

199. Über die Verrucarine und Roridine

3. (vorläufige) Mitteilung¹⁾

Struktur von Verrucarol

von J. Gutzwiller und Ch. Tamm

(2. VII. 63)

Verrucarol, ein durch alkalische Hydrolyse des Antibioticums Verrucarin A²⁾ erhaltenes Sesquiterpen C₁₅H₂₂O₄³⁾, enthält eine hydrierbare, trisubstituierte Doppelbindung mit einer CH₃-Gruppe, sowie zwei acylierbare alkoholische HO-Gruppen. Für das dritte O-Atom wurde ein endständiger Oxiranring postuliert; für das vierte O-Atom wurde angenommen, dass es Glied eines gesättigten Fünf- oder Sechsrings sei. Auf Grund der folgenden Befunde erteilen wir Verrucarol die Strukturformel I⁴⁾.

Verrucarol liess sich mit CrO₃-H₂SO₄ in Aceton⁵⁾ zum Ketoaldehyd V oxydieren, der im IR. Banden bei 3,67 μ (C-H, Aldehyd); 5,70 μ (C=O, Fünfringketon); 5,80 μ (C=O, Aldehyd); 5,98 μ (C=C) und 10,42 μ (Oxetan) zeigte. NMR.-Spektrum vgl. Tab. Demnach besitzt I eine primäre und eine sekundäre HO-Gruppe. Nach dem NMR.-Spektrum liegt die erstere in Form einer tertiären (angulären) Hydroxymethylgruppe vor. Letztere befindet sich in einem Fünfring, was auch aus den IR.-Daten zweier analoger Ketoaldehyde und der Umlagerungsprodukte XV und XVII (siehe unten) hervorgeht. Die endständige Epoxygruppe liess sich nicht bestätigen. Statt dessen enthält I einen Oxetanring, der sich in verschiedener Weise öffnen liess. Mit HCl entstand das Chlorhydrin VII, mit wässriger H₂SO₄ das Tetrol VIII und mit LiAlH₄ das Dihydroderivat IX. Da VIII gegen NaJO₄ und Bleitetraacetat in Eisessig-Trichloressigsäure⁶⁾ beständig war, ist durch die Ringöffnung nicht, wie früher¹⁾ angenommen, eine Glykol- sondern eine 1,3-Diol-Gruppierung entstanden. Die neue HO-Gruppe von IX ist tertiär, und darum ist auch der eine Brückenkopf der -O-CH₂-Brücke ein tert. C-Atom, denn IX ergab ein gegen CrO₃ beständiges Di-O-acetylderivat XI und mit CrO₃-Aceton-H₂SO₄⁵⁾ einen Keto-

¹⁾ 2. Mitteilung: CH. TAMM & J. GUTZWILLER, *Helv.* **45**, 1726 (1962).

²⁾ E. HÄRRI, W. LOEFFLER, H. P. SIGG, H. STÄHELIN, CH. STOLL & CH. TAMM, *Helv.* **45**, 839 (1962).

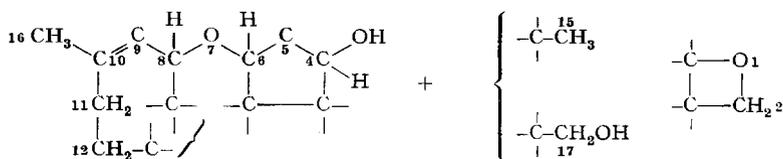
³⁾ Das Massenspektrogramm, das wir Herrn Prof. K. BIEMANN, MIT, Cambridge, Mass., USA, verdanken, bestätigt diese Bruttoformel.

⁴⁾ Für das noch unbekannte gesättigte Grundgerüst des Verrucarols schlagen wir den Namen «Verrucan» vor und beziffern es in Anlehnung an die IUPAC-Regeln in der in Formel I angegebenen Weise. Zur Angabe der relativen Konfiguration der Asymmetriezentren soll C-17 als Bezugsgruppe dienen, die willkürlich als von der Papierebene nach oben gerichtet angenommen wird. Substituenten, die *trans* zu C-17 stehen, werden mit dem Suffix «α» und die *cis*-ständigen mit dem Suffix «β» versehen. Demnach wäre Verrucarol das 4β, 17-Dihydro-Δ⁹-verrucan.

⁵⁾ Methodik nach K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* **1946**, 39.

