

## 178. Struktur und Partialsynthese von dimerem Coleon F

von Peter Rüedi

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

(6. VII. 88)

### Structure and Partial Synthesis of Dimeric Coleon F

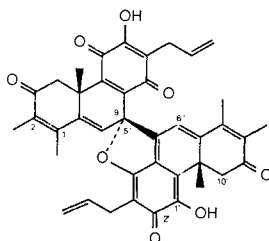
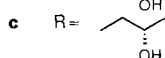
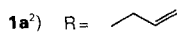
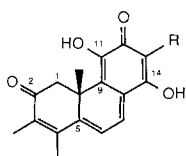
Coleon F (**1a**), on standing in solution, slowly dimerizes to the labile C(7)-epimeric spiro-dihydrofuranes **2a/2b** whose structures were elucidated by spectroscopic methods. Oxydative addition of **1a** to another molecule of **1a** in the presence of *Fétizon's* reagent rapidly yields **2a/2b**, thus confirming their structures as (4b*S*,9*RS*,10'*aS*)-4,4a,10',10'*a*-tetrahydro-1',6-dihydroxy-1,2,4a,7',8',10'*a*-hexamethyl-3',7-bis(2-propenyl)-spiro[3*H*,9*H*-phenanthren-9,5'-5'*H*-phenanthro[1,10-*bc*]furan]-2,3,5,8,9'-pentone.

**Einleitung.** – Im Zusammenhang mit der Isolierung und Strukturaufklärung des Chinonmethids Coleon F (**1a**) aus Vertretern der *Coleus barbatus*-Gruppe (*Labiatae*) [1] wurde beobachtet, dass nach längerem Stehen von **1a** in Et<sub>2</sub>O/Aceton bei –25° eine neue, rote Verbindung entstand<sup>1)</sup>. Diese verhielt sich chromatographisch polarer als **1a**, und die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (100 MHz) waren denjenigen von **1a** sehr ähnlich. Insbesondere waren noch alle Me- wie auch die 2-Propenyl-Gruppe sichtbar, die meisten Signale erschienen jedoch doppelt [1]. Zusammen mit dem osmometrisch bestimmten Molekulargewicht von *ca.* 560 konnte damals [1] auf das Vorliegen eines Dimeren geschlossen werden. Die Struktur blieb jedoch offen.

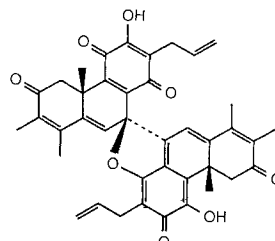
Verbesserte chromatographische und spektroskopische Methoden (400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS) sowie die in [2] erarbeiteten Grundlagen der Reaktivität von Chinonmethiden haben nun zur Aufklärung der Strukturen **2a/2b** für das dimere Coleon F geführt. Die spektroskopischen Argumente sowie der Strukturbeweis durch eine Partialsynthese sind nachstehend beschrieben.

**2. Struktur der Dimeren 2a/2b.** – Dimeres Coleon F **2a/2b** wird als braunroter Lack isoliert; die Verbindung ist labil und zersetzt sich in Lösung bei RT. rasch. Nach Massenspektren (*M*<sup>+</sup> 644, 2%) leitet sich die Summenformel C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub> ab. Das UV/VIS-Spektrum mit λ<sub>max</sub> = 286 (log ε 4,26) und 435–440 (3,76) nm ist demjenigen von **1a** ähnlich, zeigt jedoch eine deutlich niedrigere Extinktion der langwelligen Bande. Dies ist mit einem zusammengesetzten chromophoren System (Hydroxy-1,4-benzochinon/Chinonmethid) vereinbar, vgl. [3]. Intensive IR-Absorptionen bei 1670, 1661 (je sh) und 1657 cm<sup>-1</sup> sind ungesättigten Carbonyl-Gruppen und diejenige bei 1618 cm<sup>-1</sup> der 5-Ring-cheliierten Carbonyl-Gruppe eines *p*-Chinonmethids zuzuschreiben, vgl. [1] [2] [4]. Hochoaufgelöste <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (400 MHz) und die <sup>13</sup>C-NMR-Daten bestätigen die vorläufigen Ergebnisse in [1] (*ca.* (1:1)-Gemisch **2a/2b**).

