

EXPERIENTIA

Vol. 31 – Fasc. 7

Pag. 753 – 872

15. 7. 1975

SPECIALIA

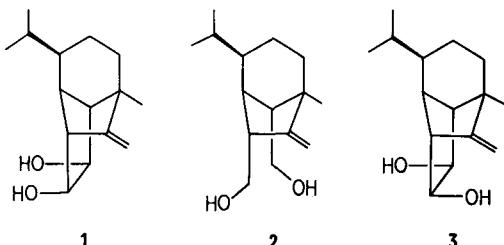
Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces brèves communications. – Für die Kurzmitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed in the authors' brief reports. – Ответственность за короткие сообщения несёт исключительно автор. – El responsable de los informes reducidos, está el autor.

Zwei neue Sesquiterpene mit Isosativangerüst aus *Helminthosporium sativum*

Derivatives of Isosativene from *Helminthosporium sativum*

Die bisher aus Kulturen von *Helminthosporium sativum* isolierten di- und tricarbocyclischen Sesquiterpene lassen sich biogenetisch in zwei Klassen einteilen, denen die Kohlenwasserstoffe (-)-Sativene und (-)-Longifolen zugrunde liegen^{1–3}. Als Variante der Sativanreihe sind zwei Verbindungen mit einem Secocopacampangerüst gefunden worden³. Nachfolgend wird gezeigt, dass *H. sativum* auch zur Synthese von Metaboliten mit Isosativangerüst befähigt ist.

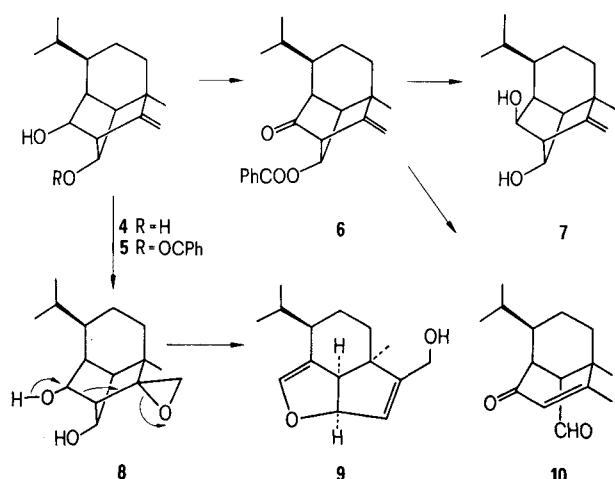
Von zwei neuen Verbindungen der Bruttoformel C₁₅H₂₄O₂ fällt die eine als Öl an, [α]_D²⁵ = -127° (CHCl₃), und gibt sich aufgrund der NMR-Daten (insbesondere δ₁ = 3.65 und δ₂ = 4.05, J_{1,2} = 6 Hz, für die Protonen der hydroxylierten Zweierbrücke⁴) als exo-cis-Sativendiol **1** zu erkennen. Behandlung von **1** mit Natriumperjodat, gefolgt von der Reduktion des Spaltungsprodukts mit Lithiumaluminiumhydrid, liefert das bekannte Diol **2**¹.



Die andere Verbindung ist kristallin, Smp. 168°, [α]_D²⁵ = -7° (EtOH), und zeigt ein ähnliches chromatographisches Verhalten wie **1**; sie besitzt ebenfalls zwei sekundäre Hydroxylfunktionen, erleidet aber keine Reaktion unter Bedingungen, welche **1** in das entsprechende Acetonid umwandeln. Daraus, sowie aus den NMR-Daten (insbesondere δ = 3.66, W_{1/2} = 6 Hz; δ = 4.40, W_{1/2} = 4.5 Hz), glaubte man zunächst der Verbindung die Struktur **3** zuzuordnen zu können³. Nachdem genügend Material für weitere chemische Umsetzungen gewonnen werden konnte, hat sich indessen herausgestellt, dass der Metabolit die Struktur des Isosativendiols **4** besitzt.

