

## 17. Über die Struktur von Verrucarin B

Verrucarine und Roridine, 6. Mitteilung [1]

von J. Gutzwiller und Ch. Tamm

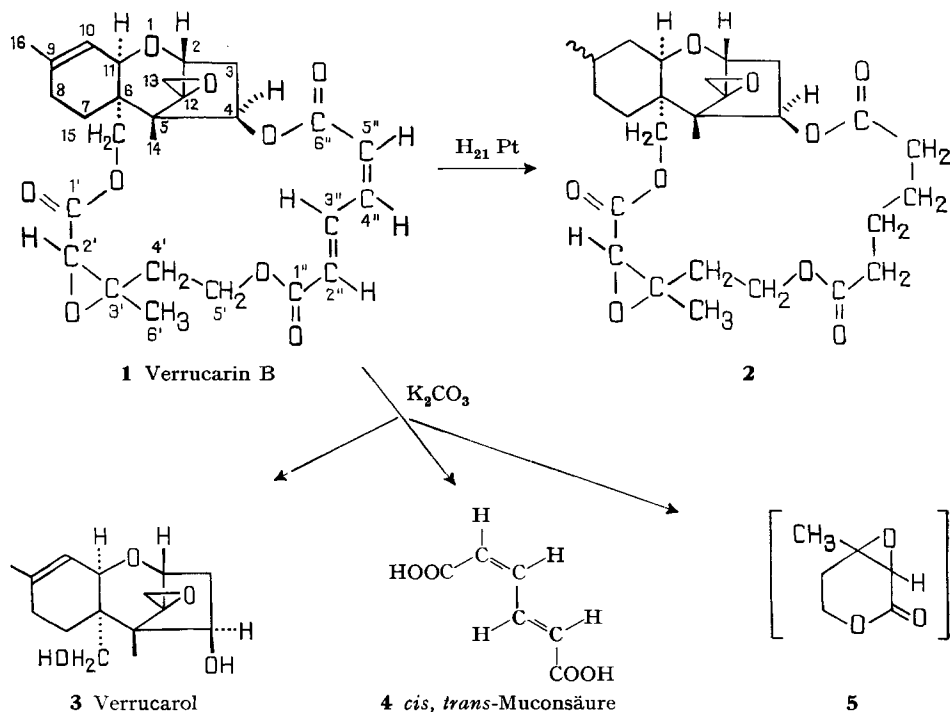
(5. XII. 64)

Verrucarin B ist ein dem Antibioticum Verrucarin A sehr nahe verwandter Nebenmetabolit von *Myrothecium verrucaria* und *M. roridum* [2]. Es ist ein ständiger Begleiter von Verrucarin A und kann von ihm wegen seiner sehr ähnlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften nur mit Mühe abgetrennt und rein gewonnen werden. In den Dünnschichtchromatogrammen läuft Verrucarin B nur sehr wenig schneller als das etwas polarere Verrucarin A. Nach den Elementaranalysen, der vaporometrischen Molekulargewichtsbestimmung und dem Massenspektrum seines Hexahydroderivats (s. unten)<sup>1)</sup> besitzt Verrucarin B die Bruttoformel  $C_{27}H_{32}O_9$ ; es ist somit um 2 Wasserstoffatome ärmer als Verrucarin A. Auf Grund der Versuche, die wir im folgenden beschreiben, und der nahen Verwandtschaft zu Verrucarin A schlagen wir für Verrucarin B die Strukturformel **1** vor. Es liegt wie in Verrucarin A ein makrocyclischer Triester vor [1].