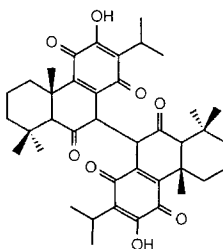
<sup>1)</sup> Siehe *Exper. Teil* in [1].



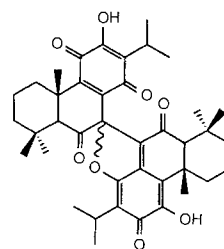
**2a**<sup>3)</sup>



**2b**



**3**



**4a** (7*R*)  
**b** (7*S*)

So sind die <sup>1</sup>H-NMR-Signale aller Me-Gruppen, der (2-Propenyl)-Seitenkette sowie das charakteristische AB-System der anisotropen CH<sub>2</sub>-Gruppe an C(1)<sup>2)</sup> wie in **1a** vorhanden. Die meisten Signal-Gruppen treten jedoch vierfach auf (Verhältnis *ca.* 1:1:1:1, vgl. *Exper. Teil*). Grundlegend verschieden von **1a** ist das Fehlen des AB-Systems der Vinylprotonen an C(6) und C(7). Dieses ist durch 2 *s*-Paare bei 5,54 und 5,58 bzw. 6,13 und 6,16 ppm (je *ca.* 1 H) ersetzt, was C(6) oder C(7) als möglichen Ort der Substitution nahelegt. Aufgrund dieser Resultate muss ein Epimerengemisch vorliegen (*ca.* 1:1), wobei symmetrische Strukturen wie in Grandidone C (**3**) [3] ausgeschlossen werden können. Diese Befunde werden durch die sehr komplexen <sup>13</sup>C-NMR-Spektren bestätigt. Da die Signal-Gruppen ebenfalls doppelt oder vierfach auftreten (*ca.* 1:1:1:1), ist eine vollständige Zuordnung nicht möglich (s. *Exper. Teil*). Die Interpretation der diagnostisch relevanten Signale, insbesondere der 2 *s* bei 88,9 und 89,0 ppm, sowie mechanistische Argumente (s. *Kap. 3*) ergeben die Verknüpfungsstelle der Monomer-Einheiten: wie in Grandidone D (**4a**) und 7-Epigrandidone D (**4b**) [3] liegen die an C(7) epimeren Spiro-dihydrofuran-Strukturen **2a** (7*S*) und **2b** (7*R*) vor.

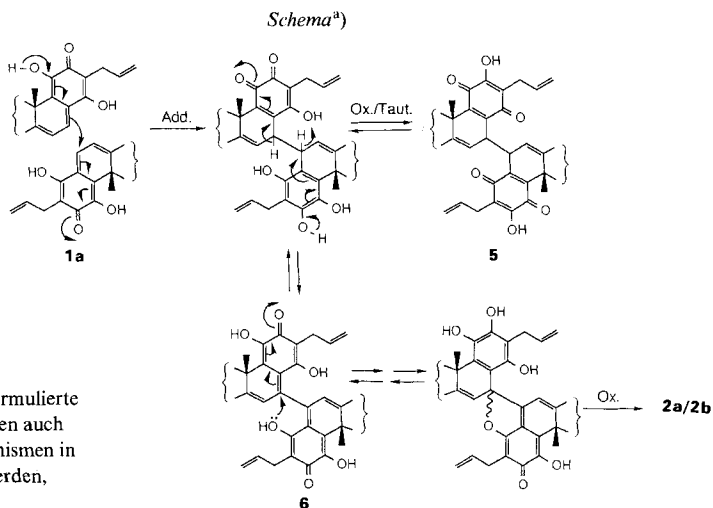
Dimeres Coleon F ist systematisch als (4*bS*,9*RS*,10'*aS*)-4,4*a*,10',10'*a*-Tetrahydro-1,6'-dihydroxy-1,2,4*a*,7',8',10'*a*-hexamethyl-3',7-bis(2-propenyl)-spiro[3*H*,9*H*-phenanthren-9,5'-5'*H*-phenanthro[1,10-*bc*]furan]-2',3,5,8,9'-penton (**2a/2b**) zu bezeichnen.