⁶⁾ Zur säurekatalysierten Glykolspaltung mit Bleitetraacetat vgl. R. P. BELL, V. G. RIVELIN & W. A. WATERS, *J. chem. Soc.* **1958**, 1696.

aldehyd VI, der nach dem IR.-Spektrum noch eine HO-Gruppe enthielt. Für den O-Vierring sprach auch die starke C—O—C-Bande im IR. bei 10,30–10,45 μ ⁷⁾, die in allen Verrucarderivaten vorhanden war, nach Öffnung des Oxetanrings aber fehlte. In den NMR.-Spektren traten entsprechende Signale eines AB-Systems (2 H an C-2) auf, die nach Ringöffnung verschwanden (vgl. Tab.). Katalytische Hydrierung von I mit Pd in Essigester führte zum Dihydroverrucarol III, welches das Di-O-acetylderivat IV lieferte. Aus den NMR.-Daten von 19 Derivaten des Verrucarols – die Signale der wichtigsten sind in der Tabelle zusammengestellt und alle zugeordnet – sowie aus ihren IR.- und UV.-Spektren liess sich die folgende Atomsequenz ableiten:

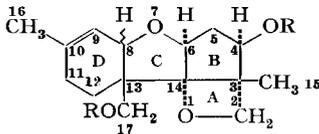
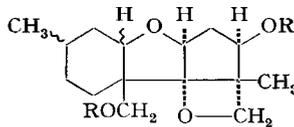
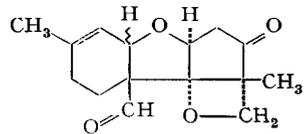


Theoretisch können die drei quaternären C-Atome auf zehn Arten miteinander verknüpft werden, wobei zwei identisch sein müssen, um der Summenformel des Verrucarols zu genügen. Fünf fallen weg, da sonst die zusätzlichen Gruppierungen oder der inerte O-Ring nicht untergebracht werden können. Die übrigen fünf ermöglichen noch 30 Strukturisomeren, von denen 29 auf Grund der folgenden Beobachtungen ausgeschieden werden konnten. Diese gestatteten auch die Bestimmung der relativen Konfiguration des Verrucarols. Mit SOCl_2 -Pyridin bei 70° ging XI in die Chlorverbindung XII über, wobei aus sterischen Gründen die Konfiguration von C-14 erhalten blieb (S_{Ni} -Reaktion). XI enthält deshalb keine $\text{HO}-\text{C}-\text{CH}_3$ -Gruppe; diese hätte zu einem Eliminationsprodukt geführt. Ferner waren das Tetrol VIII und das Triol IX weder durch NaJO_4 noch durch Bleitetraacetat spaltbar. Na-Äthylat in Äthanol bei 70° bewirkte in XIII (durch LiAlH_4 -Reduktion von XII erhalten), ebenfalls keine Elimination, was verständlich ist, wenn die Ringe B und C *cis*-verknüpft sind. Die 13-Stellung der angulären HOCH_2 -Gruppe ging aus den NMR.-Spektren hervor, indem die Protonen der beiden benachbarten CH_2 -Gruppen (C-11 und C-12) im Ketoaldehyd V und in XVI als Singlett bei $\tau = 7,99$, bei allen andern Verbindungen jedoch als Multipllett erscheinen. Die höhere Oxydationsstufe verändert die chemischen Verschiebungen der beiden Protonen an C-12 derart, dass die 4 Protonen von C-11 und C-12 die gleichen chemischen Verschiebungen aufweisen und deshalb nicht mehr koppeln. Dies beweist die C-11 bzw. C-12-Stellung der beiden ausserhalb des Oxetanrings stehenden CH_2 -Gruppen.

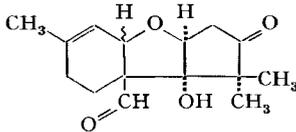
Mit SOCl_2 -Pyridin bildete Verrucarol (I) das Cyclosulfit XIV (im IR. S=O-Bande bei 8,29 μ). Ferner besitzt I eine intramolekulare H-Bindung, denn im IR. trat ein konzentrationsunabhängiges Dublett bei 3643 cm^{-1} (ν -(OH)frei) und 3590 cm^{-1} (ν -(OH) assoz.) mit $\Delta\nu = 53 \text{ cm}^{-1}$ auf⁸⁾. Nach Modellen bedingt dies *cis*-Ver-

⁷⁾ Oxetane sind im IR. bisher wenig untersucht worden. Vgl. L. J. BELLAMY «Infra-red Spectra of Complex Molecules», London 1958, p. 108; J. FISHMAN, E. R. H. JONES, G. LOWE & M. C. WHITING, J. Chem. Soc. 1960, 3948.

