

178. Totalsynthese des Verrucarins E¹⁾ sowie ihre Anwendung zur Herstellung eines ¹³C-markierten Derivates desselben

von Albert Gossauer und Klaus Suhl²⁾

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, D-3300 Braunschweig

(26. IV. 76)

Total synthesis of verrucarin E. Its application to the preparation of a ¹³C-labeled derivative. – *Summary.* A relative high over-all yield synthesis of verrucarin E (3-acetyl-4-hydroxymethyl-pyrrole), a secondary metabolite of the soil fungus *Myrothecium verrucaria*, has been achieved by condensation of (*E*)-5-benzyloxy-3-penten-2-one with tosylmethylisocyanide and subsequent hydrogenolysis of the obtained *O*-benzyl derivative. As the closure to the pyrrole ring takes place regioselectively, this procedure is convenient for preparing verrucarin E labeled with C-isotopes. On the basis of the data obtained from the ¹³C-NMR. spectrum of Verrucarin E labeled with ¹³C at the C(2) and C(3) positions, all the ¹³C-resonances of Verrucarin E could be assigned unambiguously.

Verrucarin E, ein aus der Schimmelpilzart *Myrothecium Verrucaria* von Tamm *et al.* [1] isoliertes Stoffwechselprodukt, hat eine ganz andere Konstitution als die übrigen Vertreter des Antibiotica-Komplexes der Verrucarine und Roridine [2].

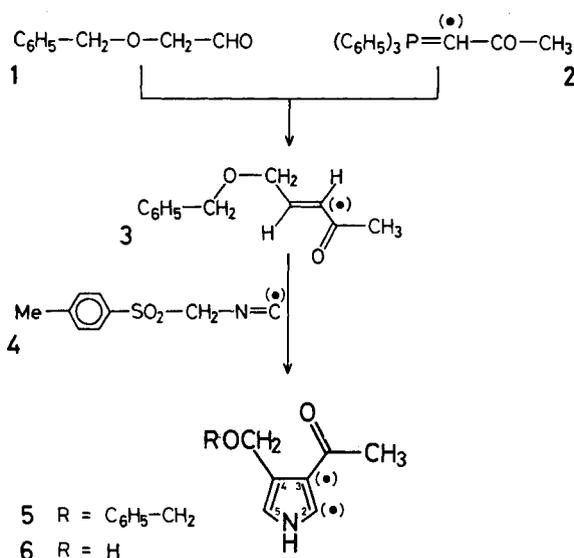
Aufgrund spektroskopischer Daten und insbesondere der Identität des aus Verrucarin E durch Acetylierung und anschließende Hydrogenolyse erhaltenen Produktes [3] mit synthetischem 3-Acetyl-4-methylpyrrol wurde für das Naturprodukt die Konstitutionsformel **6** vorgeschlagen [4]. Synthetisches Verrucarin E, das erstmalig als Nebenprodukt der Reaktion von 3-Acetylpyrrol mit Formaldehyd in wässriger Na₂CO₃-Lösung in 3proz. Ausbeute isoliert wurde [4], ist kürzlich über 11 Stufen von Groves *et al.* [5] in 3,8proz. Gesamtausbeute (bezogen auf käufliches Pyrrol) hergestellt worden. In Anbetracht der vermeintlichen cytostatischen Aktivität von Verrucarin E [1] sowie in Hinblick auf die Herstellung isotopisch markierter Derivate desselben, die zur Aufklärung seiner Biogenese eingesetzt werden könnten (vgl. [6]), haben wir eine zielgerichtete Synthese dieses Naturproduktes entworfen.

Die Schlüsselreaktion unserer Synthese besteht in der unlängst von van Leusen *et al.* [7] (vgl. auch [8]) beschriebenen Herstellung von α, α' -diunsubstituierten Pyrrolderivaten durch *Michael*-Addition von Tosylmethyl-isocyanid an α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen. Die Reaktion von käuflichem Tosylmethyl-isocyanid (**4**) mit (*E*)-5-Benzoyloxy-3-penten-2-on (**3**), das sich leicht durch *Wittig*-Reaktion von α -Benzoyloxy-acetaldehyd (**1**) [9] mit Acetonilydientriphenylphosphoran (**2**) [10] her-

1) Der systematische Name von Verrucarin E ist (4-Hydroxymethyl-3-pyrrolyl)methylketon oder 1-(4-Hydroxymethyl-3-pyrrolyl)äthanon. Im folgenden werden alle Pyrrolerivate unter Vernachlässigung eventuell vorhandener Hauptgruppen als substituierte Pyrrole bezeichnet.

