

## 218. Partialsynthese der Grandidone A, 7-Epi-A, B, 7-Epi-B, C, D und 7-Epi-D aus 14-Hydroxytaxodion

von Peter Rüedi, Masaaki Uchida und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(12.VI.81)

---

### Partial Synthesis of the Grandidones A, 7-Epi-A, B, 7-Epi-B, C, D and 7-Epi-D, from 14-Hydroxytaxodione

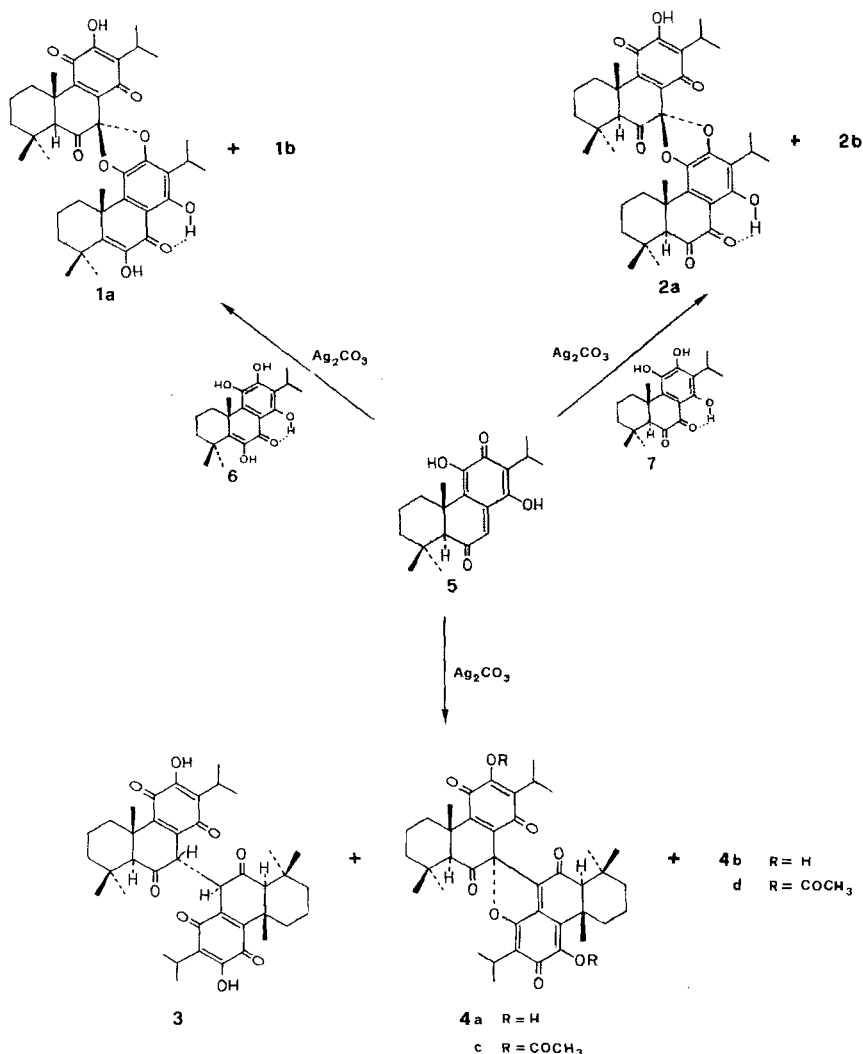
#### Summary

Oxydative addition of coleon U (**6**) to 14-hydroxytaxodione (**5**) in the presence of *Fétizon's* reagent mainly leads to grandidone A (**1a**) and 7-epigrandidone A (**1b**) (ca. 15:1), whereas coleon V (**7**) and **5** under the same conditions yield grandidone B (**2a**) and 7-epigrandidone B (**2b**) (ca. 3:1). Dimerization of 14-hydroxytaxodione (**5**) gives grandidone C (**3**; ca. 40%), grandidone D (**4a**; ca. 50%) and 7-epigrandidone D (**4b**; ca. 10%). All these compounds obtained by partial synthesis are in every respect identical with the natural products, thus establishing their absolute configurations. The thermal transformation of grandidone C (**3**) to grandidone D (**4a**)/7-epigrandidone D (**4b**) and interconversions of **4a** and **4b** were achieved.