Verrucarin B (**1**) besitzt das gleiche chromophore System wie Verrucarin A, das durch ein intensives Absorptionsmaximum im UV. bei 258,5 nm ( $\log \epsilon = 4,37$ ) charakterisiert ist und auf eine  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -ungesättigte Estergruppierung zurückzuführen ist. Die entsprechenden Banden der konjugierten olefinischen Doppelbindungen finden sich im IR.-Spektrum (vgl. Fig. 1) wie erwartet bei 1635 und 1590  $cm^{-1}$ . Die Carbonylabsorption ist, im Gegensatz zu Verrucarin A, in ein Dublett aufgespalten. Die weniger intensive Schwingung bei 1750  $cm^{-1}$  ist der gesättigten Estergruppierung und die Hauptbande bei 1710  $cm^{-1}$  den beiden ungesättigten Estercarbonylen zuzuordnen<sup>2)</sup>. Bei der katalytischen Hydrierung mit Pt in Eisessig ergab Verrucarin B das Hexahydroderivat **2**, das im UV. keine selektive Absorption mehr zeigte. Im IR.-Spektrum sind die C=C-Schwingungen verschwunden, und die Carbonylhauptbande hat sich von 1710  $cm^{-1}$  nach 1725  $cm^{-1}$  verschoben. Aus den IR.-Spektren von **1** und **2** geht hervor, dass Verrucarin B keine Hydroxylgruppe enthält. Infolgedessen waren **1** und **2** nicht acylierbar. Es waren auch keine aktiven Wasserstoffatome nachweisbar (ZEREWITINOFF). Der Umstand, dass Verrucarin B 2 Wasserstoffatome weniger als Verrucarin A besitzt, liess vermuten, dass in **1** an die Stelle der Hydroxylgruppe des Verrucarins A eine Ketogruppe oder eine ätherartige Sauerstofffunktion getreten ist. Dass **1** keine Carbonylreaktionen gibt und verschieden von dem in der vorstehenden Mitteilung [1] beschriebenen Dehydroverrucarin A ist, schliesst das Vorliegen einer Oxogruppe aus. Andererseits zeigen die NMR.-Spektren von Verrucarin B (vgl. Fig. 1 und die Tab.) und von Hexahydroverrucarin B (**2**) (vgl. Tab.), dass Verrucarin B tat-

<sup>1)</sup> Wir danken Herrn Prof. Dr. K. BIEMANN, MIT, Cambridge, Mass., USA, bestens für die Aufnahme.

<sup>2)</sup> Die Lage der C=O-Schwingungen ist normal. In Verrucarin A ist die Bande des gesättigten Esters wegen Assoziation durch eine benachbarte Hydroxylgruppe nach niederen Frequenzen verschoben, weshalb sie sich mit derjenigen der konjugierten Estergruppe deckt [1].



sächlich eine Epoxygruppe an C-2' und C-3' enthält: Erstens ist das in Verrucaricin A bei ca. 9  $\tau$  erscheinende Dublett der C-6'-Methylgruppe in **1** und **2** durch ein Singlett bei 8,5  $\tau$  ersetzt. Zweitens tritt in **1** und **2** bei ca. 6,6  $\tau$  ein scharfes Singlett auf, das in Verrucaricin A und allen seinen Derivaten fehlt. Dieses Signal entspricht einem einzelnen nicht gekoppelten Proton, das sich in  $\alpha$ -Stellung zu einer Epoxy-Sauerstofffunktion befindet [4]. Wir können es deshalb zwanglos dem H-Atom an C-2' zuordnen.

Die aus den erwähnten Reaktionen und den NMR.-Spektren gezogenen Schlüsse fanden in der basenkatalysierten Hydrolyse von Verrucaricin B (**1**) volle Bestätigung. Nach Behandlung mit  $K_2CO_3$  in wässrigem Methanol bei 22° während 90 Min. war die Reaktion beendet. Es wurden Verrucarol (**3**) [5] und *cis,trans*-Muconsäure (**4**) [1] erhalten, jedoch kein Verrucarinolacton [1]. Das an seiner Stelle entstandene, in der Literatur nicht beschriebene  $\alpha$ -Epoxyllacton **5** ist, wie Versuche mit synthetischem Material gezeigt haben [6], unter den basischen Bedingungen der obigen Hydrolyse instabil. Als Glycidester erleidet es z. B. sofort eine hydrolytische Öffnung des Oxirans. Entsprechende Reaktionsprodukte dieser und weiterer Folgereaktionen konnten bisher nicht rein isoliert werden, vor allem auch deswegen nicht, weil für diese Untersuchungen nur sehr wenig reines Verrucaricin B zur Verfügung gestanden hatte. – Das NMR.-Spektrum von **1** lässt neben den bereits erwähnten Signalen diejenigen des Verrucarol-Anteils sowie bei tiefem Feld die 11 Signale, die von den Vinylprotonen des *cis,trans*-Muconsäurerests herrühren [1], erkennen. Im Hexahydroderivat **2** sind sie verschwunden. Aus dem Vergleich der NMR.-Daten der Verrucarine A und B sowie

