



Doctoral Thesis

Neue Aspekte der Biosynthese von Herqueinon und Isoherqueinon

Author(s):

Hostettler, Bernhard

Publication Date:

1984

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000336983> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 7503

**NEUE ASPEKTE DER BIOSYNTHESE VON
HERQUEINON UND ISOHERQUEINON**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von
BERNHARD HOSTETTLER
dipl. Chem. ETH
geboren am 26. März 1950
von Wahlern/BE

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. D. Arigoni, Referent
Prof. Dr. V. Prelog, Korreferent

Zürich 1984

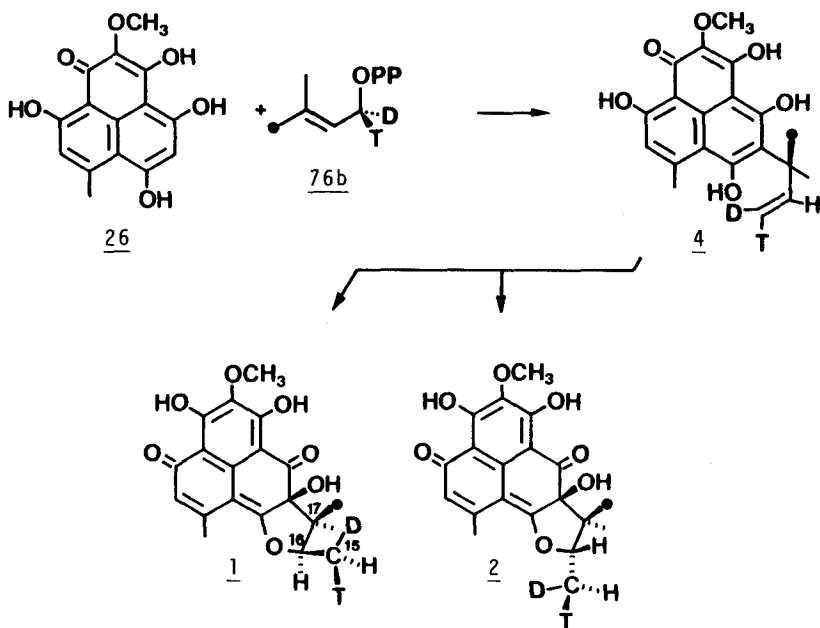
ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen von Untersuchungen über den stereochemischen Verlauf bei S_N1 -Reaktionen in biologischen Systemen wurden am Beispiel der Biosynthese von Herqueinon (1) und Isoherqueinon (2) - zwei Metaboliten aus *Penicillium Herquei* - folgende Resultate erzielt:

- Die in *Penicillium Herquei* immer als Diastereomeregemische anfallenden Metaboliten 1 und 2 wurden in der vorliegenden Arbeit erstmals vollständig getrennt und zwar in Form ihrer Monosilylätherderivate.
- Die Röntgenstrukturanalyse von racemischem Isoherqueinon-trimethylsilyläther (39) gab Aufschluss über die bis anhin nicht gesicherte relative Konfiguration der beiden asymmetrischen Zentren C-11 und C-16 von Isoherqueinon (2).
- Durch Verfüttern von $[2-^{14}\text{C}]$ -Natriumacetat an *P. Herquei* erhielt man radioaktiv markiertes Herqueinon und Isoherqueinon, deren Silyläther getrennt und reduktiv zu (+)- bzw. (-)-Desoxyherqueinon 10b gespalten werden konnten. Durch Einbau dieser Produkte in *P. Herquei* wurde gezeigt, dass (+)-Desoxyherqueinon der direkte Vorläufer von Herqueinon und (-)-Desoxyherqueinon jener von Isoherqueinon ist.
- Der Einbau von $[2-^{13}\text{C}]$ -Mevalolacton 55c in *P. Herquei* führte zu stereospezifisch markierten Endprodukten 1 und 2. Mit Hilfe von NMR-Experimenten gelang der Nachweis, dass sich die ^{13}C -Anreicherungen zu über 90% jeweils in der Si-Methylgruppe am C-17 von Herqueinon und Isoherqueinon befinden.
- Das Verfüttern von (3R,5S)- $[5-^3\text{H}, ^2\text{H}]$ -Mevalolacton 55e an *P. Herquei* lieferte die Metaboliten 1 und 2 mit je einer chiralen Methylgruppe am Zentrum C-16. Kuhn-Roth-Abbau und anschließende Acetatanalysen ergaben für Herqueinon die S- und für Isoherqueinon die R-Konfiguration am jeweiligen Zentrum C-15. Zusammen mit dem Ergebnis der ^{13}C -Markierungsversuche konnten aus diesem Resultat Rückschlüsse auf den

