

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. KALVODA, *Helv.* **51**, 267 (1968).
[2] J. J. BROWN, R. H. LENHARD & S. BERNSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 2183 (1964).
[3] R. TSCHESCHE, V. KNITTEL & G. SNATZKE, *Chem. Ber.* **98**, 1974 (1965).
[4] a) A. J. BIRCH & K. A. M. WALKER, *J. chem. Soc.* **1966** C, 1894; b) C. DJERASSI & J. GUTZWILLER, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 4537 (1966).
[5] W. VOELTER & C. DJERASSI, *Chem. Ber.* **101**, 58 (1968).
[6] E. SHAPIRO, T. LEGATT, R. WEBER, M. STEINBERG & E. P. OLIVETO, *Chemistry & Ind.* **1962**, 300.
[7] H. L. DRYDEN, G. M. WEBBER & J. J. WIECZOREK, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 742 (1964).
[8] P. WIELAND & G. ANNER, *Helv.* **50**, 289 (1967).

195. Synthese des ($\pm$)-Verrucarinsäurelactons

Verrucarine und Roridine, 16. Mitteilung [1]

von **R. Achini**, **U. Meyer** und **Ch. Tamm**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(5. IX. 68)

Summary. The synthesis of ($\pm$)-verrucarinolactone (*threo*- α -hydroxy- β -methyl- δ -valerolactone) is described.

Die Verrucarinsäure, ein Baustein des Antibioticums Verrucarinsäure A [2], besitzt die Konstitution der 2(*S*)-3(*R*)-2,5-Dihydroxy-3-methyl-valeriansäure (**11**) [3]. Als natürliches Isomeres der Mevalonsäure verdient sie aus biogenetischen Gründen ein besonderes Interesse. Die Verrucarinsäure bildet sich bei der Hydrolyse des Verrucarins A, ist aber nicht als solche isolierbar, da sie als δ -Hydroxycarbonsäure sofort in das Lacton **12** übergeht.

Im folgenden berichten wir über eine Synthese des ($\pm$)-Verrucarinsäurelactons (*threo*- α -Hydroxy- β -methyl- δ -valerolacton) (**12**). Wegen der Empfindlichkeit und der guten Wasserlöslichkeit der Zwischenprodukte gestalteten sich diese Untersuchungen schwieriger als erwartet.

Wir versuchten zunächst eine Teilsynthese des Verrucarinsäurelactons (**12**) ausgehend vom bekannten Anhydro-mevalolacton (3-Methyl- Δ^2 -penten-5-olid) (**2**) zu realisieren. **2** lässt sich nach CORNFORTH *et al.* [4] aus Mevalolacton (**1**) durch H_2O -Abspaltung mit $KHSO_4$ ohne Schwierigkeiten bereiten. Epoxydation mit H_2O_2 und NaOH führte zum Epoxy lacton **3**. Im IR.-Spektrum (CS_2) von **3** waren keine HO-Schwingungen sichtbar; die Carbonyl-Bande erschien bei $1755\text{--}1735\text{ cm}^{-1}$. Es traten keine C=C-Doppelbindungs-Banden auf. Im NMR.-Spektrum erschienen die Protonen der tertiären Methylgruppe als Singulett bei 1,55 ppm, das Proton an C-2 als Singulett bei 3,41 ppm und die Methylenprotonen an C-4 und C-5 als komplexe Signale bei 2,1–2,4, bzw. bei 4,0–4,7 ppm. Als Nebenprodukt bildete sich das Dihydroxylacton **5**. Im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) von **5** waren neben der Carbonyl-Bande bei $1750\text{--}1730\text{ cm}^{-1}$ die starken Absorptionen der freien und assoziierten HO-Gruppen bei 3660 und bei $3600\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ vorhanden. Die beiden Hydroxylprotonen erschienen im NMR.-Spektrum als verbreitertes Singulett bei 3,57 ppm, die Methylprotonen als Singulett bei 1,31 ppm und die