ihrer Hexahydroderivate geht die weitgehende Übereinstimmung in den Strukturen der beiden Antibiotica klar hervor (vgl. Tab.). Verrucarol, *cis*, *trans*-Muconsäure und die dem  $\alpha$ -Epoxy lacton entsprechende  $\delta$ -Hydroxysäure sind auch im Verrucarin B in Form eines cyclischen Triesters miteinander vereinigt. Eine «offenkettige» Struktur mit dem Lacton **5** als genuinem Baustein (entsprechend den Strukturen A und B

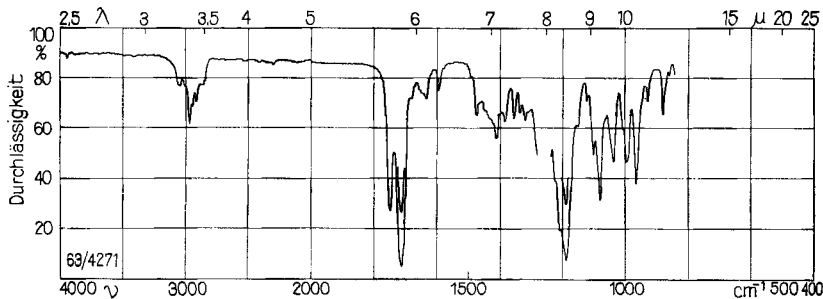


Fig. 1. IR.-Absorptionsspektrum von Verrucarin B (**1**) in Methylenchlorid<sup>3)</sup> (vgl. auch [2])

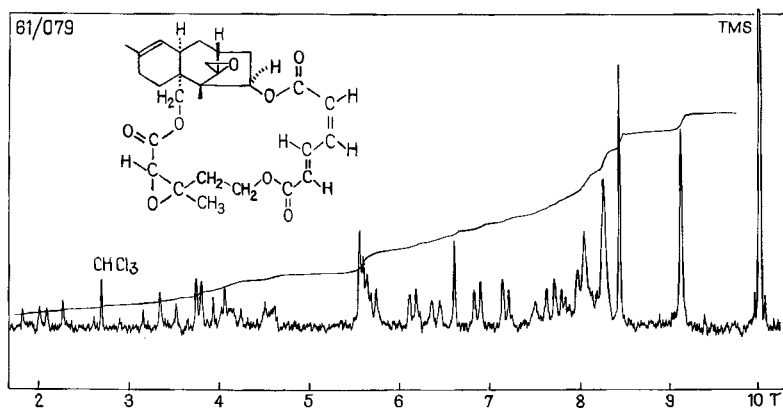


Fig. 2. NMR.-Spektrum von Verrucarin B (**1**) in Deuteriochloroform<sup>4)</sup>

der vorstehenden Mitteilung [1]) ist wegen des Fehlens einer freien Hydroxylgruppe in Verrucarin B unmöglich. Für die in Formel **1** postulierte Sequenz der Bausteine gelten die gleichen bei der Ableitung der Struktur von Verrucarin A herangezogenen Argumente [1]. So sprechen auch hier die Kopplungskonstanten des C-4-Protons in **1** ( $J \approx 5,5$  und  $7,5$  cps) und **2** ( $J \approx 4$  und  $7,5$  cps) sowie die für Verrucarin J bewiesene analoge Sequenz [7] und die Struktur von Roridin A [8] für die Verknüpfung der *cis*, *trans*-Muconsäure (mit *cis*, *trans*-Folge ihrer beiden Doppelbindungen) mit der sekundären Hydroxylgruppe des Verrucarols. Ebenfalls dafür spricht das NMR.-Singlett bei  $5,55 \tau$  der Protonen an C-15 in **2** (in **1** auch erkennbar, jedoch von anderen

<sup>3)</sup> Aufgenommen mit einem PERKIN-ELMER-Gitterspektrophotometer, Modell 125, im Spektrallaboratorium unseres Instituts (CH. SENN und W. SCHWAB).

