

## 185. Partialsynthese von Tetrahydroverrucarin J

Verrucarine und Roridine. 35. Mitteilung [1]

von **Werner Breitenstein** und **Christoph Tamm**

Institut für Organische Chemie der Universität, St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel

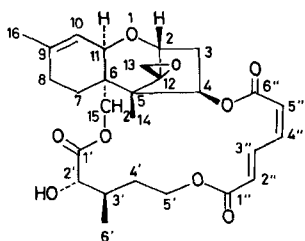
26. V. 78

### Partial Synthesis of Tetrahydroverrucarin J

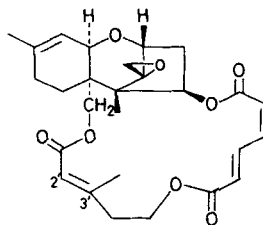
#### Summary

Tetrahydroverrucarin J (**18**), a macrocyclic triester, has been synthesized from the sesquiterpene alcohol verrucarol (**3**).

**1. Einleitung.** - Bei den Verrucarinen [2] handelt es sich um eine Gruppe von chemisch eng verwandten Stoffwechselprodukten aus *Myrothecium verrucaria* und *Myrothecium roridum*. Gemeinsames Strukturmerkmal der einzelnen Vertreter Verrucarin A (**1**) [3], Verrucarin B [4], Verrucarin J (**2**) [5], 2'-*O*-Didehydroverrucarin A [6] und Verrucarin K [1] bildet ein vielgliedriges Ringsystem. Die Verbindungen weisen bemerkenswerte biologische Eigenschaften auf. Neben ihrer antifungischen Aktivität sind sie vor allem durch ihre ausgeprägte cytostatische insbesondere antileukämische Wirkung gekennzeichnet. Daneben besitzen sie aber auch eine erhebliche Toxizität. Es ist bekannt, dass diese biologischen Eigenschaften zu einem wesentlichen Teil an das Vorhandensein des makrocyclischen Estersystems gebunden sind [2] [7]. Allerdings herrscht noch weitgehend Unklarheit darüber, welchen strukturellen Anforderungen das Ringsystem genügen muss, damit sich die biologischen Aktivitäten voll entfalten können.



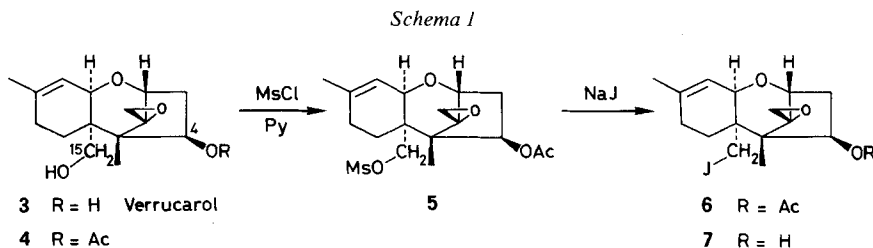
**1** Verrucarin A



**2** Verrucarin J

Zur Abklärung dieser Frage stehen gegenwärtig in erster Linie die bisher isolierten Naturstoffe zur Verfügung. Darüber hinaus müssten allerdings auch strukturell verwandte, unnatürliche Verrucarine in solche Untersuchungen miteinbezogen werden. Über die im Rahmen eines Programmes zum Aufbau derartiger Verbindungen durchgeführte Partialsynthese von Tetrahydroverrucarin J (**18**) soll im folgenden berichtet werden.

**2. Partialsynthese.** - Eines der ersten Probleme beim partialsynthetischen Aufbau von Tetrahydroverrucarin J (**18**) bildet der selektive und wirkungsvolle Schutz der verschiedenen in den einzelnen Synthesebausteinen vorhandenen Hydroxyl- und Carboxylgruppen, wobei der gegenüber Mineralsäuren empfindliche Oxiraning die Wahl einschränkt. Für die anschliessende Verknüpfung der geeignet geschützten Teilstücke mittels Esterbindungen bieten sich verschiedene Möglichkeiten an. Zunächst bestand die Absicht, Verrucarol (**3**) [8] in das entsprechende Jodid **7** überzuführen (*Schema 1*) und anschliessend mit einem Salz von (*Z*)-5-Hydroxy-3-methyl-2-pentensäure umzusetzen. Die Herstellung des Jodids **7** über eine selektive Tosylierung oder Mesylierung der 15-Hydroxygruppe des Verru-