**3. Partialsynthese** (s. *Schema*). – Die aus spektroskopischen Argumenten abgeleiteten Strukturen **2a/2b** lassen vermuten, dass die Dimerisierung von Coleon F (**1a**) analog zu dem für die Grandidone C (**3**) und D (**4a**) und 7-Epigrandidone D (**4b**) postulierten Reaktionsmechanismus [5] abläuft. Diese Annahme ist experimentell bestätigt worden: Umsatz von **1a** in CHCl<sub>3</sub> mit Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Celite (nach Fétizon [6]) ergibt in guten Ausbeuten rasch das Epimerengemisch **2a/2b**.

Wie bei der Bildung von **3**, **4a** und **4b** [5] zeigt sich der ambidente Charakter von C(7) solcher Chinomethide bei oxydativen Additionsreaktionen, vgl. [2]. Damit sind die Strukturen **2a/2b** zusätzlich auf chemischem Weg sichergestellt.

<sup>2)</sup> Abietan-Numerierung.

<sup>3)</sup> Systematische Numerierung.



a) Für die ionisch formulierte Dimerisierung müssen auch radikalische Mechanismen in Betracht gezogen werden, vgl. [2] [5].

**4. Bemerkungen.** – Im Gegensatz zur Partialsynthese der Grandidone C (**3**) und D (**4a**) und 7-Epigrandidon D (**4b**) aus 14-Hydroxytaxodion [5] lässt sich bei der Dimerisierung von Coleon F (**1a**) das der Verbindung **3** entsprechende  $C_2$ -symmetrische Bis(hydroxy-1,4-benzochinon) **5** (s. *Schema*) nicht isolieren. Es tritt vermutlich als Zwischenprodukt auf, scheint jedoch wesentlich reaktiver zu sein als **3**: bereits bei tiefen Temperaturen wird es zum nicht fassbaren, hypothetischen Bis(chinonmethid) **6** dehydriert, woraus durch intramolekularen Angriff der  $\text{OH}-\text{C}(14)^2$  die Spiro-dihydrofurane **2a/2b** entstehen. Demgegenüber kann **3** bei Temperaturen von *ca.*  $50^\circ$  noch nachgewiesen werden, vgl. [5].

Ebenfalls anders als in [5] beschrieben, ist in verschiedenen Ansätzen zur gezielten Dimerisierung von **1a** jeweils nur das aus der spontanen Reaktion ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{Aceton}$ ,  $-25^\circ$ , vgl. [1]) entstandene Epimerenverhältnis von *ca.* 1:1 beobachtet worden ( $^1\text{H-NMR}$ ). Eine Trennung der Epimeren **2a/2b** ist bisher noch nicht erreicht worden.

Versuche, die **1a** sehr ähnlichen Chinonmethide (16*R*)- (**1b**) oder (16*S*)-Coleon E (**1c**) [4] [7] analog zu dimerisieren, blieben erfolglos. Neben Zersetzung tritt als Hauptreaktion ausschliesslich die Oxydation an  $\text{C}(7)^2$  zu den Acylhydrochinonen (16*R*)- bzw. (16*S*)-Plectrinon A [7] ein. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass vergleichbare Chinonmethide mit oxygenierten Seitenketten (2-Hydroxypropyl-, 2-Hydroxy-1-methylethyl-) oder mit geschützter  $\text{OH}-\text{C}(14)$  (Methylether, Acetat) in Lösung stabil sind und keine oxydativen Dimerisierungen eingehen [2]. Eine befriedigende Erklärung für dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten steht noch aus<sup>4)</sup>.

Dimeres Coleon F (**2a/2b**) kann in frischen Extrakten von *Coleus barbatus* nicht nachgewiesen werden; die Verbindung ist somit nicht genuin<sup>5)</sup>.