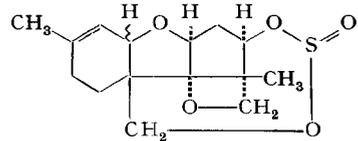
⁸⁾ Zur Methodik vgl. L. P. KUHN, J. Amer. chem. Soc. 74, 2492 (1952).

I (R = H) Verrucarol
F. 155–156° [–39]¹⁾II (R = Ac) F. 148–150°
[–17]¹⁾III (R = H) F. 148–151°
[–6]¹⁾IV (R = Ac) F. 98–100°
[–13]¹⁾

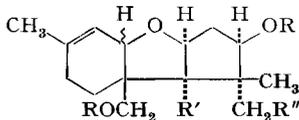
V F. 163–165° [–4]



VI F. 173–175° [–26]



XIV F. 273–275° [–60]



VII (R = H; R' = Cl; R'' = OH) F. 151–153° [+35]

VIII (R = H; R' = OH; R'' = OH) F. 155–157° [+20 Me]

IX (R = H; R' = OH; R'' = H) F. 103–105°/116–118° [–35]

X (R = Ac; R' = OH; R'' = OH) F. 147–148° [+36]

XI (R = Ac; R' = OH; R'' = H) F. 142–144° [–1]

XII (R = Ac; R' = Cl; R'' = H) F. 95–97° [+35]

XIII (R = H; R' = Cl; R'' = H) F. 160–161° [+57]

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen in Chloroform für Na-Licht an. Abkürzungen: Ac = CH₃CO–; Me = Methanol.

knüpfung⁹⁾ der Ringe B und C (6 α , 14 α) und *cis*-Stellung des 4-Hydroxyls und der 17-Methylolgruppe (4 β , 17 β). Die Ringe C und D können *cis* oder *trans* verknüpft sein. Die noch stärkere intramolekulare H-Brücke ($\Delta\nu = 90$ cm⁻¹) von XIII, sowie die verschiedene H-Brückenbildung beim Diol X (bereitet aus II mit verd. H₂SO₄) mit einer freien und zwei assoziierten HO-Gruppen ($\Delta\nu(\text{OH}) = 45$ resp. 90 cm⁻¹) schliessen die bereits auf Grund der NMR.-Spektren unwahrscheinliche vicinale Stellung (*cis* und *trans*) der HO- und der Methylol-Gruppe in I aus.

Eine Anzahl analoger Reaktionen mit Dihydroverrucarol III führte zu den gleichen Schlussfolgerungen. Weiterhin wird die Strukturformel I für Verrucarol durch das Verhalten der Chlorderivate XIII und VII gegenüber CrO₃–H₂SO₄ in Aceton⁹⁾ gestützt. Die entstandenen Säuren lieferten mit CH₂N₂ die Methylester XV und XVI. Beide enthalten eine α,β -ungesättigte Fünfringketongruppe (UV.: Maxima bei 222 m μ (log $\epsilon = 3,23$) bzw. bei 218 m μ (log $\epsilon = 3,5$)); IR.: Banden bei 5,80 μ (–COOCH₃); 5,85 μ (α,β -ungesättigtes Fünfringketon); 5,99 μ (C=C, isoliert) und 6,26 μ (C=C, konj.) bzw. bei 5,70 und 5,78 μ (–COOCH₃); 5,82 μ (α,β -unges. Fünfringketon); 5,97 μ (C=C, isoliert) und 6,25 μ (C=C, konj.), die nach den NMR.-Spektren (vgl. Tab.) 2 Vinylprotonen (an C-5 und C-6) zeigten. Katalytische Hydrierung von XV mit Pd ergab den Ester XVII, der im IR. bei 5,76 μ die C=O-Schwingung eines gesättigten Fünfringketons zeigte (–COOCH₃ bei 5,80 μ ; keine C=C-Bande). Neben der Oxydation der beiden HO-Gruppen hat Öffnung des O-Fünfrings, Elimination von HCl mit 1,2-Verschiebung der 15-Methylgruppe von

⁹⁾ Die *cis*-Form von zwei anellierten Fünfringen (Bicyclo[3,3,0]octan) ist thermodynamisch stabiler als die *trans*-Form. Dies dürfte auch für das heterocyclische B/C-Ringsystem des Verrucarols zutreffen. Vgl. E. L. ELIEL, «Stereochemistry of Carbon Compounds», 1962, p. 273.