---

In der vorangehenden Mitteilung [1] haben wir die Isolierung und Struktur- aufklärung von sieben neuen dimeren Abietanverbindungen, den Grandidonen A–D (**1a**, **2a**, **3** bzw. **4a**) und den 7-Epigrandidonen A, B und D (**1b**, **2b** bzw. **4b**) beschrieben. Ihre Strukturen lassen vermuten, dass sie durch Additions- reaktionen an reaktive Coleone oder Royleanone entstanden sind. Als Akzeptor- molekeln kommen in erster Linie 6, 7-Dioxocoleone vom Typus Coleon V (**7**) [2] [3], das entsprechende Royleanon [2] sowie vinyloge Chinone, z. B. 14-Hydroxy- taxodion (**5**) [4] in Frage. Versuche, die Acetalbindung in **1** und **2** durch Vereinigung von Coleon U (**6**) mit Coleon V (**7**) oder 6, 7-Dioxoroyleanon [2] unter verschieden- artigen Bedingungen zu erreichen, blieben ohne Erfolg. Hingegen erwies sich **5** als geeigneter elektrophiler Akzeptor: wurden 14-Hydroxytaxodion (**5**) und eine äqui- molare Menge Coleon U (**6**) in Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Celite}$  (nach *Fétizon* [5]) in Chloroform bei RT. 15 Min. geschüttelt, so entstand in guter Ausbeute ein Gemisch der Dimeren **1**, **3** und **4**, wobei **1** überwog (s. *Schema 1*). Chromatographische Trennung und Kristallisation ergab reines Grandidon A (**1a**) und 7-Epigrandidon A (**1b**) (Verhältnis nach HPLC. ca. 15:1, vgl. [1]). Spektroskopische und chiroptische Daten zeigen, dass **1a** und **1b** mit den aus *P. myrianthus* [1] [2] und *P. grandidentatus* [1] isolierten Verbindungen identisch sind.

Schema 1



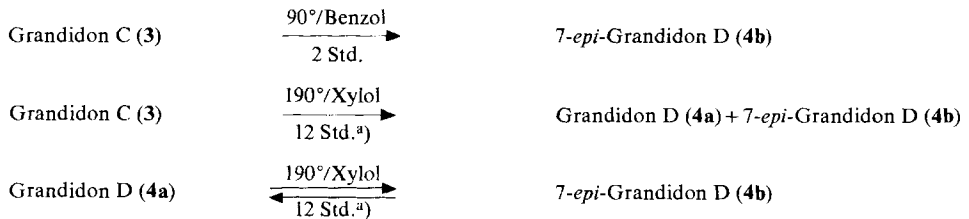
Analoge oxydative Dimerisierung zwischen 5 und Coleon V (7) ergab als Hauptprodukte Grandidon B (2a) und 7-Epigrandidon B (2b) (Verhältnis nach HPLC. ca. 3:1, vgl. [1]).

Nebenprodukte dieser Additionsreaktionen waren die Grandidone C (3) und D (4a) sowie 7-Epigrandidon D (4b). Sie werden zu Hauptprodukten, wenn 14-Hydroxytaxodion (5) allein mit  $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Celite}$  oxydiert wurde. Diese Dimerisierung verlief deutlich langsamer, aber nahezu quantitativ; nach 2 Std. wurden ca. 40% Grandidon C (3), ca. 50% Grandidon D (4a) und ca. 10% 7-Epigrandidon D (4b) erhalten. Die nach chromatographischer Trennung rein gewonnenen Verbindungen stimmten in allen Eigenschaften mit den Naturprodukten überein.