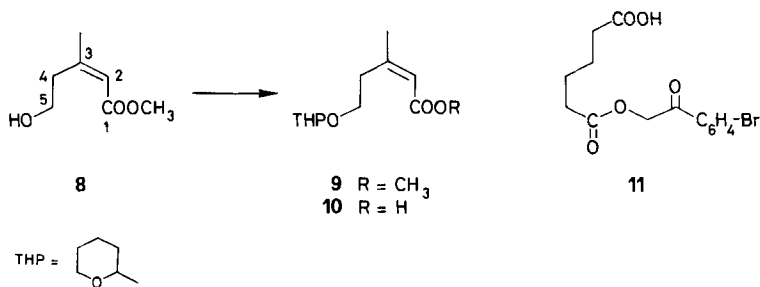


carols (**3**) scheiterte daran, dass sich die sekundäre Hydroxylgruppe an C (4) als weitaus reaktiver als die primäre erwies. Bei Verwendung von einem Äquivalent Tosylchlorid oder Mesylchlorid in Pyridin entstanden hauptsächlich das 4-Tosyl- bzw. 4-Mesylderivat. Deshalb wurde durch Umsatz von Verrucarol (**3**) mit einem Äquivalent Acetylchlorid in Pyridin zuerst die 4-*O*-Acetylverbindung **4** bereitet<sup>1)</sup>. Umsetzung von **4** mit Mesylchlorid in Pyridin lieferte in guter Ausbeute das Derivat **5**. Die nucleophile Substitution der Mesyloxygruppe liess sich befriedigend durch Behandlung mit NaI in Aceton im Einschussrohr bei 100° bewerkstelligen. Hydrolyse des erhaltenen acetylierten Jodids **6** mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Methanol lieferte das gewünschte Jodid **7**.

Da die geplante Umsetzung des substituierten Neopentyljodids **7** mit (*Z*)-5-Hydroxy-3-methyl-2-pentenoat aber unbefriedigend verlief, wurde eine direkte Veresterung der primären Hydroxygruppe von **3** unter Verwendung eines Kondensationsmittels ins Auge gefasst. Als Ausgangsmaterialien dienten dabei die drei Bausteine 4-*O*-Acetylverrucarol (**4**), Adipinsäure-mono-(*p*-brom-

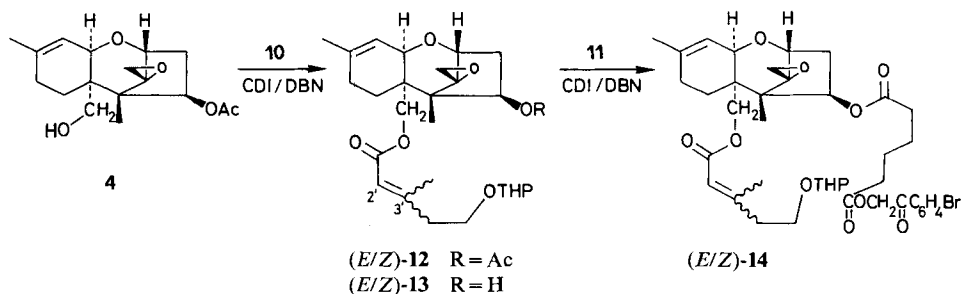
<sup>1)</sup> Umgekehrt bildete sich mit einem Äquivalent Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur vorwiegend das 15-*O*-Acetylverrucarol. **4** liess sich andererseits auch durch partielle Hydrolyse von Di-*O*-acetylverrucarol gewinnen.

Schema 2



phenacyl ester) (**11**) und (Z)-3-Methyl-5-(tetrahydro-2-pyran)oxy-2-pentensäure (**10**). **11** wurde mühelos durch Umsatz von Adipinsäure mit einem Äquivalent *p*-Bromphenacylbromid erhalten. Die Herstellung der Säure **10** erfolgte auf die in *Schema 2* angegebene Weise. (Z)-5-Hydroxy-3-methyl-2-pentensäure-methylester (**8**; hergestellt nach *Cornforth et al.* [9]) wurde durch Behandlung mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran in das Derivat **9** übergeführt (*Schema 2*). Das <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum von **9** lässt neben den charakteristischen Signalgruppen des Tetrahydropyranylesteres das Singulett der Methoxygruppe bei 3,70 ppm erkennen. Daneben erscheint bei 1,98 ppm das schwach aufgespaltene Dublett der allylischen Methylgruppe, während das Vinylproton an C(2) bei 5,77 ppm auftritt. Die basische Hydrolyse von **9** führte nach vorsichtiger Rücktitration mit verdünnter, eisgekühlter Salzsäure zur gewünschten (Z)-3-Methyl-5-(tetrahydro-2-pyran)oxy-2-pentensäure (**10**). Die anschließende Veresterung von **10** mit 4-*O*-Acetylverrucarol (**4**) gelang durch Verwendung von *N,N'*-Carbonyldiimidazol als Kondensationsmittel unter Zusatz einer katalytischen Menge von 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en als Base [10] (*Schema 3*). Obwohl gemäss Dünnschichtchromatogramm in diversen Fließmittelsystemen einheitlich, erwies sich das Produkt **12** als ein Gemisch von zwei sich bezüglich der geometrischen Anordnung an der 2',3'-Doppelbindung unterscheidenden Isomeren. Im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum von (*E/Z*)-**12** tritt die an der konjugierten Doppelbindung haftende Methylgruppe doppelt in Erscheinung, und zwar bei 1,97 und 2,20 ppm, wobei das Signal bei tieferem Feld dem (*E*)-Isomeren