NMR-Spektren: Zuordnung der H-Atome¹⁾

Verbindung	C-2	C-4	C-5	C-6	C-8	C-9	C-11 u. C-12	C-15	C-16	C-17	OH
I: C ₁₅ H ₂₂ O ₄	6,9 d(4) } a) 7,2 d(4) }	5,3 t, br	ca. 7,5–8,5 ^{b)}	ca. 6,3 ^{b)}	ca. 6,3 ^{b)}	4,55 d(5)	ca. 7,5–8,5 ^{b)}	9,08 s	8,28 s	6,35 ^{c)}	ca. 7,6
II: C ₁₉ H ₂₈ O ₆	6,86 d(4) } a) 7,18 d(4) }	4,22 dd ^{d)} (3,5; 7,5)	ca. 7,5 m	ca. 6,2 ^{b)}	ca. 6,2 ^{b)}	4,55 d(5)	ca. 8,0 ^{b)}	9,20 s	8,28 s	5,88 ^{c)}	7,91 s ^{f)}
III: C ₁₃ H ₂₄ O ₄	6,87 d(4) } a) 7,2 d(4) }	5,2 br	ca. 7,5–8,5 ^{b)}	ca. 6,2 ^{b)}	ca. 6,2 ^{b)}	ca. 7,5– 8,5 ^{b)}	ca. 7,5–8,5 ^{b)}	9,17 s	9,13 d (6)	ca. 6,2 ^{b)}	ca. 7,6
V: C ₁₅ H ₁₈ O ₄	6,7 d(4) } a) 6,99 d(4) }	—	7,2 m ^{e)} (2; 4; ca. 17)	5,78 dd (2; 4) ^{d)}	5,49 d(5)	4,4 d(5)	7,99 s	9,16 s	8,3 s	0,61 s	—
VI: C ₁₃ H ₂₀ O ₄	8,9 s	—	7,33 m ^{e)} (2; 4; ca. 17)	5,8 dd ^{d)} (2; 4)	5,62 d(5)	4,59 d(5)	ca. 8,0 ^{b)}	8,4 s	8,34 s	0,73 s	ca. 8,0
XI: C ₁₉ H ₂₈ O ₆	8,97 s	4,29 dd ^{d)} (3,5; 7,5)	ca. 7,5–8,5 ^{b)}	ca. 6,0 ^{b)}	6,47 d(5)	4,65 d(5)	ca. 7,5–8,5 ^{b)}	8,51 s	8,30 s	5,83 ^{c)}	7,91 s ^{f)} 7,95 s
XV: C ₁₆ H ₂₀ O ₄	8,68 s	—	2,93 d(6)	3,87 d(6) ^{a)}	5,94 d(5)	4,62 d(5)	ca. 8,1 ^{b)}	8,95 s	8,30 s	6,4 s ^{g)}	—
XVI: C ₁₇ H ₂₀ O ₆	6,21 s oder 6,35 s ^{g)}	—	2,68 d(6)	3,67 d(6) ^{a)}	5,79 d(5)	4,52 d(5)	8,05 s	8,93 s	8,25 s	6,21 s od. 6,35 s ^{g)}	—
XVII: C ₁₆ H ₂₄ O ₄	8,67 s	—	ca. 7,5–8,5 ^{b)}	ca. 7,5–8,5 ^{b)}	5,82 t (2; 4)	ca. 7,5– 8,5 ^{b)}	ca. 7,5–8,5 ^{b)}	8,99 s	9,15 d (6)	6,33 s ^{g)}	—

a) AB-System.

b) Überlappung eines weiteren Signals; deshalb nicht mit Sicherheit zuzuordnen.

c) Leicht in AB-System gespaltenes Singlett.