Damit sind die in [1] für die Grandidone angegebenen absoluten Konfigurationen jetzt bewiesen<sup>1)</sup>.

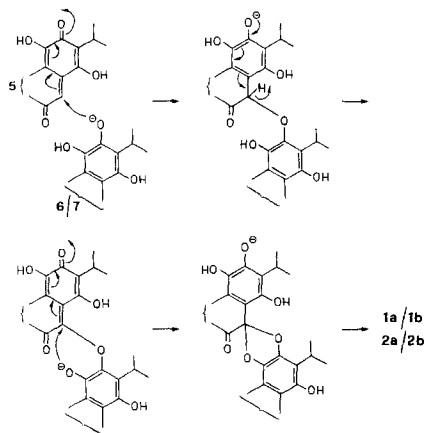
Zwischen den einzelnen Grandidonen haben wir die folgenden gegenseitigen Umwandlungen durchgeführt: Die basenkatalysierte Tautomerisierung der Diosphenole **1a** und **1b** zu den 6,7-Dioxoverbindungen **2a** bzw. **2b** unter Erhalt der Konfiguration an C(7) [1], deren säurekatalysierte Rückreaktion [1] sowie die thermische Überführung von Grandidon C (**3**) in die Spiro-dihydrofurane **4a** und **4b** und die thermischen Epimerisierungen von **4a** und **4b** (s. *Schema 2*).

Schema 2. Reaktionen der Grandidone C und D



a) Gleichgewichtseinstellung **4a/4b** ca. 1:1 (50% Totalausbeute); kürzere Reaktionsdauer (9 Std.) gab je ein ca. 4:1 Verhältnis der beiden Epimeren, s. exper. Teil.

Schema 3

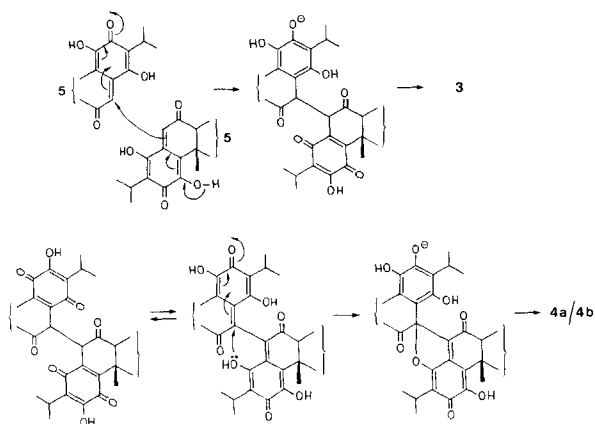


Die hier beschriebenen Dimerisierungen können mit ionischen oder radikalischen Mechanismen gedeutet werden. Eine plausible Formulierung geht von den mesomeren Phenolat-Ionen von **5**, **6** oder **7** aus (s. *Schema 3* und **4**).

Die vorgelegten Ergebnisse machen es wahrscheinlich, dass die Grandidone in der Zelle auf ähnliche Art und Weise entstanden sein könnten. Signifikant ist das

<sup>1)</sup> Die absolute Konfiguration von **5** ist durch die in [4] beschriebene Partialsynthese und die Verknüpfung der Reaktanten mit Royleanon [6] gesichert, s. z. B. [2] [7].

Schema 4



Auftreten von je beiden Stereoisomeren bezüglich C(7). Die oft diskutierte Frage, ob ein isolierter Naturstoff *genuin* sei, erfährt im vorliegenden Beispiel einen neuen Aspekt: wenn ein Grundkörper (Abietan) im Verlauf des Katabolismus durch modifizierende Reaktionen so reaktiv geworden ist, dass Dimerisierungen, Oligomerisierungen und andere Additionsreaktionen, z. B. Cycloadditionen, sehr leicht und ohne Enzymkatalyse eintreten können, verliert diese Frage ihren Sinn.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Gesuch Nr. 2.018-0.78) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit; den analytischen Abteilungen unseres Hauses danken wir für NMR-, IR- und Massenspektren.