2) Auszug aus der Promotionsarbeit von K. Suhl, Technische Universität, Braunschweig 1975.

stellen liess, ergab *O*-Benzyl-verrucarin E (**5**) in 83proz. Ausbeute. Anschliessende Hydrogenolyse der Benzyläther-Gruppe von **5** lieferte Verrucarín E (**6**), das sich laut Smp., Misch-Smp., IR.- und ¹H-NMR.-Spektren sowie seines chromatographischen Verhaltens als mit dem Naturprodukt identisch erwies³⁾. Die Gesamtausbeute bezogen auf käufliches 3-Chlor-1,2-propandiol (als Synthesevorläufer von **1**) betrug 26%. Die hier beschriebene Totalsynthese des Verrucarins E eignet sich deshalb zur Herstellung beliebiger Mengen dieser Verbindung⁴⁾.



Ein weiterer Vorteil gegenüber der bekannten Totalsynthese von Verrucarín E [5] besteht darin, dass mit Hilfe der von uns angewandten Methode mit Isotopen markierte Derivate des Verrucarins E regiospezifisch hergestellt werden können, die für die Untersuchung des Mechanismus der Biosynthese dieses Naturproduktes nützlich sein könnten.

Es ist bekannt, dass die Biogenese des Verrucarins E weder über den Weg der üblichen Porphobilinogen-Biosynthese noch über denjenigen der aus Prolin oder Glutaminsäure aufgebauten pyrrolartigen Metaboliten verläuft. ¹⁴C-Markierungsversuche haben gezeigt, dass bei der Biosynthese des Verrucarins E das Kohlenstoff-Gerüst aus vier Acetateinheiten unter Verlust einer Carboxyl-Gruppe aufgebaut wird [6]. Verrucarín E ist vom biogenetischen Standpunkt aus gesehen insofern bemerkenswert, als es zwar aus Essigsäure, aber nicht nach dem üblichen Prinzip durchgehender Kopf-Schwanz-Kondensation der Polyketid-Synthese aufgebaut

- 3) Herrn Prof. *Ch. Tamm* danken wir für die Identifizierung unseres Präparates mit dem Naturprodukt.
- 4) Entgegen früheren Befunden (vgl. [1]) erwiesen sich die von uns synthetisierten Präparate bei den biologischen Prüfungen, die dankenswerterweise im Pharmazeutischen Departement der Fa. *Sandoz AG.*, Basel, durchgeführt wurden, als pharmakologisch unwirksam.

wird. Der z.T. spekulative Biogenese-Mechanismus, der aufgrund der Ergebnisse mit ^{14}C -markierten Substraten vorgeschlagen worden ist [6], liesse sich mit Hilfe der ^{13}C -Technik am bequemsten nachweisen. Voraussetzung ist eine eindeutige Zuordnung der Signale im ^{13}C -NMR.-Spektrum des Verrucarins E zu den entsprechenden Kohlenstoffatomen.

Anhand der «off-resonance» rauschentkoppelten und ^1H -gekoppelten⁵⁾ ^{13}C -NMR.-Spektren sowie mit Hilfe der selektiven heteronuklearen Entkopplungstechnik konnten die verschiedenen Typen von Kohlenstoffatomen in der Verrucarin E-Molekel den dazugehörigen Signalen zugeordnet werden. Die Unterscheidung zwischen den beiden α - bzw. β -ständigen Ring-C-Atomen untereinander war jedoch aufgrund dieser Experimente problematisch bzw. nicht möglich. Infolgedessen wurde ein an C(2) und C(3) durch ^{13}C -markiertes Verrucarin E aus $[\text{N} = ^{13}\text{C}]$ -Tosylmethylisocyanid und $[3\text{-}^{13}\text{C}]$ -5-Benzyloxy-3-penten-2-on synthetisiert.