Methylenprotonen an C-4 als angenähertes Triplett¹⁾ bei 2,18 ppm ($J = \text{ca. } 6 \text{ Hz}$). Die Signale der Protonen an C-2 und C-5 traten bei praktisch gleichem Feld auf, nämlich bei ca. 4,4 ppm (angenähertes Triplett¹⁾ mit $J = \text{ca. } 6 \text{ Hz}$ und Singulett, Integration: 3 H). Während das Epoxid **3** durch Chromatographie an SiO_2 rein erhalten wurde, zersetzte sich das Diol **5** merkwürdigerweise sehr rasch, obwohl es sich sowohl durch saure als auch alkalische Hydrolyse aus dem Epoxid **3** gewinnen liess. Es war beabsichtigt, den Oxiranring in **3** mit HBr zu öffnen und im gebildeten Bromhydrin das Halogenatom mit Zn zu entfernen, um damit direkt zum Verrucarinolacton (**12**) gelangen zu können. Die Behandlung des Epoxids **3** mit 48-proz. HBr ergab nach Chromatographie an SiO_2 und Destillation ein Produkt, das nach den IR.- und NMR.-Spektren nicht ganz rein war und keine Hydroxylgruppe mehr enthielt. Sehr wahrscheinlich ist das Dibromlacton **6** entstanden. Im NMR.-Spektrum erschienen die Methylprotonen als Singulett bei 2,18 ppm, die Methylenprotonen an C-4 als Triplett¹⁾ bei 2,63 ppm ($J = 6 \text{ Hz}$) und die Protonen an C-2 und C-5 als Singulett bzw. Triplett¹⁾ ($J = 6 \text{ Hz}$) bei gleichem Feld, nämlich bei 4,44 ppm (Integration: 3 H). Bei kleineren HBr-Konzentrationen entstand immer das Diol **5**. – Versuche, Anhydromevalolacton (**2**) mit Diboran und H_2O_2 direkt zum Verrucarinolacton umzusetzen, führten zu Gemischen, die aber kein **12** enthielten²⁾.

Wesentlich positiver verliefen die folgenden Reaktionen. Als Edukt diente β -Methyl- δ -valerolacton (**4**), das durch katalytische Hydrierung von Anhydromevalolacton (**2**) in bekannter Weise gewonnen wurde [5]. Da bekanntlich γ -Lactone durch Br_2 und katalytische Mengen von PBr_3 zu α, γ -Dibromcarbonsäuren umgesetzt werden, die beim Erhitzen im Vakuum durch Dehydrohalogenierung in α -Brom- γ -lactone übergehen [6], wurde das Lacton **4** mit Br_2 und PBr_3 behandelt, hierauf 75 Min. auf 170° bei 12 Torr erhitzt und das Produkt mehrmals destilliert. Nach dem Dünnschichtchromatogramm war das Enddestillat nicht ganz rein; doch hatte sich nach dem IR.-Spektrum die intermediäre Dibromcarbonsäure **7** eindeutig in das Monobromlacton **8** umgewandelt³⁾. Behandlung des Bromlactons **8** mit Alkali ergab kein Verrucarinolacton (**12**). Daher wurde **8** mit Natriumacetat und Eisessig in das α -Acetoxylacton **9** übergeführt. Nach Umesterung mit Methanol wurde ein Kristallisat erhalten, das