Schema 3

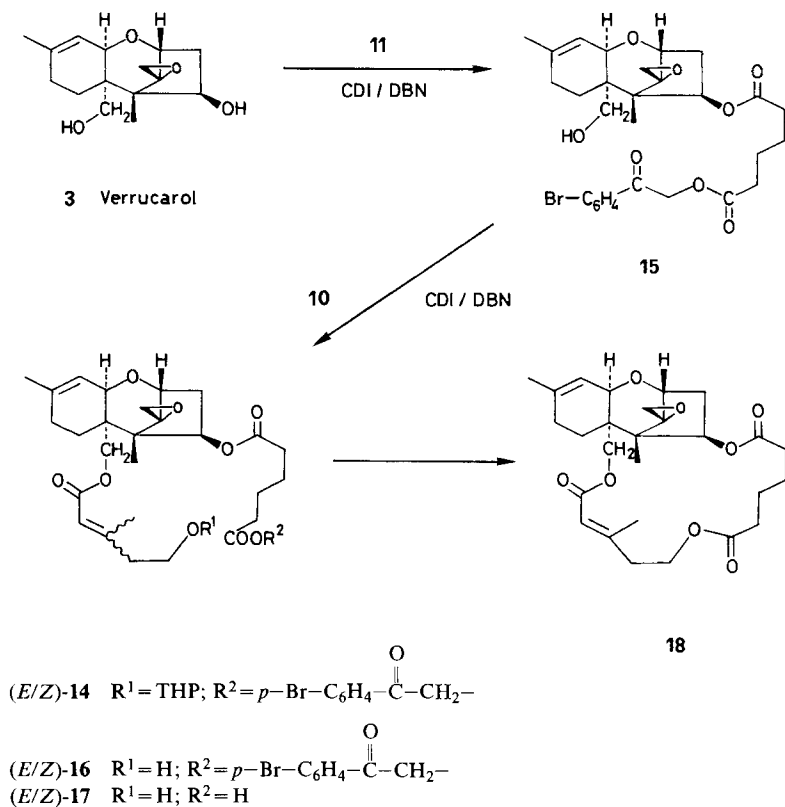


CDI = *N,N'*-Carbonyldiimidazol DBN = 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en

zugeschrieben werden muss. Da eine befriedigende Trennung der beiden Isomeren auf dieser Stufe nicht gelang, wurde für die weiteren Reaktionen das Gemisch (*E/Z*)-**12** eingesetzt. Dessen Behandlung mit  $K_2CO_3$  in wässrigem Methanol lieferte ein Gemisch der isomeren Hydroxyester (*E/Z*)-**13**. Die anschliessende, wiederum mittels *N,N'*-Carbonyldiimidazol und 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en durchgeführte Kondensation mit Adipinsäure-mono(*p*-bromphenacyl-ester) (**11**) ergab in befriedigender Ausbeute (*E/Z*)-**14**.

Eine zweite Herstellungsweise für (*E/Z*)-**14** ist in *Schema 4* wiedergegeben. Umsetzung von **3** mit **11** in Gegenwart von *N,N'*-Carbonyldiimidazol und 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en lieferte als Hauptprodukt den Hydroxydiester **15**. Dass in Verbindung **15** die sekundäre Hydroxylgruppe von Verrucarol verestert ist, geht aus dem  $^1H$ -NMR.-Spektrum hervor, in welchem das doppelte Dublett des Methinprotons an C(4) bei wesentlich tieferem Feld in Erscheinung tritt als im Falle von **3**. Die weitere Kondensation von **15** mit **10** ergab über (*E/Z*)-**14** nach Entfernung der Tetrahydropyranylgruppe mit wässriger Essigsäure das Gemisch (*E/Z*)-**16**. Im  $^1H$ -NMR.-Spektrum fehlen erwartungsgemäss die charakteristischen Signale der Alkoholschutzgruppe. Andererseits lässt das bei 2,82 ppm und 3,12 ppm