### Experimenteller Teil

*Vorbemerkungen.* Allgemeine Arbeitstechniken, insbesondere Chromatographie s. [1] [4].

1. *Herstellung von Grandidon A/7-Epigrandidon A (1a/1b).* Die Lösung von 15 mg Coleon U (6) und 20 mg 14-Hydroxytaxodion (5) in 8 ml Chloroform wurde mit 20 mg  $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Celite}$  nach Fétizon [5] versetzt, einigemal intensiv durchgeschüttelt und 15 Min. bei RT. stehen gelassen. Nach Filtration durch  $\text{SiO}_2$  mit Äther wurde an  $\text{SiO}_2$  chromatographiert (Hexan  $\rightarrow$  Hexan/Aceton 25:1) und die Eluierung mit UV./VIS. verfolgt. Die grünliche Hauptzone lieferte 13,6 mg rohes **1a/1b**, welches mit präp. DC, an  $\text{SiO}_2$  mit Hexan/Methylenchlorid 2:1 (3-mal steigend) nachgereinigt wurde (Abtrennung von Spuren **3** und **4a/4b**). Die so gewonnene Hauptfraktion mit  $R_f \approx 0,65$  (12 mg) enthielt nach HPLC. (vgl. [1]) **1a/1b** im Verhältnis von ca. 15:1. Kristallisation aus Diisopropyläther ergab 5,7 mg reines **1a**, tiefrote Prismen, Smp. 284–285,2° (Zers.). Aus der Mutterlauge wurden durch Kristallisation aus Pentan nochmals 3,8 mg **1a** gewonnen, Smp. 281,2–283° (Zers.). Beide Kristallisate waren in jeder Hinsicht<sup>2)</sup> identisch mit der durch Röntgen-Strukturanalyse [1] bestimmten Verbindung **1a**. Die Mutterlauge war nach  $^1\text{H-NMR}$ . und HPLC. ein ca. (1:1)-Gemisch von **1a/1b**. Auftrennung wie in [1] oder mit HPLC. lieferte reines **1b**, in jeder Hinsicht<sup>2)</sup> identisch mit den natürlichen Präparaten aus *P. grandidentatus* und *P. myrianthus* [1] [2].

2. *Herstellung von Grandidon B/7-Epigrandidon B (2a/2b).* Analoger Umsatz von 7 mg Coleon V (7) mit 10 mg **5**, lieferte nach Aufarbeitung und präp. DC, an  $\text{SiO}_2$  mit Hexan/Chloroform 3:1 (3-mal steigend) 6 mg von unmittelbar vor restlichem **5** laufendem, orangem **2a/2b** (nach HPLC. ca. 3:1). Auftrennung durch präp. HPLC. wie in [1] ergab nach Kristallisation aus Äther/Hexan 3 mg **2a**, orange

<sup>2)</sup> Identität aller spektroskopischen (UV./VIS., IR., NMR. und MS.) und chiroptischen (CD.) Daten sowie bei kristallinen Produkten Identität der Smp. und Misch-Smp.

Nadeln, Smp. 290,5–292° (Zers.) und 1,3 mg **2b**, orange Plättchen, Smp. 245,5–247°. Beide Verbindungen waren in jeder Hinsicht<sup>2)</sup> identisch mit den aus *P. carnosus* [3] und *P. grandidentatus* [1] isolierten Präparaten.