<sup>4)</sup> Aufgenommen mit einem VARIAN-Spektrometer A-60 (60 MHz) im physikalisch-chemischen Laboratorium der SANDOZ AG, Basel (Dres. K. FREI und P. NIKLAUS). Chemische Verschiebungen in  $\tau$ -Werten nach TIERS [3] mit  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$  (TMS) als internem Standard.

Zuordnung der H-Atome in den NMR.-Spektren (ausgewählte Daten)<sup>a)</sup>

Substanz	Fig.	C-4 <sup>a)</sup>	C-10 <sup>b)</sup>	C-13 <sup>b)</sup>	C-14	C-16 <sup>b)</sup>	C-2'	C-6'	C-2''	C-3''	C-4''	C-5''
Verrucarin B ( <b>1</b> ) <sup>c)</sup>	2	4,10 <i>dd</i>	4,53 <i>d</i> (5)	7,0 AB (4)	9,12 <i>s</i>	8,26 <i>s</i>	6,59 <i>s</i>	8,44 <i>s</i>	3,90 <i>d</i> (16)	2,02 <i>dd</i> (11; 16)	3,31 <i>t</i> (11)	3,81 <i>d</i> (11)
Verrucarin A (vgl. [1])		4,17 <i>dd</i>	4,54 <i>d</i> (5)	7,03 AB (4)	9,13 <i>s</i>	8,21 <i>s</i>	ca. 5,8	9,11 <i>d</i> (7)	3,94 <i>d</i> (16)	1,92 <i>dd</i> (11; 16)	3,30 <i>t</i> (11)	3,83 <i>d</i> (11)
Hexahydro- verrucarin B ( <b>2</b> ) <sup>d)</sup>		4,3 <i>dd</i>	ca. 8	6,99 AB (4)	9,15 <i>s</i>	9,13 <i>d</i> (7)	6,52 <i>s</i>	8,54 <i>s</i>	ca. 8	ca. 8	ca. 8	ca. 8
Hexahydro- verrucarin A <sup>e)</sup> (vgl. [1])		4,11 <i>dd</i>	ca. 8	7,01 AB (4)	9,21 <i>s</i>	9,13 <i>d</i> (7)	ca. 5,75	9,13 <i>d</i> (7)	ca. 8	ca. 8	ca. 8	ca. 8

a) Kopplungskonstanten  $J \simeq 5,5$  und  $7,5$  cps in **1** und Verrucarin A,  $J \simeq 4$  und  $7,5$  cps in **2** und in Hexahydroverrucarin A.

b) Vgl. NMR.-Tabelle über Verrucarol und seine Derivate bei GUTZWILLER *et al.* [5].

c) Weitere gut erkennbare Signale: H an C-2: 6,12 *m*; H an C-11: 6,33 *d* (5).

d) Weitere gut erkennbare Signale: H an C-2: 6,17 *m*; H an C-11: 6,46 *m*; 2H an C-15: 5,55 *s*.

e) Weitere gut erkennbare Signale: 2H an C-15: 5,55 AB (12).

<sup>5)</sup> Alle Substanzen wurden in CDCl<sub>3</sub> gelöst. Bei eindeutig erkennbaren Feinstrukturen bedeuten: *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *dd* = doppeltes Dublett, *m* = Multiplett. In Klammern sind die Spin-Spin-Kopplungskonstanten *J* in cps angegeben.