$[\text{N} = ^{13}\text{C}]$ -Tosylmethylisocyanid wurde aus $[\text{N} = ^{13}\text{C}]$ -Methylisocyanid, das aus $[1\text{-}^{13}\text{C}]$ -*N*-Methylformamid leicht zugänglich ist (vgl. [13]), nach der von Schöllkopf *et al.* [12] angegebenen Methode hergestellt. Das dazu notwendige $[1\text{-}^{13}\text{C}]$ -*N*-Methylformamid liess sich aus käuflichem ^{13}C -Natriumformiat entsprechend der Vorschrift zur Herstellung von $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ -*N,N*-Dimethylformamid [14] synthetisieren (s. exper. Teil).

$[3\text{-}^{13}\text{C}]$ -5-Benzyloxy-3-penten-2-on wurde analog dem nicht markierten **3** durch Wittig-Reaktion von α -Benzyloxy-acetaldehyd mit $([1\text{-}^{13}\text{C}]$ -Acetonyliden)triphenylphosphoran synthetisiert (s. exper. Teil). Zur Herstellung des entsprechenden Phosphonium-Salzes wurde in eine ätherische ^{13}C -Diazomethan-Lösung, welche durch alkalische Zersetzung des aus käuflichem ^{13}C -Methylamin leicht zugänglichen $[\text{N-}^{13}\text{C}]$ -*N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoffs (vgl. [15]) hergestellt wurde, Acetylchlorid gegeben. Das erhaltene $[1\text{-}^{13}\text{C}]$ -1-Diazo-2-propanon wurde in das entsprechend markierte Chloraceton übergeführt und dieses mit Triphenylphosphin umgesetzt.

Anhand des ^{13}C -NMR.-Spektrums von $[2,3\text{-}^{13}\text{C}]$ -Verrucarin E konnte die Zuordnung aller Signale zu den entsprechenden Kohlenstoffatomen getroffen werden (s. Tab. 1). Dass die Michael-Anlagerung von Tosylmethylisocyanid an die aktivierte Doppelbindung von **3** *regiospezifisch* stattfindet – eine Forderung des von van Leusen *et al.* [7] vorgeschlagenen Mechanismus für die Bildung des Pyrrol-Ringes –, wird durch das Vorhandensein der Kopplung zwischen den Atomen $^{13}\text{C}(2)$ und $^{13}\text{C}(3)$ bestätigt. Die Kopplungskonstante $^1J_{\text{C,C}} = 64,6 \pm 0,2$ Hz stimmt mit dem für das Pyrrol angegebenen Wert von $65,6 \pm 1,3$ Hz [16] gut überein.

Tab. 1. Zuordnung der ^{13}C -NMR.-Signale von Verrucarin E

C(2) ^{a)}	C(3) ^{a)}	C(4)	C(5)	CO	CH ₃ CO	CH ₂ -Pyrrol
127,84 (<i>d</i>)	124,10 (<i>s</i>)	124,51 (<i>s</i>)	118,53 (<i>d</i>)	196,56 (<i>s</i>)	27,04 (<i>q</i>)	57,51 (<i>t</i>)

a) Im ^{13}C -NMR.-Spektrum (25,2 MHz) von $[2,3\text{-}^{13}\text{C}]$ -Verrucarin E wurden Hochfeldverlagerungen der ^{13}C -Resonanzen von C(2) und C(3) um jeweils $-0,023 \pm 0,004$ ppm (entspricht $-0,59 \pm 0,11$ Hz) bezogen auf die entsprechenden Signale der nicht markierten Molekeln beobachtet. Sie sind auf Isotopeneffekte zurückzuführen (vgl. [16]).

5) Die ^1H -gekoppelten ^{13}C -NMR.-Spektren wurden mit Hilfe der Methode der impulsmodulierten Entkopplung aufgenommen, um die Intensitätssteigerung der Signale durch den Kern-Overhauser-Effekt zu erhalten (vgl. [11]).