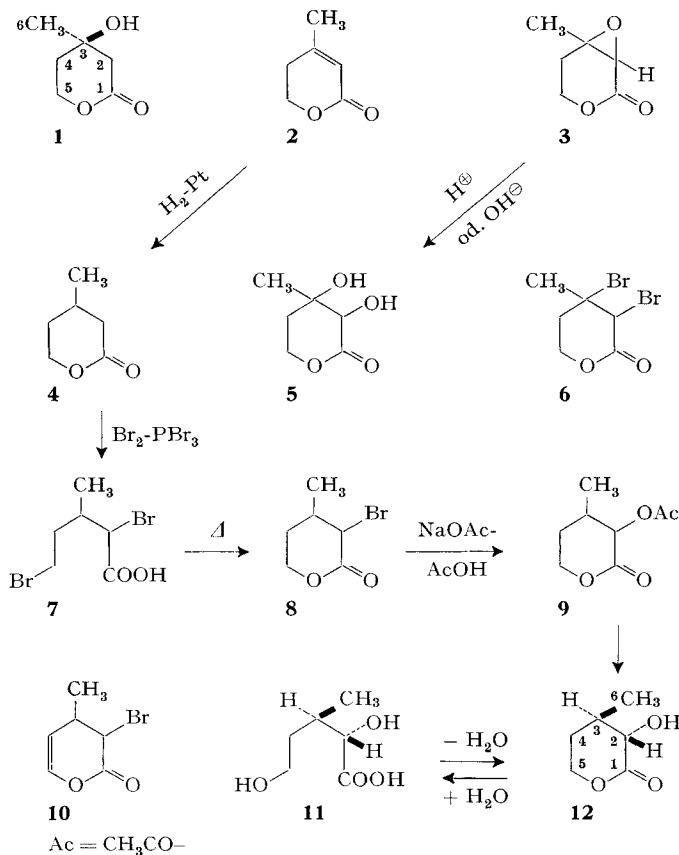
¹⁾ Dass die Methylenprotonen an C-5 in solchen Ringsystemen als Triplett erscheinen können, wurde schon beim (–)-Verrucarinolacton [3] beobachtet. Allerdings ist das entsprechende Signal des synthetischen ($\pm$)-Verrucarinolactons im unten publizierten Spektrum (Fig. 1) besser aufgelöst.

²⁾ Die Hydroborierung eines Amids der Anhydromevalonsäure hätte vielleicht zum Ziel geführt, doch ergab die Elimination von H_2O im Benzhydrylamid der Mevalonsäure ein Isomerengemisch, das bisher nicht getrennt werden konnte. Infolgedessen stand das benötigte Ausgangsmaterial nicht zur Verfügung.

³⁾ Im IR.-Spektrum von **8** waren die C=O-Schwingungen der rohen Säure **7** bei 1715 cm^{-1} zu einem Dublett nach 1740 und 1785 cm^{-1} verschoben und die HO-Banden in der Region von $3500\text{--}3000 \text{ cm}^{-1}$ verschwunden. Möglicherweise ist das Carbonyldublett durch das Vorliegen eines Gemisches der beiden isomeren α -Bromlactone mit axialem bzw. äquatorialem Bromatom bedingt, wobei die Schwingung bei 1785 cm^{-1} dem Lacton mit äquatorialem Bromatom zuzuordnen wäre [7]. Die Bande bei 1785 cm^{-1} könnte auch von einer Enollacton-Gruppierung herrühren. Bei der Bromierung von **4** könnte das ungesättigte Monobromlacton **10** als Nebenprodukt entstehen, indem die 5-Hydroxygruppe zum Aldehyd oxydiert und via Enolform lactonisiert wird. Dafür sprechen die im IR.-Spektrum auftretenden schwachen C=C-Banden bei 1630 und 1640 cm^{-1} .

nach der gas-chromatographischen Bestimmung etwa 63% ($\pm$)-Verrucarinolacton (**12**) enthielt. Die Verunreinigung dürfte hauptsächlich aus dem diastereoisomeren Racemat bestehen (s. unten). Das NMR.-Spektrum des rohen krist. ($\pm$)-Verrucarinolactons stimmte in den Grundzügen mit demjenigen eines reinen Präparates (s. unten) überein. Die Reinheit des Endproduktes und die Ausbeuten der obigen Reaktionen liessen aber sehr zu wünschen übrig.