<sup>4)</sup> Solche Verbindungen zeigen in Lösung auch kein dynamisches Strukturverhalten (vgl. 14-Hydroxytaxodion [8]). Die Verfügbarkeit der  $\text{OH}-\text{C}(14)$  scheint für die ungewöhnliche Reaktivität entscheidend zu sein. Die Tautomerie zu den 2-, bzw. 6,11,14-Trioxo-Formen (Benzochinone, Royleanone) wird durch Schützen der  $\text{OH}-\text{C}(14)$  verhindert, und oxygenierte Seitenketten stabilisieren vermutlich die entsprechenden 12-Oxo-Tautomeren (Chinonmethide) durch intramolekulare H-Brücken.

<sup>5)</sup> Vgl. dazu die Diskussion der Genuinität von Naturstoffen in [5].

Ich danke den analytischen Abteilungen unseres Hauses für Spektren und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Arbeitstechniken, Materialien, Geräte und Angabe der Spektraldaten s. [7] [9].

1. *Isolierung von 2a/2b* (vgl. [1]). Eine Lsg. von 35 mg rohem Coleon F (**1a**; nach Säulenchromatographie an SiO<sub>2</sub> mit CHCl<sub>3</sub>/MeOH 99:1) in 20 ml Et<sub>2</sub>O/Aceton 1:1 wurde 3 Wochen bei –25° stehen gelassen. DC-Kontrolle: rotes Hauptprodukt, kein **1a** mehr; R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Aceton 5:2) 0,14 (**2a/2b**), 0,22 (**1a**); R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 99:1) 0,4 (**2a/2b**), 0,32 (**1a**). Säulenchromatographie an SiO<sub>2</sub> mit Hexan/Aceton 6:1 und Nachreinigung an präp. DC (SiO<sub>2</sub>-Alufolien, Merck Art. Nr. 5554) mit CHCl<sub>3</sub>/MeOH 99:1 und dann mit Hexan/Aceton 5:2 ergab 8 mg reines **2a/2b** (1:1) als labilen, braunroten Lack.

2. *Partialsynthese von 2a/2b aus 1a*. Die Lsg. von 40 mg Coleon F (**1a**) in 10 ml CHCl<sub>3</sub> wurde mit 250 mg Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Celite (nach [6]) versetzt und 2 h intensiv geschüttelt. Filtration durch SiO<sub>2</sub> mit Et<sub>2</sub>O und analoge chromatographische Reinigung wie in *Exper. 1* ergaben 23 mg (58%) **2a/2b** (1:1) als braunroten Lack, in jeder Hinsicht mit dem aus der spontanen Dimerisierung erhaltenen Epimerengemisch identisch.