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise durch Mittel des *Fonds der Deutschen Chemischen Industrie* gefördert. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die Gewährung von Sachbeihilfen. Einer von uns (K.S.) dankt für die Vergabe eines Stipendiums nach dem Graduierten-Förderungsgesetz. Wir danken Herrn Dr. R. Kutschan für die Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren 90 bzw. 22,6 MHz sowie Herrn H. Zilch für seine fleissige Mitarbeit. Unser besonderer Dank gilt Herrn Dr. L. Ernst (*Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung m. b. H.*, Stöckheim/Braunschweig) für die Aufnahme und Interpretation der ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren (100 bzw. 25,2 MHz) des Verrucarins E und dessen *O*-Benzyl-Derivats sowie der entsprechenden ^{13}C -markierten Verbindungen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Für die Säulenchromatographie wurde neutrales Kieselgel (Korngrösse = 0,05–0,2 mm), für die präparative Schichtchromatographie (1–2 mm Schichtdicke auf 20×100 cm Platten; Aktivierung: 4 Std. bei 140°) Kieselgel 60 PF₂₅₄₊₃₆₆ der Fa. Merck, Darmstadt, verwendet. Für die analytische Dünnschichtchromatographie dienten Kieselgel-DC.-Alufolien der Fa. M. Woelm, Eschwege. Die Smp. wurden mit einem Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert, Wien) bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Elementaranalysen wurden von I. Beetz (Kronach/Oberfranken) ausgeführt. Die UV.-Spektren (λ_{max} in nm, lg ϵ in Klammern) wurden mit einem Spektralphotometer SP 800 B (Fa. Leitz-Unicam, Wetzlar), die IR.-Spektren ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}) mit einem Spektralphotometer IR-5 (Fa. Beckman) aufgenommen. Die ^1H -NMR.-Spektren wurden in CDCl_3 mit den Geräten XL 100–12 der Fa. Varian sowie HFX 90 der Fa. Bruker-Physik AG. aufgenommen. Die ^{13}C -NMR.-Spektren wurden mit Hilfe der Fourier-Transformationstechnik in CDCl_3 , dessen Deuteriumresonanz als «Lock» diente, mit den Geräten XL 100–12 der Fa. Varian sowie HFX 90 der Fa. Bruker-Physik AG. bei 25,16 bzw. 22,63 MHz gemessen. Zur Bestimmung der chemischen Verschiebungen der ^{13}C -Atome in den 25,2 MHz-Spektren wurde ein 5120 Hz breiter Messbereich in 16K Datenkanälen akkumuliert, was einer Genauigkeit von 0,63 Hz (0,025 ppm) pro transformiertem Datenpunkt entspricht. Bei der Bestimmung der C, C-Kopplungen und der Isotopeneffekte auf die chemischen Verschiebungen betrug die Parameter: 2000 Hz, 16K Kanäle bzw. 0,25 Hz/Punkt. Da die Bestimmung der Signalmaxima mit einem Interpolationsprogramm vorgenommen wurde [17], ist die tatsächlich erreichte Genauigkeit jedoch höher. Alle chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm bezogen auf Tetramethylsilan ($\delta = 0$) als internen Standard angegeben. Die Multiplizitäten werden als *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett und *m* = Multipllett bezeichnet. Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hz angegeben.

5-Benzyl-3-penten-2-on (3). – Eine Lösung von 30,0 g Benzyl-oxo-acetaldehyd (**1**) [9] und 63,6 g Acetylidetriphenylphosphoran (**2**) [10] in 800 ml Tetrahydrofuran wird 40 Std. unter N_2 zum Sieden erhitzt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Äther als Eluierungsmittel vom Triphenylphosphinoxid getrennt und anschliessend i. V. destilliert: 31,1 g (82%) **3** vom Sdp. $137^\circ/0,1$ Torr. – ^1H -NMR. (90 MHz): 2,21 (*s*, 3H–C(1)); 4,14 (*d* \times *d*, *J* = 4,5 und 2,0, 2H–C(5)); 4,52 (*s*, Benzyl-CH₂); 6,30 (*d* \times *t*, *J* = 16 und 2, H–C(3)); 6,76 (*d* \times *t*, *J* = 16 und 4,5, H–C(4)). Das Spektrum spricht für das Vorliegen der (*E*)-Konfiguration. – IR. (flüssig): 1678 (CO), 1635 (C=C) u. a.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (190,23) Ber. C 75,76 H 7,42% Gef. C 75,70 H 7,49%