Schema 4



aufretende *AB*-System den Schluss zu, dass der Oxiranring unter den gewählten Bedingungen nicht in Mitleidenschaft gezogen wurde. Die Abspaltung der Phenacetylenschutzgruppe gelang durch Behandlung von (*E/Z*)-**16** mit einem Überschuss an Zinkstaub in wässriger Essigsäure. Die entstandenen Hydroxycarbonsäuren (*E/Z*)-**17** wurden zunächst durch Umsetzung mit Di(2-pyridyl)disulfid und Triphenylphosphin aktiviert und dann durch intramolekulare Veresterung in siedendem Xylol [11] in Tetrahydroverrucarin J (**18**) übergeführt. Im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum von **18** tritt das Dublett für die an C(3') sitzende Methylgruppe bei 2,21 ppm auf, was auf (*E*)-Konfiguration der konjugierten Doppelbindung im Syntheseprodukt hindeutet. Zum Vergleich kann das <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum von Verrucarol J (**2**) herangezogen werden, in welchem das Signal für die betreffende Methylgruppe bei 2,28 ppm erscheint. Damit liegt die Vermutung nahe, dass entgegen der bisherigen Auffassung [5] die 2', 3'-Doppelbindung auch in **2** (*E*)-Konfiguration aufweist. Dies ist vereinbar mit den Ergebnissen aus NOE-Experimenten, welche kürzlich an verwandten makrocyclischen Verrucarolderivaten durchgeführt wurden [12].

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekte Nr. 2.294.0.74, 2.435.0.75 und 2.629.0.76) für die gewährte Unterstützung.

#### Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Die Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Substanzproben für Mikroanalysen, optische Drehungen und Spektren wurden mehrere Std. bei 25°/0,02 Torr getrocknet. Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (*E. Thommen*) ausgeführt. Die IR.-Spektren (cm<sup>-1</sup>) wurden mit einem Perkin-Elmer-Gerät, Modell 177, oder mit einem Gitterspektrometer, Modell 125, die UV.-Spektren (λ<sub>max</sub> (log ε) in nm) auf einem Beckman D.K.2 Spektrometer, die 60-MHz-<sup>1</sup>H-NMR.-Spektren (ppm) mit einem Varian A60 Gerät und die 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR.-Spektren sowie die 22,63-MHz-<sup>13</sup>C-NMR.-Spektren mit einem Bruker WH-90 Instrument mit Fourier-Transform im Spektrollaboratorium des Instituts (*K. Aegerter*) aufgenommen. Die Aufnahme der 100-MHz-<sup>1</sup>H-NMR.-Spektren erfolgte im Spektrollaboratorium des Physikalisch-Chemischen Instituts (*R. Wiessler*) auf einem Varian HA-100D Spektrometer. In den NMR.-Spektren bedeutet: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *br.* = breit, *J* = Kopplungskonstante in Hz. Die Massenspektren (*m/e*) wurden im Spektrollaboratorium des Physikalisch-Chemischen Instituts (*A. Raas*) auf einem AEI-MS 30 Gerät vermessen. Das auf einem CEC 21-110B Instrument aufgenommene hochaufgelöste Massenspektrum verdanken wir Herrn Dr. *H. Lichti*, Sandoz AG., Basel. Zur Bestimmung der optischen Drehungen diente ein Perkin-Elmer-Polarimeter, Modell 141. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 0,063-0,200 mm der Firma *E. Merck AG* verwendet, und zur präparativen Dünnschichtchromatographie (präp. DC.) diente Kieselgel 60 PF 254 der gleichen Firma.

2. *4-O-Acetylverrucarol (4).* Zu einer Lösung von 106 mg Verrucarol (**3**) in 0,8 ml abs. Pyridin wurden bei 0° im Abstand von 2 Std. 3mal je 0,01 ml Acetylchlorid mit einer Spritze zugegeben. Die Lösung wurde 24 Std. bei RT. gehalten, dann auf 5 g Eis gegossen und 4mal mit je 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die mit 2*N* HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschenen Auszüge lieferten nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels 120 mg farbloses Öl, welches mittels präp. DC. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol 95:5) aufgetrennt wurde. Als Hauptprodukt wurden dabei 48 mg **4** isoliert. Umkristallisieren aus Äther/Petroläther ergab Stäbchen vom Smp. 138-140°, [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +7 ± 1° (*c* = 0,97, CHCl<sub>3</sub>). - IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3620, 1720, 1370, 1220, 1085, 970. - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): *Tab. 1.*

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (308,4) Ber. C 66,21 H 7,85% Gef. C 66,21 H 8,08%

3. *4-O-Acetyl-15-O-mesylverrucarol (5).* Eine Lösung von 230 mg **4** in 1,5 ml abs. Pyridin wurde bei 0° mit 0,3 ml Methansulfonylchlorid versetzt und 20 Std. bei RT. stehengelassen. Nach Zugabe von 5 ml

