}_6\text{-DMSO}$, $\delta = 5.19, 4.96, 4.55$ und 3.44 ppm, 4 austauschbare OH). Ihre Reaktivität bei der Acetylierung mit Ac_2O (und Oxidation mit CrO_3) nimmt in der Reihenfolge $\text{OH-5} > \text{OH-10} > \text{OH-4} > \text{OH-9a}$ 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 ($\text{Fp. } 230^{\circ}\text{C}$, $\text{M}^+ 362.1726$, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6$; $\text{UV}(\text{CH}_3\text{OH})$: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) 225; 305$ nm (5080, 260) $\text{IR}(\text{KBr}) \gamma_{\text{CO}}$ $1722, 1707 \text{ cm}^{-1}$, $\gamma_{\text{C}=\text{C}}$ $1652, 1645 \text{ cm}^{-1}$). Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) 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%, $\text{M}^+ 18, 342.1471$, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$). Die Signale von H-5 und H-10 sowie deren Kopplungen $J_{5,6}$ und $J_{4a,10}$ verschwinden und die Signale von H-2-16, H-3-14, 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 ($\text{Fp. } 209.5^{\circ}\text{C}$, $\text{M}^+ 402.2048$, $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$; γ_{CO} in KBr $1720, 1710 \text{ cm}^{-1}$). 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 Oxiranrings 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 führten 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 führten, das ein Proton von C-8 eliminiert. An Dreiding-Modellen wird ersichtlich, daß der sterische Verlauf der "Reißverschluß-Reaktion" 18-20 festgelegt ist. Die mögliche Biogenese von 6,17-Epoxylathyrol aus Geranyl-geranylpyrophosphat über Casben ist bereits erläutert (9) worden.



Am Dreidingmodell 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 irreversiblen 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., Srivastava, 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).