3-Acetyl-4-benzylmethyl-pyrrol (5). – Eine Lösung von 9,75 g Tosylmethylisocyanid (Fluka AG., Buchs, SG) und 9,80 g **3** in 250 ml Dimethylsulfoxid/Äther 1:2 wird unter N_2 so zu einer gerührten Suspension von 1,68 g Natriumhydrid in 100 ml Äther getropft, dass der Äther siedet. Nach 20 Min. wird das Gemisch mit 100 ml Wasser vorsichtig verdünnt und 3mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit konz. NaCl-Lösung geschüttelt, abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels im RV. erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Äther als Eluierungsmittel gereinigt: 9,50 g (83%) **5** vom Smp. $101\text{--}102^\circ$. – IR. (CH_2Cl_2): 3462 (NH), 1660 (CO) u. a. – UV. (Methanol): 245 (3,96). – ^1H -NMR. (100 MHz): 2,32 (*s*, CH_3CO); 4,59 (*s*, 2H–C-Phenyl); 4,77 (*d*,

$^4J_{\text{H, HC}(5)} = 0,8$, 2H-C-Pyrryl^6); 6,59 (m , $^3J_{\text{H, NH}} \approx ^4J_{\text{H, HC}(2)} \approx 2,2$, $^4J_{\text{H, CH}_2} = 0,8$, $\text{H-C}(5)$); 7,06 (m , $^3J_{\text{H, HN}} = 3,2$, $^4J_{\text{H, HC}(5)} = 2,0$, $\text{H-C}(2)$); 7,3 (m , C_6H_5); 9,8 (br. s , NH). – $^{13}\text{C-NMR}$. (25,2 MHz): 27,49 (q , CH_3CO); 65,82 (t , $\text{CH}_2\text{-Pyrryl}^7$); 72,57 (t , $\text{CH}_2\text{-Phenyl}^7$); 119,53 (d , $\text{C}(5)^8$); 121,48 (s , $\text{C}(4)^8$); 123,00 (s , $\text{C}(3)^8$); 126,17 (d , $\text{C}(2)^8$); 127,63 (d , $\text{C}(p)$ von C_6H_5); 127,98 (d , $\text{C}(o)$ von C_6H_5); 128,37 (d , $\text{C}(m)$ von C_6H_5); 138,53 (s , $\text{C}(1)$ von C_6H_5); 194,48 (s , CO).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (229,27) Ber. C 73,34 H 6,59 N 6,11% Gef. C 73,26 H 6,57 N 6,06%

3-Acetyl-4-hydroxymethyl-pyrrol (Verrucarin E) (6). – 14 g **5** werden zu einer mit Wasserstoff gesättigten Aufschlammung von 2 g 10proz. Pd/C in 120 ml Eisessig gegeben und das Gemisch bei RT. und Normaldruck so lange hydriert, bis die theoretische Wasserstoffmenge aufgenommen worden ist. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung langsam unter Rühren in 530 ml eisgekühlte 4N Natronlauge gegeben. Die resultierende schwach alkalische Lösung wird zuerst mit 200 ml CH_2Cl_2 , danach 6mal mit je 200 ml Essigester extrahiert. Aus der CH_2Cl_2 -Phase lassen sich durch präp. Schichtchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 98:2 als Laufmittel 920 mg Edukt **5**, Spuren Verrucarin E sowie 110 mg 3-Acetyl-4-methylpyrrol, das mit einer gemäss [18] hergestellten Probe identifiziert worden ist, isolieren. Die verbleibenden organischen Phasen werden durch Kieselgel filtriert, das Lösungsmittel im RV. abgedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert: 7,04 g (83%) **6** vom Smp. 91° ([3] [4]: $90,5\text{--}91^\circ$). – UV. (Methanol): 249 (3,94). – IR. (CH_2Cl_2): 3450 (NH), 3220–3240 (ass. OH und NH), 1640 (CO), 1525 u. a. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz): 2,49 (s , CH_3CO); 4,59 (d , $J_{\text{H, OH}} = 7$, 2H-C-Pyrryl); 5,16 (t , $J_{\text{H, CH}_2} = 7$, OH); 6,63 (m , $J_{\text{H, HC}(2)} = 1,9$, $\text{H-C}(5)$); 7,40 (m , $J_{\text{H, HC}(5)} = 1,9$, $J_{\text{H, NH}} = 3,0$, $\text{H-C}(2)$). – $^{13}\text{C-NMR}$.: siehe Tab. 1. – MS. (70 eV)⁹: 139 (M^+ , 100), 124 (72), 93 (30), 68 (50).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$ (139,15) Ber. C 60,42 H 6,52 N 10,07% Gef. C 60,56 H 6,60 N 10,01%