Tabelle 1. Zuordnung der H-Atome in den <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren (ausgewählte Daten)<sup>a)</sup>

Verbindung	H-C(4)	H-C(10) <sup>b)</sup>	2 H-C(13)	H <sub>3</sub> C(14)	2 H-C(15)	H <sub>3</sub> C(16) <sup>b)</sup>	H-C(2')	H <sub>3</sub> C(6')	Andere H-Atome
<b>4</b>	6,03 d × d (4; 8)	5,50 d (5)	2,83; 3,13 AB(4)	0,83 s	ca. 3,8	1,73 s	-	-	2,10 s (CH <sub>3</sub> CO)
<b>5</b>	5,65 d × d (4; 7,5)	5,42 d (5)	2,83; 3,13 AB(4)	0,82 s	4,10; 4,43 AB(11)	1,75 s	-	-	2,07 s (CH <sub>3</sub> CO) 3,06 s (CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )
<b>6</b>	5,60 d × d (4; 8)	5,38 d (5)	2,83; 3,13 AB(4)	1,00 s	-	1,75 s	-	-	2,08 s (CH <sub>3</sub> CO)
<b>7</b>	4,47 m	5,37 d (5)	2,81; 3,11 AB(4)	1,08 s	-	1,73 s	-	-	-
<b>(E/Z)-12</b>	ca. 5,7	5,43 d (5)	2,82; 3,13 AB(4)	0,82 s	4,04; 4,20 AB(12)	1,70 s	ca. 5,7	1,97 d (ca. 1,2) 2,20 d (ca. 1,2)	2,04 s (CH <sub>3</sub> CO)
<b>(E/Z)-13</b>	ca. 4,5	5,44 d (5)	2,82; 3,13 AB(4)	0,88 s	3,96; 4,20 AB(12)	1,74 s	5,76 d (ca. 1,2)	2,01 d (ca. 1,2) 2,24 d (ca. 1,2)	-
<b>(E/Z)-14</b>	ca. 5,7	5,45 d (5)	2,82; 3,12 AB(4)	0,81 s	4,04; 4,22 AB(13)	1,71 s	5,72 d (1,2)	1,97 d (1,2) 2,20 d (1,2)	5,28 s (COOCH <sub>2</sub> CO) 7,70 AA'BB' (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
<b>15</b>	6,02 d × d (4; 8)	5,48 d (5)	2,81; 3,12 AB(4)	0,82 s	ca. 3,8	1,72 s	-	-	5,29 s (COOCH <sub>2</sub> CO) 7,70 AA'BB' (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
<b>(E/Z)-16</b>	ca. 5,8	5,46 d (5)	2,82; 3,12 AB(4)	0,81 s	-	1,71 s	ca. 5,8	1,96 d (1,2) 2,19 d (1,2)	5,28 s (COOCH <sub>2</sub> CO) 7,70 AA'BB' (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
<b>(E/Z)-17</b>	ca. 5,9	5,45 d (5)	2,83; 3,13 AB(4)	0,81 s	-	1,71 s	ca. 5,8	1,96 d (1,2) 2,19 d (1,2)	-
<b>18</b>	6,04 d × d (4; 8)	5,47 d (5)	2,83; 3,15 AB(4)	0,82 s	-	1,71 s	5,77 d (1,2)	2,21 d (1,2)	-

<sup>a)</sup> Gemessen in CDCl<sub>3</sub>-Lösung. Chemische Verschiebungen in  $\delta$  (ppm) bezogen auf TMS. Die Spin-, Spin-Kopplungskonstanten  $J$  (Hz) sind in Klammern angegeben.

<sup>b)</sup> Diese Signale weisen oft Feinstruktur auf.

Eiswasser wurde 3mal mit je 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschenen Auszüge lieferten nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels 265 mg gelbliches Rohprodukt, welches über 2,5 g Kieselgel filtriert wurde. Kristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Äther ergab 210 mg **5** in Stäbchen vom Smp. 196–198°,  $[\alpha]_D^{25} = +19 \pm 2^\circ$  ( $c = 1,42$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1725, 1675, 1175, 1220, 1080, 960. –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz): *Tab. 1*.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}$  (386,5) Ber. C 55,95 H 6,78% Gef. C 56,19 H 6,76%