Kontrollierte Benzoylierung von **4** liefert das Monobenzoyl **5**. Bei der Oxidation zum Ketobenzozat **6** tritt im IR-Spektrum eine für Fünfringketone typische Carbonylbande bei 1750 cm⁻¹ auf. Behandlung von **6** mit Lithiumaluminiumhydrid führt zu einem mit **4** isomeren

kristallinen Diol **7**, Smp. 147°. Sein NMR-Spektrum ist aufschlussreich: das neue Carbinolproton erscheint nun als Doppeldoublett, während die unberührt gebliebene Carbinolgruppierung zu einem in Lage und Form praktisch unveränderten Signal Anlass gibt. Diese Sachlage genügt, um die ursprünglich zugeteilte Formel **3** zu widerlegen.



Behandelt man das Ketobenzozat **6** mit methanolischer Kalilauge, so erhält man eine Secoverbindung, Smp. 76°, λ_{max} = 247 nm, deren weitere instrumentalanalytische Daten mit Formel **10** kongruent sind. Die Entstehung dieses Produkts belegt sowohl die 1,3-Beziehung der beiden Hydroxylgruppen wie auch ihre relative Lage zur Doppelbindung in **4**. Die sterische Anordnung der zwei Heteroefunktionen in **4** ergibt sich aus der Bildung eines cyclischen Carbonats mit ν_{c=ο} = 1775 cm⁻¹.

Im Einklang mit der neuen Formulierung **4** des kristallinen Diols steht auch das Verhalten des sich daraus

¹ F. DORN und D. ARIGONI, J. chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 1342.

² F. DORN und D. ARIGONI, Experientia 30, 851 (1974).

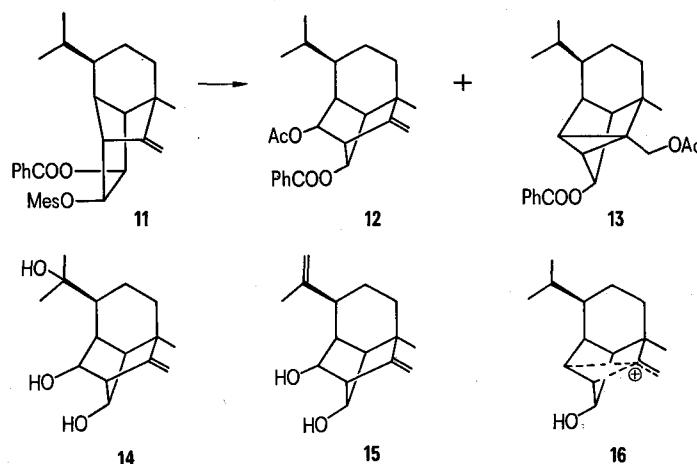
³ F. DORN, P. BERNASCONI und D. ARIGONI, Chimia 29, 24 (1975).

⁴ F. A. L. ANET, Can. J. Chem. 39, 789 (1961).

ableitenden Epoxids **8**. Dieses geht beim kurzen Erhitzen auf 295° in den Allylalkohol **9** über, dessen Vinyläthergruppierung im IR-Spektrum zu einer scharfen Bande bei 1655 cm⁻¹ Anlass gibt. Die Umgebung dieser Gruppierung und ihre relative Lage zur allylischen Hydroxylfunktion folgt eindeutig aus NMR-Entkopplungsexperimenten. Die Bildung von **9** dürfte durch Wasserabspaltung aus der internen Halbacetalform einer aldehydischen Zwischenstufe erfolgen, welche in einem Retro-Prins ähnlichen Prozess aus **8** (siehe Pfeile) hervorgehen kann.

Beweisend für Struktur **4** ist die Partialsynthese der Substanz aus dem Sativendiol **1**. Das daraus über das Monobenzoat erhältliche Mesylat **11** ergibt durch Acetylyse bei 65° ein 1:3-Gemisch von **12** und **13**. Das Nebenprodukt ist auch durch Acetylierung von **5** zugänglich und lässt sich durch alkalische Hydrolyse in **4** überführen. Die dem Hauptprodukt der Reaktion zugeordnete Struktur **13** fußt im wesentlichen auf NMR-Daten und mechanistischen Überlegungen.