^{13}C -markierte Verbindungen. – [^{13}C]-*N*-Methylformamid. Ein Gemisch aus 1,3 g 14,4 proz. [^{13}C]-Natriumformiat¹⁰) und 1,3 g Methylamin-hydrochlorid wird in der auf Fig. 1 dargestellten Apparatur in einem Metallbad auf 190° erhitzt. Das sich bei langsamer Steigerung der Badtemperatur bis auf 250° allmählich bildende *N*-Methylformamid und Wasser kondensieren sich am Kühlfinger und werden in dem darunterliegenden Schälchen aufgefangen. Um letzte Reste des markierten Materials zu gewinnen, werden nach Absinken der Temperatur 0,5 g *N*-Methylformamid zum Rückstand gegeben und langsam in das Schälchen destilliert.

[$\text{N}=\text{}^{13}\text{C}$]-*Tosylmethylisocyanid*. [$\text{N}=\text{}^{13}\text{C}$]-Methylisocyanid wurde aus [^{13}C]-*N*-Methylformamid (s . oben, ^{13}C -Gehalt an $\text{C}(1)$ ca. 10%) gemäss [13] hergestellt und nach der Methode von Schöllkopf *et al.* [12] mit Toluolsulfofluorid [19] in [$\text{N}=\text{}^{13}\text{C}$]-*Tosylmethylisocyanid* übergeführt. – $^{13}\text{C-NMR}$. (22,6 MHz): 21,32 (q , CH_3); 61,24 (t , CH_2); 129,60 und 130,57 (je ein d , $\text{C}(o)$ und $\text{C}(m)$ von C_6H_5); 132,41 (s , $\text{C}(p)$ von C_6H_5); 147,10 (s , $\text{C}(1)$ von C_6H_5); 166,21 (s , CN).

- 6) Diese Zuordnung wurde durch homonukleare Doppelresonanz bestätigt.
- 7) Die Unterscheidung der beiden CH_2 -Signale konnte mit Hilfe selektiver heteronuklearer Doppelresonanz getroffen werden, da die Zuordnung der entsprechenden $^1\text{H-NMR}$ -Signale anhand der allylischen Kopplung zwischen $\text{H-C}(5)$ und der Pyrrolring-ständigen CH_2 -Gruppe möglich ist.
- 8) Die Signale von $\text{C}(2)$ und $\text{C}(5)$ bzw. $\text{C}(3)$ und $\text{C}(4)$ lassen sich jeweils anhand des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums des markierten *O*-Benzyl-verrucarins E eindeutig zuordnen (s . unten). Darüber hinaus ist das Signal von $\text{C}(5)$ im ^1H -gekoppelten $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ein m , das durch Kopplungen mit $\text{H-C}(5)$ sowie mit $\text{H-C}(2)$, H-N und den Protonen der Pyrrolring-ständigen CH_2 -Gruppe hervorgerufen wird. Dagegen erscheint jede Linie des $\text{C}(2)$ zuzuordnenden d als $d \times d$ bedingt durch die Fernkopplung mit H-N und $\text{H-C}(5)$.
- 9) Für die Messung des E.I.-Massenspektrums, das an einem doppelfokussierenden Massenspektrometer MS 9 der Fa. AEI, Manchester, ausgeführt wurde, danken wir Herrn Dr. L. Grotjahn (Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung m.b.H.; Stöckheim/Braunschweig). Angabe der Massenzahlen m/e , relative Intensitäten in Klammern.
- 10) Erhalten durch Verdünnung von 90proz. [^{13}C]-Natriumformiat (0,19 g) der Fa. Stohler Isotope Chemicals, Innerberg bei Säriswil BE.