Formelschema 1

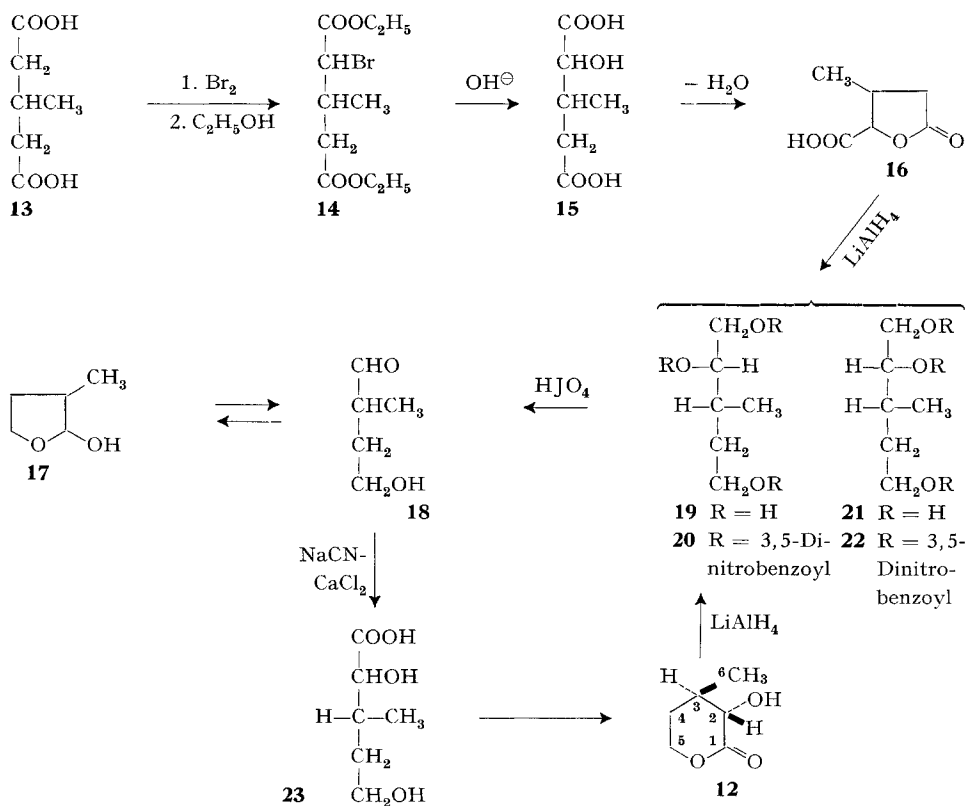


Den besten Zugang zum Verrucarinolacton (**12**) vermittelte eine Cyanhydrinsynthese mit 2-Methyl-4-hydroxy-butan-1-al (**18**). Nach NATTA & PINO [8] ist **18** durch Hydroformylierung von Crotylalkohol mit $[\text{Co}(\text{CO})_4]_2$ als Katalysator herstellbar. Die Ausbeuten betragen aber nur 15–20% und die Abtrennung des Aldehyds **18** von den zahlreichen übrigen Produkten ist sehr schwierig⁴⁾. Versuche von Glycidester-Kondensationen nach DARZENS mit 3-Ketobutylacetat und Monochlor- bzw. Dichlor-essigsäure-äthylester verliefen ebenfalls unbefriedigend. Die Herstellung des Schlüsselprodukts **18** unserer Synthese gelang schliesslich ausgehend von β -Methyl- γ -carboxy-

⁴⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. P. PINO, Pisa, bestens für die Mitteilung der genauen Reaktionsbedingungen.

γ -butyrolacton (**16**), das nach INGOLD [9] aus β -Methylglutarsäure (**13**) über die Stufen **14** und **15** bereitet wurde⁵⁾. **16** lieferte bei der Reduktion mit LiAlH_4 in siedendem Tetrahydrofuran-Äther-(1:1) nach 3 Tagen 1,2,5-Trihydroxy-3-methyl-pentan. Das Präparat besteht aus dem Gemisch der Isomeren **19** und **21**. Versuche, in der Lacton-carbonsäure **16** die γ -Lactongruppierung mit Hilfe von diversen komplexen Metallhydriden selektiv zu reduzieren, um dadurch direkt zur Verrucarinsäure (**11**) bzw. ihrem Lacton **12** gelangen zu können, hatten fehlgeschlagen^{6) 7)}.

Formelschema 2



⁵⁾ Die Verbindungen **14** und **15** sind Isomerengemische. Durch mehrfache Chromatographie an SiO_2 konnte das Gemisch **14** getrennt werden. Für die Synthese waren aber die Isomerengemische verwendbar, da in einer späteren Reaktion ein chirales C-Atom wieder entfernt wird.

⁶⁾ Wurde die LiAlH_4 -Reduktion von **16** unter milderen Bedingungen, in siedendem Äther während 2,5 Tagen vorgenommen, so war in den Dünnschichtchromatogrammen des Rohprodukts neben dem Triolgemisch ein Fleck sichtbar, der eine für Lactone charakteristische Farbreaktion gab (vgl. Exper. Teil) und gleich wie Verrucarinsäure (**12**) lief. Die Isolierung des entsprechenden Stoffes gelang aber nicht.