4. *Jodid 6*. Eine Lösung von 130 mg **5** in 6 ml Aceton wurde mit 300 mg Natriumjodid versetzt und 24 Std. im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 100 ml  $\text{CHCl}_3$  verdünnt und vom ausgeschiedenen Festkörper abfiltriert. Das mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschene Filtrat lieferte nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels 153 mg blassgelben Festkörper. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther wurden 116 mg **6** in farblosen Kristallen vom Smp. 117–119° isoliert,  $[\alpha]_D^{25} = +28 \pm 2^\circ$  ( $c = 1,12$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1725, 1680, 1370, 1220, 1080, 965. –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz): *Tab. 1*.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{IO}_4$  (418,3) Ber. C 48,80 H 5,54 I 30,34% Gef. C 48,57 H 5,72 I 30,15%

5. *Jodid 7*. Eine Lösung von 100 mg **6** in 12 ml Methanol wurde mit 1,1 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 4 ml Wasser versetzt und 5 Std. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser und Einengen i.V. wurde 5mal mit je 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen Auszüge lieferten nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels 95 mg Rohprodukt. Umkristallisation aus Äther ergab 85 mg reines **7** in feinen Nadeln vom Smp. 152–153°,  $[\alpha]_D^{25} = -25 \pm 2^\circ$  ( $c = 0,90$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. (KBr): 3370, 1680, 1070, 965. –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz): *Tab. 1*. – MS.: 376 ( $M^+$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{IO}_3$  (376,2) Ber. C 47,88 H 5,63 I 33,73% Gef. C 48,04 H 5,57 I 33,89%

6. (*Z*)-3-Methyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)oxy-2-pentensäure-methylester (**9**). Eine Lösung von 265 mg **8** (hergestellt nach [9]) in 5 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran wurde mit 2 Tropfen Thionylchlorid versetzt und über Nacht bei RT. stehengelassen. Nach Verdünnen mit 100 ml Äther wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Reinigung des verbliebenen Rohprodukts mittels präp. DC. (Äther) ergab 335 mg reines **9** als farbloses Öl. – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1705, 1645, 1200, 1025. –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,98 (*d*,  $J \approx 1,2$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$ ); 2,95 (*t*,  $J = 6,5$ , 2  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 3,70 (*s*,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 5,77 (*br. s.*,  $\text{H}-\text{C}(2)$ ).

7. (*Z*)-3-Methyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)oxy-2-pentensäure (**10**). Eine Lösung von 180 mg **9** in 10 ml Methanol wurde unter Zusatz von 0,4 g KOH in 3 ml Wasser über Nacht bei RT. gerührt. Nach Eindampfen i.V. und Zugabe von 10 ml Wasser wurde mit eisgekühlter 2N HCl auf ca. pH 4 gestellt und 5mal mit je 30 ml Äther extrahiert. Die mit ges. NaCl-Lösung gewaschenen Auszüge lieferten nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ein gelbliches Rohprodukt. Reinigung mittels präp. DC. (Äther/Petroläther 1:1) und Kristallisation aus Petroläther ergaben 85 mg **10** in farblosen Kristallen vom Smp. 40–42°. – UV. (Äthanol): 216 (4,12). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1720, 1685, 1640, 1120. –  $^1\text{H-NMR}$ . (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,00 (*d*,  $J \approx 1,2$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$ ); 2,94 (*t*,  $J = 6,5$ , 2  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 5,78 (*br. s.*,  $\text{H}-\text{C}(2)$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (214,3) Ber. C 61,66 H 8,47% Gef. C 61,90 H 8,55%

8. Adipinsäure-mono(*p*-bromphenacylester) (**11**). Eine Lösung von 2 g Adipinsäure in 8 ml Wasser wurde mittels 2N NaOH auf ca. pH 5 gebracht, mit 3,8 g *p*-Bromphenacylbromid in 10 ml Äthanol versetzt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 50 ml Wasser und Entfernen des Äthanols i.V. wurde 3mal mit je 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die gewaschenen und getrockneten Auszüge lieferten nach dem Entfernen des Lösungsmittels ein kristallines Rohgemisch. Auftrennung mittels Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methanol in steigender Menge) und Umkristallisation aus Aceton lieferte reines **11** in Stäbchen vom Smp. 129–131°. – IR. (KBr): 1730, 1690, 1580. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,75 (*m*, 4 H); ca. 2,5 (*m*, 4 H); 5,29 (*s*, 2 H); 7,70 (*AA'BB'*).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrO}_5$  (343,2) Ber. C 49,00 H 4,40 Br 23,28% Gef. C 48,77 H 4,32 Br 23,38%

9. Acetoxyester (*E/Z*)-**12**. Eine Lösung von 125 mg **10** in 1,1 ml abs. Tetrahydrofuran wurde portionenweise mit 98 mg *N,N'*-Carbonyldiimidazol versetzt und bis zur Beendigung der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung

Tabelle 2. Zuordnung der C-Atome in den  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren von Verrucaric J (2) und Tetrahydroverrucarin J (18)<sup>a)</sup>