stereospezifischen Verlauf der Alkylierung des Polyketidkerns 26 mit der noch fehlenden Isopentaneinheit gezogen werden. Die wahrscheinlichste unter den verbleibenden Varianten impliziert das intermediäre Auftreten der Zwischenstufe 4 (vgl. Schema unten), welche nach einem anti-Mechanismus zu den Endprodukten cyclisieren kann. Die Entstehung dieser Zwischenstufe ist das Ergebnis einer formalen, anti-verlaufenden S_N' -Substitution am Alkylierungsmittel 76b. Diese Substitution kann mechanistisch sowohl durch eine direkte C-Alkylierung als auch durch O-Alkylierung gefolgt von einer Claisenumlagerung gedeutet werden.

- Die erhaltenen Resultate erlauben zudem das Aufstellen einer plausiblen mechanistischen Hypothese zur Deutung des partiellen Identitätsverlusts, welcher in der vorliegenden Arbeit - wie auch in vielen früheren Fällen - für das C-2 von Mevalolacton bei der biologischen Umwandlung des letzteren in aliphatische und cyclische Terpene nachgewiesen worden ist.



SUMMARY

Within the field of investigations about the stereochemical course of S_N' -reactions in biological systems some aspects of the biosynthesis of herqueinone (1) and isoherqueinone (2) - two metabolites from *Penicillium herquei* - were studied and the following results were obtained:

- The two diastereomeric metabolites 1 and 2 which co-occured as an so far inseparable mixture in *P. herquei* have been separated for the first time after conversion into their monosilylethers.
- The X-ray analysis of racemic isoherqueinone trimethylsilyl-ether (39) gave information about the so far unproved relative configuration of the two centers C-11 and C-16 of isoherqueinone (2).
- Feeding of $[2-^{14}C]$ -sodium acetate to *P. herquei* gave labelled herqueinone and isoherqueinone, the silylethers of which could be separated and cleaved by reduction with zinc in acetic acid to yield (+)- and (-)-deoxyherqueinone (10b). The incorporation of these products in *P. herquei* showed that (+)-deoxyherqueinone acts as a direct precursor of herqueinone whereas (-)-deoxyherqueinone is the precursor of isoherqueinone.
- Feeding experiments with $[2-^{13}C]$ -mevalonolactone, 55c, led to stereospecifically labelled products 1 and 2, the ^{13}C -nmr spectra of which showed that the Si-methyl group at C-17 of both metabolites was enriched to an extent of over 90%.
- Incorporation of (3R,5S)- $[5-^3H,^2H]$ -mevalonolactone, 55e, in *P. herquei* gave 1 and 2, each having a chiral methyl group at C-16. Kuhn-Roth degradation followed by acetate analysis demonstrated that the critical methyl group has the S-configuration in herqueinone and the R-configuration in isoherqueinone. From these results, together with the outcome

of the ^{13}C -labelling experiments, it is possible to draw conclusions about the stereospecific course of the alkylation of the polyketide nucleus with the dimethylallylpyrophosphate 76b. Several of the theoretically possible mechanisms can then be eliminated. The most probable among the remaining possibilities implies the participation of the intermediate 4 (see scheme), which can cyclise by an anti mechanism to the endproducts 1 and 2. The formation of this intermediate is the result of a formal anti S_{N}' -substitution of the alkylating reagent 76b. This substitution may be mechanistically explained by a direct C-alkylation or by an O-alkylation followed by a Claisen rearrangement.

- The results obtained in the present work have led to the development of a mechanistically plausible hypothesis to explain the partial identity loss for C-2 of mevalonolactone on its way to aliphatic and cyclic terpenes.

Scheme