Signalen z. T. überlagert), welches in den Derivaten des Verrucarins A fehlt. Die beiden Protonen erscheinen dort als mehr oder weniger gut erkennbares AB-System ( $J = 12$  cps; Schwerpunkt ca.  $5,5 \tau$ , Abstand der asymmetrischen Dublette von ca. 10–20 ppm). Dieser deutliche Unterschied, der durch eine Änderung der Molekelgeometrie in räumlicher Nähe von C-15 bedingt ist, weist ebenfalls auf die postulierte Verknüpfung hin. Verrucarin B unterscheidet sich somit von Verrucarin A nur dadurch, dass an Stelle der C-2'-Hydroxylgruppe ein mit C-2' und C-3' verknüpfter Oxiranring getreten ist. Die Konfiguration dieser Oxidogruppe ist noch nicht bewiesen. Die biogenetische Bedeutung von Verrucarin B werden wir später im Zusammenhang diskutieren.

Diese Untersuchungen wurden von der SANDOZ AG, Basel, finanziell grosszügig unterstützt, wofür auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

### Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Substanzproben zur Messung der spezifischen Drehung, der UV-, IR- und NMR.-Spektren wurden 1 Std. bei 0,02 Torr und 60–70° getrocknet. Die UV.-Spektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK 2, und die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Gitterspektrophotometer, Modell 125, aufgenommen. Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (E. THOMMEN). Für die Dünnschichtchromatographie nach STAHL [9] wurde Kieselgel G als Adsorbens und Chloroform mit 0,5–15% Methanol als Fließmittel verwendet. Die Flecke wurden durch  $J_2$ -Dämpfe sichtbar gemacht.

**Verrucarin B (1).** Das verwendete Präparat zeigte die früher beschriebenen Eigenschaften [2]. IR.-Spektrum ( $CH_2Cl_2$ ) u. a. Banden bei: 1750, 1710, 1635 (*sw*), 1590 (*sw*), 1190, 1080, 1040, 965 und  $880\text{ cm}^{-1}$  (vgl. Fig. 1). NMR.-Spektrum vgl. Fig. 2 und Tab. Mol.-Gew. Ber.  $500,5$ , Gef.  $490 \pm 10$  (vaporometrische Mikromethode in  $CH_2Cl_2$  [10]<sup>6</sup>).

**Hexahydroverrucarin B (2).** Eine Lösung von 150 mg Verrucarin B (1) in 10 ml Eisessig wurde in Gegenwart von 50 mg  $PtO_2 \cdot H_2O$  während 21 Min. hydriert, wobei 3 Äquivalente  $H_2$  aufgenommen wurden. Nach Abfiltrieren des Katalysators über eine Schicht Celite wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, einmal mit 2N  $Na_2CO_3$  und zweimal mit Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus Äther kristallisierten 109 mg Hexahydroverrucarin B, das nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 176–179° schmolz.  $[\alpha]_D^{25} = -12^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,330$  in Chloroform). IR.-Spektrum ( $CH_2Cl_2$ ) u. a. Banden bei: 1750, 1725, 1195, 1090,  $970\text{ cm}^{-1}$ . UV.-Spektrum: keine selektive Absorption. NMR.-Spektrum vgl. Tab. Zur Analyse wurde 5 Std. bei 100° getrocknet.

$C_{27}H_{38}O_9$	Ber. C 64,01	H 7,56	O 28,43%
(506,6)	Gef. „ 64,1; 64,13	„ 7,6; 7,66	„ 28,8; 28,35%

Mol.-Gew. Gef. 506 aus Massenspektrogramm<sup>1</sup>); 504,4 (vaporometrische Mikromethode in  $CH_2Cl_2$  [10]<sup>6</sup>).

**Hydrolyse von Verrucarin B (1).** Eine Lösung von 208 mg Verrucarin B in 25 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 3,5 g  $K_2CO_3$  in 25 ml Wasser versetzt und 44 Std. bei 22° stehengelassen. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Hydrolysenprodukte ergab nachträglich, dass die Hydrolyse bereits nach 90 Min. vollendet war. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt und die alkalische Lösung mit Methylenchlorid, das 20% Äthanol enthielt, ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über  $MgSO_4$  ergaben die Extrakte 99 mg neutrales, krist. Rohprodukt. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther resultierten 65 mg reines Verrucarol (3) vom Smp. 155–156°. Nach Misch-Smp., IR.-Spektrum, spez. Drehung und Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem authentischen Präparat [5]. – Die verbliebene wässrig-alkalische Lösung und die Waschwasser wurden vereinigt, mit konz.  $H_2SO_4$  auf pH 2 gebracht und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über

<sup>6</sup>) Die Bestimmung verdanken wir Herrn PD Dr. W. SIMON, ETH Zürich.