3. *Herstellung von Grandidon C (3) und Grandidon D/7-Epigrandidon D (4a/4b)*. Die Lösung von 50 mg **5** in 10 ml Chloroform wurde mit 200 mg Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Celite nach [5] versetzt und 2 Std. bei RT. intensiv gerührt. Nach Filtration durch SiO<sub>2</sub> mit Äther war nach DC. (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Methylenchlorid 2:1) nur ein Produkt vorhanden<sup>3)</sup>. Präp. DC. an SiO<sub>2</sub> mit Hexan/Aceton 5:2 ergab aus der Hauptzone (Rf 0,38) 26 mg **4a** und aus der polareren Zone (Rf 0,31) 13 mg reines **3**. Die Hauptzone (= **4a**) enthielt nach <sup>1</sup>H-NMR. und DC.<sup>4)</sup> an SiO<sub>2</sub> (Alufolien, Merck Art. Nr. 5554) mit Hexan/Aceton 9:1 (mehrfach steigend; vgl. [1]) nur ca. 15% (7*R*)-Epimer **4b**.

In einem weiteren Ansatz wurde 1 g **5** in 50 ml Chloroform mit 4 g Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Celite nach [5] wie oben oxydiert. Säulenchromatographie an SiO<sub>2</sub> mit Hexan → Hexan/Aceton 40:1 gab aus der Spitzenfraktion 535 mg **4a** (nach <sup>1</sup>H-NMR. und DC. ca. 15% **4b** enthaltend), aus der Mischfraktion 153 mg **3/4a** (ca. 1:1) und aus dem Nachlauf 298 mg nahezu reines **3** (insgesamt 98,6% Ausbeute). Nachreinigung von **3** mit präp. DC. an SiO<sub>2</sub> mit Hexan/Aceton 5:1 lieferte nach optimierter Differenzierung der Zonen 184 mg reines **3**, in jeder Hinsicht<sup>2)</sup> identisch mit der aus *P. grandidentatus* isolierten Verbindung [1].

Aus einem Teil der **4a/4b** enthaltenden Spitzenfraktion wurden die Epimeren mit DC. wie in [1] getrennt. Die beiden Verbindungen erwiesen sich in jeder Hinsicht<sup>2)</sup> als identisch mit dem aus *P. grandidentatus* isolierten Grandidon D (**4a**) bzw. 7-Epigrandidon D (**4b**) [1].

Aus der Mischfraktion wurden nach Abtrennung von **3** mit präp. DC. an SiO<sub>2</sub> mit Hexan/Aceton 5:1 (2-mal steigend) aus der unpolaren Zone 70 mg reines **4a** gewonnen, in jeder Hinsicht<sup>2)</sup> identisch mit authentischen Präparaten [1].

Acetylierung des so erhaltenen **4a** (70 mg) mit 10 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 während 4 Std. bei RT. unter N<sub>2</sub>, Aufarbeitung und Reinigung im präp. DC. an SiO<sub>2</sub> mit Hexan/Methylenchlorid/Methanol 95:5:5 (3-mal steigend; vgl. [1]) und Kristallisation aus Äther/Methanol gaben 45,7 mg Di-*O*-acetylverbindung **4c**, rote Prismen, Smp. 264–265,5° (Zers.), in jeder Hinsicht<sup>2)</sup> identisch mit dem aus natürlichem **4a** hergestellten Präparat [1].

4. *Thermische Interkonversionen*. 4.1. *Grandidon C (3) → 7-Epigrandidon D (4b)*. Die Lösung von 50 mg **3** in 5 ml Benzol wurde 2 Std. bei 90° (Ölbadtemp.) unter N<sub>2</sub> erwärmt. Nach Eindampfen und präp. DC. an SiO<sub>2</sub> mit Hexan/Aceton 9:1 (vgl. [1]) wurden ausschliesslich 46,1 mg **4b** als roter Lack erhalten, in jeder Hinsicht<sup>2)</sup> identisch mit dem aus *P. grandidentatus* isolierten **4b** [1]. Mit den verfügbaren Analysemethoden (<sup>1</sup>H-NMR., DC.) konnte kein **4a** nachgewiesen werden.

Acetylierung des so erhaltenen **4b** (32 mg) analog zu Kap. 3 gab aus Methanol 30,8 mg Di-*O*-acetylverbindung **4d** als gelboranges Pulver, Smp. 152–153° (Zers.), in jeder Hinsicht<sup>2)</sup> identisch mit dem in [1] beschriebenen Präparat.