Für einen weiteren Pilzmetaboliten, C₁₅H₂₄O₃, Smp. 206°, [α]_D²⁵ = +11° (EtOH), konnte Struktur **14** durch



eine direkte Verknüpfung ermittelt werden. Behandlung des Diacetats von **14** mit Phosphoroxytrichlorid in Pyridin und anschliessende Verseifung liefern **15** nebst dem Isopropylidenisomeren. Unter gleichen Reduktionsbedingungen ergeben sowohl **4** wie auch **15** ein in jeder Hinsicht identisches 4:1 Gemisch zweier epimerer gesättigter Derivate mit endo- bzw. exo-Lage der sekundären Methylgruppe.

Der den beiden neuen Metaboliten **4** und **14** zugrunde liegende Kohlenwasserstoff Isosativen ist zwar chemisch aus Sativen unter aequilibrierenden Bedingungen hergestellt worden⁵, konnte aber bisher weder als solcher noch in Form von Derivaten aus natürlicher Quelle isoliert werden. Das hier nachgewiesene gleichzeitige Vorkommen des *cis*-1,2-Diols **1** und des *cis*-1,3-Diols **4** lässt vermuten, dass ihre Bildung über die gemeinsame kationische Zwischenstufe **16** erfolgt.

Summary. The structure of two new sesquiterpene metabolites of *Helminthosporium sativum*, previously assigned to the sativene series, has been settled as in **4** and **14** by chemical correlation.

F. DORN und D. ARIGONI⁶

*Organisch-chemisches Laboratorium,
Eidgenössische Technische Hochschule,
CH-8006 Zürich (Switzerland), 15. März 1975.*

⁵ L. SMEDMAN und E. ZAVARIN, Tetrahedron Lett. 1968, 3833. - J. E. McMURRY, J. org. Chem. 36, 2826 (1971).

⁶ Wir danken Sandoz AG (Basel) für finanzielle Unterstützung und Dr. E. HAERRI für Mithilfe bei der mikrobiologischen Arbeit.

The Synthesis of a Peptide Having the Structure Attributed to a Sound Habituating Material

A substance produced in brain concomitantly with a habituation to a bell sound stimulus has been recently isolated from trained rats. The active material was shown to be a peptide and named 'ameletin'. On the basis of microdansylation and a chymotrypsin digestion, the compound contained 6 amino acids - Ala, Glu, Gly, Lys, Ser, Tyr - and a Tyr-Ser linkage. A pyroglutamic acid residue was inferred from a negative ninhydrin test, while the C-terminal was identified as lysine¹. Using the above information, plus the characterization of 3 dipeptides produced by hydrolysis with dipeptidyl aminopeptidase, the structure $\text{L}^{\text{Glu}}\text{-}\text{Ala}\text{-}\text{Gly}\text{-}\text{Tyr}\text{-}\text{Ser}\text{-}\text{Lys-OH}$ was assigned to ameletin^{2,3}. We now wish to report a preparation of this hexapeptide, as well as the results of

the biological and chromatographic comparisons, which were done in the summer of 1973.

The protected amino acid (**I**)⁴ was converted into the amine (**II**), which was joined to the hydrazide (**III**)⁵ by the azide procedure. Tripeptide (**IV**), mp 113°, was

¹ G. UNGAR and S. R. BURZYNSKI, Fedn. Proc. 32, 367 (1973), abstract 844.

² G. UNGAR, personal communication (May 6, 1973).

³ G. UNGAR, Life Sci. 14, 595 (1974). - Biochem. Pharmacol. 23, 1553 (1974).

⁴ E. WÜNSCH and A. TRINKL, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 345, 193 (1966).

⁵ A. A. COSTOPANAGIOTIS, B. O. HANDFORD and B. WEINSTEIN, J. org. Chem. 33, 1261 (1968).