MgSO<sub>4</sub> und Eindampfen 56 mg Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Aceton-Wasser 25 mg reine cis,trans-Muconsäure (4) vom Smp. 185–190° ergaben. Nach Hydrierung von 40 mg dieser Säure in Essigester mit Pd auf Kohle als Katalysator wurden 19 mg krist. Adipinsäure vom Smp. 148–152° erhalten; Misch-Smp. mit einem authent. Präparat ebenso. Sie lieferte mit Anilin ein Dianilid vom Smp. 238–241°; Misch-Smp. mit authent. Adipinsäure-dianilid ebenso. – Die nach dem Ausschütteln mit Äther verbliebenen sauren wässrigen Phasen wurden vereinigt und im KUTSCHER-STEUDEL-Apparat extrahiert. Nach Eindampfen des Extrakts wurden 24 mg gelbliches Öl erhalten, das im Dünnschichtchromatogramm mehrere Flecke zeigte und bisher nicht kristallisierte. Keiner der Flecke war identisch mit Verrucarinsäurelacton. Ein reines Produkt konnte bis jetzt nicht isoliert werden.

## SUMMARY

For verrucarine B (C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub>), a companion of the antibiotic verrucarine A, structure **1** is proposed. In verrucarine B an epoxy group replaces the hydroxyl group of verrucarine A.

Institut für Organische Chemie der  
Universität Basel

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 5. Mitteilung: J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 157 (1965).
- [2] E. HÄRRI, W. LOEFFLER, H. P. SIGG, H. STÄHELIN, CH. STOLL, CH. TAMM & D. WIESINGER, *Helv.* **45**, 839 (1962).
- [3] G. V. D. TIERS, *J. physical Chemistry* **62**, 1151 (1958).
- [4] Vgl. NMR.-Spectra Catalog, VARIAN ASSOCIATED, Palo Alto, Calif., USA, 1962, Nr. 173 und 193; vol. 2, 1963, Nr. 558.
- [5] J. GUTZWILLER, R. MAULI, H. P. SIGG & CH. TAMM, *Helv.* **47**, 2234 (1964).
- [6] Unpublizierte Versuche von U. MEYER, B. BÖHNER & CH. TAMM.
- [7] CH. TAMM *et al.*, spätere Mitteilung.
- [8] B. BÖHNER & CH. TAMM, spätere Mitteilung.
- [9] Vgl. E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; K. RANDEATH, «Dünnschichtchromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.
- [10] Vgl. W. SIMON & W. TOMLINSON, *Chimia* **14**, 305 (1960); CH. CHYLEWSKI & W. SIMON, *Helv.* **47**, 515 (1964).

## 18. Eine ergiebige Synthese von Rosenoxid

von G. Ohloff und B. Lienhard

(5. XII. 64)

Bald nachdem Rosenoxid als eine Komponente im riechenden Prinzip des ätherischen Öls der bulgarischen Rose erkannt worden war [1], und besonders seit Kenntnis seiner Struktur als Gemisch von **6** und **7** [2] [3] setzten Bemühungen zur Synthese dieser isoprenoiden Tetrahydropyran-Derivate ein [2] [4] [5].

Auf Grund biogenetischer Vorstellungen wurde besonders ein Weg entwickelt, der die epimeren Rosenoxide **6** und **7** in etwa 50-proz. Ausbeute aus (–)-β-Citronellol (**1**) über das tertiäre Photo-allylhydroperoxid **2** und das entsprechende Diol **4** lieferte [4]. Da jedoch photosensibilisierter Sauerstoff eine Isopropyliden-Doppelbindung von beiden Seiten her angreifen kann [6], werden 40% **1** in das sekundäre Photo-allyl-