⁷⁾ Ebensovienig erfolgreich verliefen die Versuche einer selektiven Reduktion des *t*-Butylesters und des Amids des Carboxylactons **16**. Mit LiBH_4 wurde der Butylester rascher reduziert als die γ -Lactongruppe. Die Reduktion des Amids mit LiBH_4 , $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ und LiAlH_4 lieferte schwer trennbare Stoffgemische.

Das Gemisch der beiden Triole **19** und **21** wurde mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in Pyridin behandelt. Nach Chromatographie und fraktionierter Kristallisation resultierte ein Tris-3,5-dinitrobenzoylderivat vom Smp. 159–161°, das im Dünnschichtchromatogramm einen einzigen Fleck zeigte mit dem gleichen Rf-Wert wie das Tris-3,5-dinitrobenzoylderivat vom Smp. 191–194° des Triols **19**, das GUTZWILLER & TAMM [3] aus natürlichem (–)-Verrucarinsäurelacton (**12**) bereitet hatten. Auch die spektralen Eigenschaften der beiden Präparate waren identisch. Der Unterschied in den Schmelzpunkten ist verständlich, da in einem Fall ein Racemat, im anderen eine optisch reine Form vorliegt. Die Identität der beiden 3,5-Dinitrobenzoate ist ein weiterer Beweis für die Struktur des Verrucarinolactons. Offenbar ist der aus dem Triol **19** bereitete Ester leichter isolierbar als derjenige des isomeren Triols **21**. Das Triolgemisch wurde nun mit HJO_4 behandelt. Das erwünschte 2-Methyl-4-hydroxy-butan-1-al (**18**) wurde erst nach vielen Vorversuchen in befriedigenden Ausbeuten, aber nie ganz rein erhalten⁸⁾. Das isolierte Produkt war sehr empfindlich und leicht flüchtig. Es besass reduzierende Eigenschaften. Im IR.-Spektrum einer frisch bereiteten Probe in Methylenchloridlösung war die Carbonylbande bei 1725 cm^{-1} nur schwach sichtbar; dafür traten breite und intensive Banden im Gebiet von $1145\text{--}980\text{ cm}^{-1}$ auf. Wurde das Präparat als Film aufgenommen, so traten die gleichen Schwingungen auf, wobei die HO-Gruppen stark assoziiert waren. Der γ -Hydroxyaldehyd **18** steht daher im Gleichgewicht mit den cyclischen Halbacetalformen **17**. Nach dem NMR.-Spektrum beträgt das Verhältnis von **18** zu **17** in Deuteriochloroform 1:9. Das Aldehydproton gab ein schwaches Signal bei 9,62 ppm. In der Halbacetalform erscheint dieses Proton bei 5,0 ppm. – Der Hydroxyaldehyd **18** wurde nun mit $\text{NaCN}\cdot\text{CaCl}_2$ nach der HUDSON-Methode (cf. [11])⁹⁾ umgesetzt, die wässrige Reaktionslösung nach Sättigung mit NaCl mit Methylenchlorid extrahiert und der eingedampfte Extrakt im Molekularkolben bei 12 Torr destilliert¹⁰⁾. Das resultierende farblose Öl zeigte im Dünnschichtchromatogramm einen Hauptfleck, der wie Verrucarinolacton (**12**) lief. Auch die in den Gas-Chromatogrammen erscheinende Hauptspitze des Destillats entsprach dem Verrucarinolacton. Das Verhältnis dieser Spitze zu einem kleinen Pik variierte in den verschiedenen Versuchen von 5:1 bis 3:1. Nachdem in einem Versuch das Destillat spontan kristallisiert war, liessen sich auch diejenigen anderer Ansätze leicht kristallisieren. Auch Impfen mit natürlichem Verrucarinolacton führte zur Kristallisation der synthetischen Produkte. Nach Umkristallisieren wurde ($\pm$)-Verrucarinolacton in farblosen Nadeln vom Smp. 71–72,5° erhalten. Das synthetische Präparat war nach den Rf-Werten der Dünnschichtchromatogramme, dem NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 1) und IR.-Spektrum (vgl. Fig. 2) mit natürlichem (–)-Verrucarinolacton identisch. Die Ausbeuten an reinen Kristallen betrugen, bezogen auf den Hydroxyaldehyd **18**, 2 bis 15%. Beim Nebenprodukt, das nicht isoliert werden konnte, dürfte es sich um das zu