3. *Spektraldaten von 2a/2b*. UV/VIS (Et<sub>2</sub>O): 286 (4,26), 435–440 (3,76). CD (Et<sub>2</sub>O, c = 5,06 · 10<sup>-6</sup>, d = 10 mm, RT.): 210 (0), 218 (+6,4), 245 (0, Tal), 262 (+2,1), 270 (0), 301 (–18,5), 338 (0), 421 (+3,1), 500 (0). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3430, 3320, 3070, 2970, 2940, 2865, 1670 (sh), 1661 (sh), 1657, 1618, 1578, 1566, 1508, 1392, 1379, 1367, 1345, 1260, 1176, 1162, 1143, 1000, 974, 922, 900, 871. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>6</sup>: 1,49, 1,51, 1,645, 1,65 (4 s, je 3 H; CH<sub>3</sub>(20), CH<sub>3</sub>(20')); 1,95 (br. s, 12 H, CH<sub>3</sub>–C(3), CH<sub>3</sub>–C(3')); 2,04, 2,05, 2,115, 2,12 (4 s, je 3 H, CH<sub>3</sub>–C(4), CH<sub>3</sub>–C(4')); 2,41, 2,59, 2,78, 2,83 (4 d, <sup>2</sup>J = 16,5, 16,3, 16,8, 16,7, je 1 H, H<sub>a</sub>–C(1), H<sub>a</sub>–C(1')); 3,05, 3,23 (2 AB von ABMYZ, je 4 H, CH<sub>2</sub>(15), CH<sub>2</sub>(15')); 3,69, 3,80, 3,81(2 ×) (3 d, <sup>2</sup>J = 16,3, 16,8, 16,7, je 1 (bzw. 2) H, H<sub>β</sub>–C(1), H<sub>β</sub>–C(1')); 4,93, 5,04 (2 YZ von ABMYZ, <sup>3</sup>J = 17, 10, <sup>2</sup>J ≈ <sup>4</sup>J ≈ 2, je 4 H, CH<sub>2</sub>(17), CH<sub>2</sub>(17')); 5,54, 5,58 (2 s, je 1 H, H–C(6)); 5,72, 5,86 (2 M von ABMYZ, <sup>3</sup>J = 17, 10, 7, je 2 H, H–C(16), H–C(16')); 6,13, 6,16 (2 s, je 1 H, H–C(6')); 7,17, 7,19 (2 s, je 1 H, OH–C(12)); 7,72 (br. s, 2 H, OH–C(11')). <sup>13</sup>C-NMR (20 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>7</sup>: 11,6, 11,7, 12,3 (2C) (3 q, CH–C(3), CH<sub>3</sub>–C(3')); 16,9, 17,0, 17,4, 17,9, (4 q, CH<sub>3</sub>–C(4), CH<sub>3</sub>–C(4')); 25,9, 26,2, 26,4, 26,5 (4 q, C(20), C(20')); 26,9, 27,1, 27,2, 27,7 (4 t, C(15), C(15')); 40,6, 40,8, 42,1, 42,2 (4 s, C(10), C(10')); 45,8 (2C), 46,7, 47,5 (3 AB, C(1), C(1')); 88,9, 89,0 (2 s, C(7)); 109,1, 109,2, 113,8, 114,4 (4 s, C(13), C(13')); 115,0, 115,2, 116,5, 116,6 (4 t, C(17), C(17')); 119,5 (2C), 119,7, 120,0 (3 d, C(6), C(6')); 121,3 (br. s, C(9')); 126,7, 126,8 (2 s, C(8')); 133,1, 133,2, 134,5, 134,7 (4 d, C(16), C(16')); 151,4 (s, C(9)); 153,2 (s, C(12)); 153,6 (s, C(14')); 179,8 (s, C(12)); 181,9 (s, C(11)); 182,3 (s, C(14)); 195,5, 196,4 (2 s, C(2), C(2')); die Signal-Gruppen bei 133,8–138,0 (je s, C(3), C(3'), C(8), C(9)) und bei 144,0–149,2 (je s, C(4), C(4'), C(5), C(5'), C(11')) konnten nicht zugeordnet werden. MS: 644 (2, M<sup>+</sup>), 629 (3, M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>), 325 (3, **1a** + H), 279 (2), 219 (3), 167 (6), 127 (5), 125 (6), 113 (7), 111 (10), 109 (7), 97 (17), 95 (12), 85 (20), 83 (25), 81 (15), 71 (44), 69 (33), 57 (96), 55 (52), 44 (100), 43 (61), 41 (46).

### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Rüedi, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1129.
- [2] P. Rüedi, 'Natürlich vorkommende Chinonmethide', Habilitationsschrift, Universität Zürich, 1984.
- [3] M. Uchida, T. Miyase, F. Yoshizaki, J. H. Bieri, P. Rüedi, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2227.
- [4] P. Rüedi, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1994.
- [5] P. Rüedi, M. Uchida, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2251.
- [6] M. Fétizon, M. Golfier, *C. R. Hebd. Scéances Acad. Sci. Ser. C* **1968**, *267*, 900.
- [7] P. Rüedi, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 972.
- [8] P. Rüedi, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2219.
- [9] P. Rüedi, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1116.

<sup>6</sup>) Zuordnungen in der Abietan-Numerierung.

<sup>7</sup>) Zuordnungen aufgrund der eingehend interpretierten <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von **1a** [7] und von abietanoiden Hydroxy-1,4-benzochinonen (Royleanon) [9].