	Verrucaric J (2)	Tetrahydro- verrucarin J (18)		Verrucaric J (2)	Tetrahydro- verrucarin J (18)
C(2)	78,8 d	78,7 d	C(16)	23,0 qa	22,7 qa
C(3)	34,9 t	34,1 t <sup>b)</sup>	C(1')	165,6 s <sup>c)</sup>	165,3 s
C(4)	75,1 d	74,6 d	C(2')	118,5 d <sup>b)</sup>	118,3 d <sup>e)</sup>
C(5)	48,6 s	47,7 s	C(3')	156,3 s	156,1 s
C(6)	42,8 s	42,2 s	C(4')	40,0 t	39,7 t
C(7)	20,5 t	21,3 t	C(5')	60,2 t	59,5 t
C(8)	27,4 i	27,3 t	C(6')	17,0 qa	17,4 qa
C(9)	140,2 s	139,8 s	C(1'')	165,8 s <sup>c)</sup>	172,2 s <sup>d)</sup>
C(10)	117,9 d <sup>b)</sup>	117,2 d <sup>e)</sup>	C(2'')	127,2 d <sup>d)</sup>	33,3 t <sup>b)</sup>
C(11)	67,1 d	66,5 d	C(3'')	138,9 d <sup>e)</sup>	24,0 t
C(12)	65,2 s	65,0 s	C(4'')	139,3 d <sup>e)</sup>	24,0 t
C(13)	47,8 t	47,7 t	C(5'')	125,3 d <sup>d)</sup>	36,2 t <sup>b)</sup>
C(14)	6,8 qa	6,5 qa	C(6'')	165,3 s <sup>c)</sup>	172,4 s <sup>d)</sup>
C(15)	63,1 t	63,4 t			

a) Gemessen in  $\text{CDCl}_3$ -Lösung. Chemische Verschiebungen in  $\delta$  (ppm) relativ zu TMS.

b)-e) Diese Signale können vertauscht sein.

bei RT. stehengelassen. Nach Zugabe von 150 mg **4** und 0,05 ml 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en wurde die Lösung 72 Std. bei 50° gehalten, dann auf 5 ml Wasser gegossen und 3mal mit je 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase und Entfernen des Lösungsmittels verblieb ein gelbliches Rohprodukt. Trennung mittels präp. DC. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methanol 97:3) lieferte 70 mg (*E/Z*)-**12** als farblosen Schaum. - IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1725, 1650, 1220, 1150, 1080, 970. -  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz): Tab. 1. - MS.: 504 ( $M^+$ ), 444 ( $M^+ - 60$  ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ )).

10. *Hydroxyester* (*E/Z*)-**13**. Eine Lösung von 95 mg (*E/Z*)-**12** in 25 ml Methanol wurde mit 50 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 1,2 ml Wasser versetzt und 6 Std. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 5 ml Wasser und Einengen i.V. wurde mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Reinigung des nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels isolierten Rohprodukts mittels präp. DC. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methanol 97:3) ergab 60 mg (*E/Z*)-**13** als farblosen Lack. - IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1715, 1650, 1150, 1070, 965. -  $^1\text{H-NMR}$ . (100 MHz): Tab. 1. - MS.: 462 ( $M^+$ ), 444 ( $M^+ - 18$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )).

11. *Phenacyl ester* (*E/Z*)-**14**. a) Eine Lösung von 135 mg *N,N'*-Carbonyldiimidazol in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit 280 mg **11** versetzt und bis zur Beendigung der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 120 mg (*E/Z*)-**13** und 0,04 ml 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en wurde die Lösung 40 Std. bei 50° gehalten, dann auf 30 ml Wasser gegossen und 3mal mit je 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Trennung des nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels verbliebenen Rohproduktes mittels Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methanol in steigender Menge) lieferte 105 mg (*E/Z*)-**14**.

b) Eine Lösung von 180 mg **10** in 6 ml abs. Tetrahydrofuran wurde portionenweise mit 140 mg *N,N'*-Carbonyldiimidazol versetzt und bis zur Beendigung der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung bei RT. stehengelassen. Nach Zugabe von 200 mg **15** und 0,05 ml 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en wurde die Lösung 60 Std. bei 50° gehalten. Dann wurde wie unter a) aufgearbeitet: 60 mg (*E/Z*)-**14**. - IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1730 Sch., 1710, 1650, 1590, 1150, 1080, 975. -  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz): Tab. 1.