⁸⁾ Z. B. ergab die HJO_4 -Spaltung des analogen unverzweigten Triols, des 1,2,5-Trihydroxypentans, lediglich 34% 4-Hydroxybutanal [10]. Die Autoren beschreiben das Produkt als sehr wasserlösliches, schwer zu isolierendes, bei gewöhnlicher Temperatur sehr instabiles und wahrscheinlich in der Halbacetalform vorliegendes Öl, das sie nie rein erhalten konnten.

⁹⁾ Diese Versuchsanordnung bietet den Vorteil, dass das Cyanhydrin durch das gebildete $\text{Ca}(\text{OH})_2$ bei Raumtemp. direkt hydrolysiert wird, womit die Hydrolyse mit konz. Mineralsäure umgangen werden kann.

¹⁰⁾ Die Trennung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie gelang wegen der Empfindlichkeit der Stoffe nicht.

12 isomere Racemat mit *erythro*-Konfiguration handeln. In der Cyanhydrinsynthese hat sich offenbar hauptsächlich das isomere Lacton mit der *threo*-Konfiguration, wie sie im Verrucarinolacton vorliegt, gebildet.

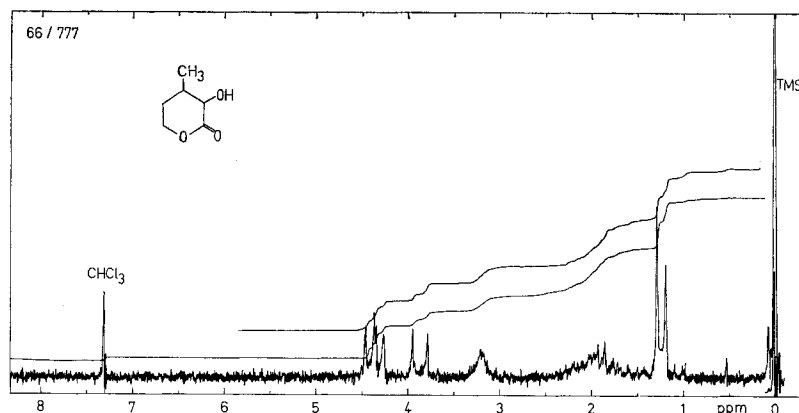


Fig. 1. NMR.-Spektrum vom synthetischen ($\pm$)-Verrucarinolacton (**12**) in Deuteriochloroform¹¹⁾

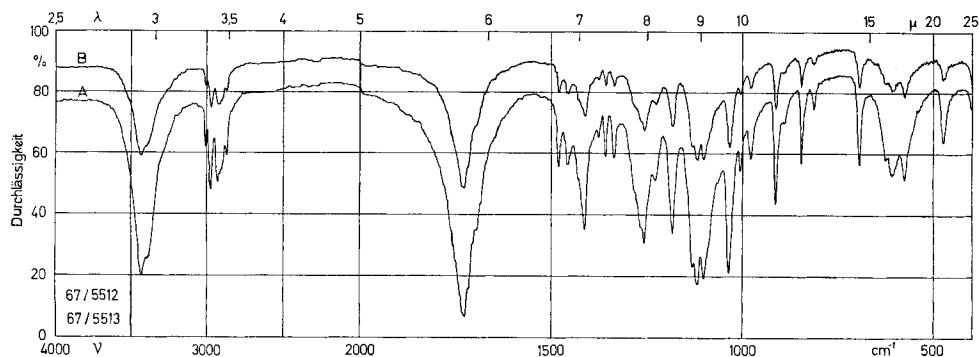


Fig. 2. IR.-Spektrum vom natürlichen (A) und synthetischen ($\pm$)- (B) -Verrucarinolacton (**12**) in KBr¹²⁾

Wir danken dem «SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG» (Projekte Nr. 2627 und 3524) und der SANDOZ AG., Basel, für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden, wenn nicht anders vermerkt, mit einem BECKMAN-IR.-Spektrophotometer, Modell IR 8, und die NMR.-Spektren mit einem VARIAN-Spektrometer A-60 im Spektrallaboratorium des Instituts (K. AEGERTER) aufgenommen. Die Verbrennungsanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (E. THOMMEN) und der SANDOZ AG. (Dr.