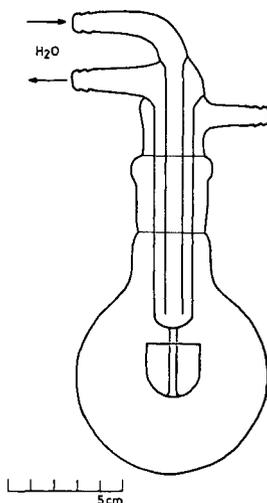


Fig. 1

([1-¹³C]-Acetonyliden)triphenylphosphoran. Der aus 5,75 g 9proz. [¹³C]-Methylamin-hydrochlorid¹¹⁾ gemäss [15] hergestellte [N-¹³C]-N-Methyl-N-nitrosoharnstoff (6,92 g) wird langsam unter Rühren zu einer mit Eis/Kochsalz gekühlten Mischung aus 60 ml 50proz. Kaliumhydroxidlösung und 120 ml Äther gegeben. Nach 2 Std. Stehen bei -10° wird die Ätherphase abgetrennt und die wässrige Phase 3mal mit je 30 ml Äther geschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden über KOH getrocknet und abdekantiert. Nach Zugabe von 6,77 g Triäthylamin wird die gekühlte, [¹³C]-Diazomethan enthaltende Lösung mit einer Lösung von 5,25 g Acetylchlorid in 20 ml Äther tropfenweise versetzt, so dass die Temperatur unterhalb von -5° bleibt. Das Gemisch wird anschliessend über Nacht bei 0° stengelassen. Danach wird trockener Chlorwasserstoff in die Lösung eingeleitet. Das abgeschiedene Triäthylamin-hydrochlorid wird abgenutscht, mit 50 ml Äther gewaschen und die Filtrate vereinigt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird in 50 ml Chloroform aufgenommen, mit 18 g Triphenylphosphin versetzt und 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Danach wird die erkaltete Lösung zu 600 ml Äther getropft, wobei ([1-¹³C]-Acetonyl)triphenylphosphonium-chlorid, das keiner weiteren Reinigung bedarf, kristallin ausfällt. Das Phosphoniumsalz (6,65 g) wird in 40 ml Chloroform gelöst, die Lösung 15 Min. mit 9,4 ml 2N Natronlauge geschüttelt, die wässrige Phase abgetrennt und 3mal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Aus den über Natriumsulfat getrockneten vereinigten Extrakten erhält man nach Abdampfen des Lösungsmittels im RV. ([1-¹³C]-Acetonyliden)triphenylphosphoran als weisses Pulver: 5,6 g (30% bezogen auf N-Methyl-N-nitrosoharnstoff). - ¹³C-NMR. (*Rauschentkoppelt*, 22,6 MHz): 28,57 (*d*, J_{C,P} = 17,1, CH₃); 51,89 (*d*, J_{C,P} = 109,8, CH); 127,71 (*d*, J_{C,P} = 90,3, C(1) von C₆H₅); 129,11 (*d*, J_{C,P} = 12,2, C(*m*) von C₆H₅); 132,30 (*s*, J_{C,P} ≈ 0, C(*p*) von C₆H₅); 133,38 (*d*, J_{C,P} = 9,7, C(*o*) von C₆H₅); 191,65 (*s*, CO).

[3-¹³C]-5-Benzoyloxy-3-penten-2-on. Es wird analog dem nicht markierten Präparat durch Wittig-Reaktion von 14,3 g 4proz. [¹³C]-Phosphor-Ylid (siehe oben) mit 8,8 g Benzoyloxy-acetaldehyd [10] synthetisiert: 6,9 g (78%). - ¹³C-NMR. (22,6 MHz): 27,11 (*q*, C(1)); 69,01 (*t*, C(5)); 73,01 (*t*, CH₂-Phenyl); 127,93 (*d*, C(*o*) von C₆H₅); 128,14 (*d*, C(*p*) von C₆H₅); 128,73 (*d*, C(*m*) von C₆H₅); 130,57 (*d*, C(3)); 138,24 (*s*, C(1) von C₆H₅); 143,32 (*d*, C(4)); 198,07 (*s*, CO).