12. *Hydroxydiester* **15**. Eine Lösung von 80 mg *N,N'*-Carbonyldiimidazol in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit 170 mg **11** versetzt und bis zur Beendigung der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 110 mg Verrucarol (**3**) und 0,04 ml 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en wurde die Lösung 20 Std. bei 50° gehalten, dann auf 20 ml Wasser gegossen und 3mal mit je 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Auftrennung des nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels verbliebenen Rohprodukts mittels präp. DC. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methanol 97:3) lieferte 85 mg **15**. - IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1730 Sch., 1705, 1590, 970. -  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz): Tab. 1. - MS.: 592/590 ( $M^+$ ), 574/572 ( $M^+ - 18$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )).



13. *Hydroxy-phenacyl ester (E/Z)-16*. Eine Lösung von 120 mg (*E/Z*)-**14** in 10 ml 80proz. wässriger Essigsäure wurde 6 Std. bei RT. gerührt. Das nach azeotroper Entfernung des Lösungsmittels mit Benzol verbleibende Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Benzol/Aceton in steigender Menge) gereinigt: 75 mg reines (*E/Z*)-**16**. – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3620, 1730Sch., 1710, 1650, 1590, 1220, 1075, 970. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz): *Tab. 1*. – MS.: 704/702 ( $M^+$ ).

14. *Hydroxysäuren (E/Z)-17*. Eine Lösung von 100 mg (*E/Z*)-**16** in 3 ml Eisessig und 1,5 ml Wasser wurde 15 Min. bei RT. mit einem Überschuss an aktiviertem Zinkstaub gerührt, dann mit Essigester verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde mit 2N HCl und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Reinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton in steigender Menge) ergab 45 mg reines (*E/Z*)-**17**. – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1715, 1650, 1220, 1080, 970. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz): *Tab. 1*. – MS.: 488 ( $M^+ - 18(\text{H}_2\text{O})$ ).

15. *Tetrahydroverrucarin J (18)*. Eine Lösung von 90 mg (*E/Z*)-**17**, 60 mg Di(2-pyridyl)disulfid und 70 mg Triphenylphosphin in 5 ml trockenem,  $\text{O}_2$ -freiem Xylol wurde 14 Std. bei RT. unter  $\text{N}_2$  gerührt. Dann wurde das Gemisch mit 5 ml  $\text{O}_2$ -freiem Xylol verdünnt und unter  $\text{N}_2$  während 6 Std. in 50 ml siedendes Xylol getropft. Nach weiteren 24 Std. Kochen unter Rückfluss wurde die Lösung eingedampft und mittels präp. DC. (Äther) aufgetrennt. Anschliessende Umkristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Äther ergab 40 mg reines **18** in farblosen Kristallen vom Smp. 170–172°,  $[\alpha]_D^{25} = -31 \pm 2^\circ$  ( $c = 0,51$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – UV. (Äthanol): 218 (4,20). – IR. (KBr): 1720, 1700, 1635. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz): *Tab. 1*. –  $^{13}\text{C-NMR}$ . (22,63 MHz): *Tab. 2*. – MS.: 488,2375 ( $M^+$ , ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_8$  488,2410).

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_8$  (488,6) Ber. C 66,37 H 7,43% Gef. C 66,16 H 7,68%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 34. Mitt.: *W. Breitenstein & Ch. Tamm*, *Helv.* 60, 1522 (1977).
- [2] *Ch. Tamm*, *Fortschr. Chem. Naturstoffe* 31, 63 (1974).
- [3] *J. Gutzwiller & Ch. Tamm*, *Helv.* 48, 157 (1965).
- [4] *J. Gutzwiller & Ch. Tamm*, *Helv.* 48, 177 (1965).
- [5] *E. Fetz, B. Böhner & Ch. Tamm*, *Helv.* 48, 1669 (1965).
- [6] *W. Zürcher & Ch. Tamm*, *Helv.* 49, 2594 (1966).
- [7] *J. R. Bamburg & F. M. Stroug*, *Microbial Toxins* 7, 207 (1971); *J. R. Bamburg*, *Adv. Chem. Ser.* 149, 144 (1978).
- [8] *J. Gutzwiller, R. Mauli, H. P. Sigg & Ch. Tamm*, *Helv.* 47, 2234 (1964).
- [9] *J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, G. Popják & I. Y. Gore*, *Biochem. J.* 69, 146 (1958).
- [10] *H. Oediger, F. Möller & K. Eiter*, *Synthesis* 4, 591 (1972); *E. W. Colvin, T. A. Purcell & R. A. Raphael*, *Chem. Commun.* 1972, 1031; *idem*, *J. chem. Soc. Perkin Ic* 1976, 1718.
- [11] *E. J. Corey & K. C. Nicolaou*, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 5614 (1974).
- [12] *M. Matsumoto, H. Minato, K. Tori & M. Ueyama*, *Tetrahedron Letters* 1977, 4093.