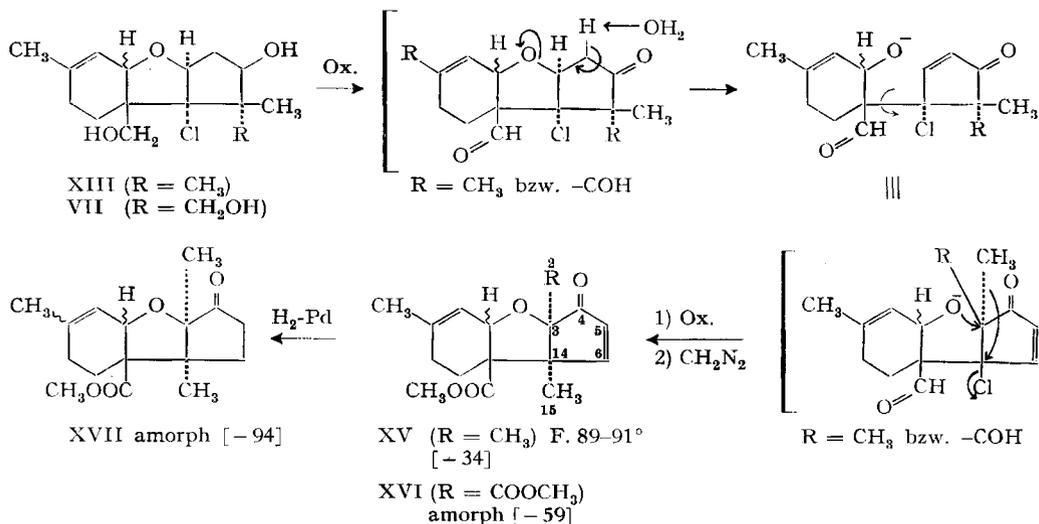
d) X-Komponente eines ABX-Systems.

e) AB-Komponente eines ABX-Systems (Schwerpunkt).

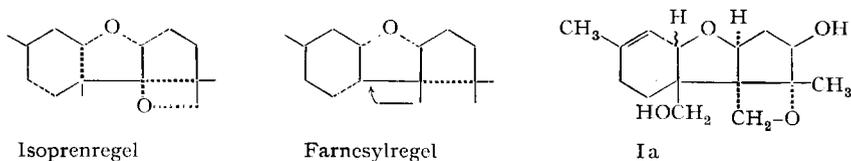
f) CH₃CO-Gruppen.g) CH₃O-CO-Gruppen.

1) Aufgenommen mit einem Varian-A-60-Spektrometer (60 MHz) im physikal.-chem. Laboratorium der SANDOZ AG, Basel (Leitung: Dr. K. FREY). Signale (chem. Verschiebungen) in τ -Werten nach G. V. D. TREES, J. physical Chemistry 62, 1151 (1958), mit Si(CH₃)₄ als internem Standard. In Klammern sind die Kopplungskonstanten J in cps angegeben. Bei eindeutig erkennbaren Feinstrukturen bedeuten: s = Singlett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, t = Triplet, m = Multiplett, br = breit. Die Protonenzahlen stimmen nach der Integration der Signale mit allen Summenformeln überein.

C-3 nach C-14 und Ringschluss stattgefunden. Der neue O-Ring ist wieder fünf-gliedrig (kein Oxetanring), da er gegen LiAlH_4 , HCl und Zn -Eisessig stabil war. Wir werden Mechanismus und Stereochemie dieser Umlagerungsreaktion, deren möglicher Verlauf in den folgenden Formeln angedeutet ist, später eingehender diskutieren. Die für Verrucarol abgeleitete Struktur ähnelt in einigen Punkten derjenigen von Trichothecolon¹⁰⁾.



Die so abgeleitete isoprenoide Natur des Verrucarols wird durch den Einbau von [²⁻¹⁴C]-Mevalonat zu ca. 1% bestätigt. Strukturformel I ist mit der Isopren- und der Farnesylregel vereinbar, wobei letztere eine 1,2-Verschiebung einer CH₃-Gruppe erfordert. Die eine Zeitlang noch in Betracht gezogene Strukturformel Ia für Verrucarol ist auch aus biogenet. Gründen unwahrscheinlich.



Alle beschriebenen Verbindungen gaben korrekte Elementaranalysen.

Wir danken Herrn Dr. P. W. SCHIESS für anregende Diskussionen. Der Fa. SANDOZ AG, Basel, sei auch hier für die grosszügige Unterstützung unserer Arbeit gedankt.

SUMMARY

Structure I is assigned to Verrucarol (C₁₅H₂₂O₄).

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

¹⁰⁾ G. G. FREEMAN, J. E. GRILL & W. S. WARING, *J. chem. Soc.* 1959, 1105; J. FISHMAN, E. R. H. JONES, G. LOWE & M. C. WHITING, *ibid.* 1960, 3948.