¹¹⁾ Erhalten durch Verdünnung von 90proz. [¹³C]-Methylamin-hydrochlorid (0,5 g) der Fa. *Stohler Isotope Chemicals*, Innerberg bei Säriswil BE.

[2,3-¹³C]-3-Acetyl-4-hydroxymethyl-pyrrol. Es wird analog dem Verrucarin E (siehe oben) durch Kondensation von 1,67 g 4proz. [3-¹³C]-5-Benzoyloxy-3-penten-2-on (siehe oben) mit 1,72 g [N=¹³C]-Tosylmethylisocyanid (10%, siehe oben) und darauffolgende Hydrogenolyse des erhaltenen 3-Acetyl-4-benzoyloxymethylpyrrols¹²⁾ synthetisiert. – ¹³C-NMR.: siehe Tab. 1 und Fussnote 6.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Hävri, W. Loeffler, H. P. Sigg, H. Stähelin, Ch. Stoll, Ch. Tamm & D. Wiesinger, *Helv.* **45**, 839 (1962).
 [2] Ch. Tamm in L. Zechmeisters Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe *31*, 63 (1974), Springer-Verlag, Wien.
 [3] E. Felz & Ch. Tamm, *Helv.* **49**, 349 (1966).
 [4] P. Pfäffli & Ch. Tamm, *Helv.* **52**, 1911 (1969).
 [5] J. K. Groves, N. E. Cundasawny & H. J. Anderson, *Canad. J. Chemistry* **51**, 1089 (1973).
 [6] P. Pfäffli & Ch. Tamm, *Helv.* **52**, 1921 (1969).
 [7] A. M. van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom & D. van Leusen, *Tetrahedron Letters* **1972**, 5337.
 [8] W. Kroszczyński, *Rocz. Chem.* **49**, 813 (1975).
 [9] W. Rigby, *J. chem. Soc.* **1950**, 1907.
 [10] F. Ramirez & S. Dershowitz, *J. org. Chemistry* **22**, 41 (1957).
 [11] R. Freeman & H. D. W. Hill, *J. magn. Res.* **5**, 278 (1971).
 [12] U. Schöllkopf, R. Schwöder & E. Blume, *Liebigs Ann. Chem.* **760**, 130 (1972).
 [13] R. E. Schuster, J. E. Scott & J. Casanova, jr., *Org. Synth.* **46**, 75 (1966), J. Wiley & Sons, Inc. New York.
 [14] K. Veres, J. Kozel & Z. Prochazka, *Coll. Czechoslov. chem. Commun.* **28**, 750 (1963).
 [15] P. Yates & M. J. Belis, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 1965 (1972).
 [16] F. J. Weigert & J. D. Roberts, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 6021 (1972).
 [17] L. Ernst & D. N. Lincoln, *J. magn. Res.* **16**, 190 (1974); *idem*, *ibid.* **17**, 272 (1975).
 [18] G. M. Badger, R. L. N. Harris & R. A. Jones, *Austral. J. Chemistry* **17**, 1002 (1964).
 [19] W. Davies & J. H. Dick, *J. chem. Soc.* **1931**, 2104.

¹²⁾ Im ¹³C-NMR.-Spektrum (25,2 MHz) dieser Verbindung konnten sämtliche Signale der Pyrrolring-C-Atome eindeutig zugeordnet werden (vgl. Herstellung von 5). ¹J_{C(2),C(3)} beträgt 64,7 ± 0,2 Hz. Isotopeneffekte (s. Fussnote 6) um -0,44 ± 0,20 Hz (-0,017 ± 0,008 ppm) für C(2) und -0,50 ± 0,20 Hz (-0,020 ± 0,008 ppm) für C(3) wurden ebenfalls beobachtet.