4.2. *Grandidon C (3) → Grandidon D (4a)/7-Epigrandidon D (4b)*. Die Lösung von 20 mg **3** in 3 ml Xylol wurde 12 Std. unter Rückfluss (Ölbadtemp. 190°) unter N<sub>2</sub> erhitzt. Nach Eindampfen i.V. und Vorreinigung an SiO<sub>2</sub> (Kieselgel 60, PF 254, Merck) mit Hexan/Aceton 9:1 wurde die Hauptzone mit Rf 0,22 (9,3 mg) mit präp. DC. (Alufolien, Merck) mit Hexan/Aceton 9:1 (3-mal steigend) weiter aufgetrennt. Aus der rascher laufenden Zone mit Rf 0,35 wurden 4,5 mg **4b** isoliert, und die etwas polarere Zone mit Rf 0,30 ergab 3,6 mg **4a**; beide Verbindungen waren in jeder Hinsicht<sup>2)</sup> identisch mit den aus *P. grandidentatus* isolierten Präparaten [1].

4.3. *Grandidon D (4a) → 7-Epigrandidon D (4b)*. Die Lösung von 50 mg **4a** in 5 ml Xylol wurde wie in Kap. 4.2 erhitzt, aufgearbeitet und der Rückstand mit präp. DC. analog aufgetrennt. Es resultierten 11,8 mg **4b** neben 13,3 mg unverändertem **4a**. Beide Verbindungen waren in jeder Hinsicht<sup>2)</sup> identisch mit den natürlichen **4a** und **4b** [1].

Analoger Umsatz von **4a** während 9 Std. gab ein Verhältnis **4a/4b** von ca. 4:1; nach 24 Std. Rückflusskochen waren nur noch Spuren von **4a** und **4b** (ca. 1:1) festzustellen, und 36-stdg. Erhitzen führte zu vollständiger Zersetzung der Produkte.

3) Somit entstand bei dieser Reaktion kein **1a/1b** oder **2a/2b**, obwohl **5** in Chloroform zu Coleon U (**6**) und Coleon V (**7**) oxydiert wurde, vgl. [4].

4) Wegen ausgeprägter Schwanzbildung bereits an der Front konnte bis jetzt noch kein befriedigendes HPLC.-System entwickelt werden.

4.4. 7-Epigrandidon D (**4b**) → Grandidon D (**4a**). Die Lösung von 15.7 mg **4b** in 3 ml Xylol wurde wie in Kap. 4.2 erhitzt, aufgearbeitet und der Rückstand mit präp. DC. analog aufgetrennt. Es resultierten aus der etwas rascher laufenden Zone mit Rf 0,35 3,8 mg unverändertes **4b**, und aus der unpolaren Zone mit Rf 0,30 erhielt man 2,8 mg **4a**. Beide Verbindungen waren in jeder Hinsicht<sup>2)</sup> identisch mit den aus *P. grandidentatus* isolierten Präparaten [1]. Nach 9-stdg. Erhitzen betrug das Verhältnis **4a/4b** ca. 4:1 (analog zu Kap. 4.2), während längere Reaktionsdauer (> 24 Std.) zu vollständiger Zersetzung führte.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Uchida, T. Miyase, F. Yoshizaki, J. H. Bieri, P. Ruedi & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2219 (1981).
- [2] T. Miyase, P. Ruedi & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **60**, 2770 (1977).
- [3] F. Yoshizaki, P. Ruedi & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2754 (1979).
- [4] P. Ruedi & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2227 (1981).
- [5] M. Fétizon & M. Golfier, *C.R. Hebd. Scéances Acad. Sci., Ser. C* **267**, 900 (1968).
- [6] O. E. Edwards, G. Feniak & M. Los, *Canad. J. Chem.* **40**, 1540 (1962).
- [7] P. Ruedi & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **54**, 1606 (1971); *idem, ibid.* **55**, 1736 (1972).