¹¹⁾ Aufgenommen mit einem VARIAN-Spektrometer A-60 (60 MHz) im Spektrallaboratorium unseres Instituts (K. AEGERTER). Chemische Verschiebungen in δ -Werten für Tetramethylsilan = 0.

¹²⁾ Aufgenommen mit einem PERKIN-ELMER-Gitterspektrophotometer, Modell 125, im Spektrallaboratorium unseres Instituts (K. AEGERTER).

W. SCHÖNIGER). – Zur Säulenchromatographie nach der Methodik von DUNCAN [12] diente Kieselgel MERCK der Korngrösse 0,05–0,2 mm. Für die Dünnschichtchromatographie (DC.) [13] wurden Kieselgel G als Adsorbens und, wenn nicht anders vermerkt, Chloroform mit 0,5–20% Methanol (bei Säuren mit Zusatz von 0,5–5% Ameisensäure) als Fließmittel verwendet. Die Flecke wurden durch J_2 -Dämpfe, Lactone mit dem Hydroxamsäure-Eisenchlorid-Sprühreagens (rote Färbung) [14] sichtbar gemacht. Für die Gas-Chromatographie (GC.) dienten ein Aerograph-Hy-Fi-Gas-Chromatograph, Modell 600-B, und die jeweils angegebene Säule.

Abkürzungen für Lösungsmittel (LM): Ae = Äther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Est = Essigsäure-äthylester, Pe = Petroläther, iPr = Isopropanol, Py = Pyridin.

2. *Epoxydation von Anhydromevalolacton (2)*. ($\pm$)-Mevalolacton (**1**) wurde mit $KHSO_4$ nach CORNFORTH *et al.* [4] in Δ^2 -Anhydromevalolacton (**2**) übergeführt. Zu einer Lösung von 612 mg Δ^2 -Anhydromevalolacton in 40 ml Dioxan wurden bei 22° unter energischem Rühren innert 15 Min. gleichzeitig aus 2 Tropftrichtern 20 ml 30-proz. H_2O_2 und 60 ml 4-proz. NaOH getropft. Das Gemisch wurde unter Rühren 2 Tage stehengelassen, anschliessend mit 40 ml Wasser versetzt und mit konz. HCl auf pH 6 gestellt. Durch Extraktion mit CH_2Cl_2 im KUTSCHER-STEUDEL-Apparat erhielt man nach 1 Tag 522 mg Gemisch des Epoxids **3** und des Diols **5**, nach weiteren 2 Tagen 45 mg reines Diol **5**. 318 mg des Gemisches wurden an 100 g SiO_2 chromatographiert (30-ml-Fractionen). Mit Est wurden 170 mg reines Epoxid **3** als klares, farbloses Öl eluiert. Für die Spektren und zur Analyse wurde eine Probe bei 40–50° Badtemp. und 0,03 Torr destilliert. IR.-Spektrum (CS_2): u. a. Banden bei 1755–1735, 1285 und 1235 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) vgl. Theoret. Teil.

$C_8H_8O_3$ (128,1) Ber. C 56,24 H 6,29% Gef. C 55,75 H 6,57%

3. *Reaktion des Epoxyllactons 3 mit H_2SO_4* . Eine Lösung von 41 mg reinem Epoxid **3** in 0,5 ml Me wurde 4 Std. mit 1 ml 0,1N H_2SO_4 bei 80° behandelt. Nach der Extraktion mit CH_2Cl_2 im KUTSCHER-STEUDEL-Apparat und Destillation bei 50° und 0,03 Torr resultierten 27 mg Diol **5** (verunreinigt).

4. *Reaktion des Epoxyllactons 3 mit NaOH*. 3-stdg. Behandlung von 39 mg reinem Epoxid **3** mit 1 ml 0,1N NaOH bei 50° führte nach der Extraktion und Destillation (siehe bei 3.) zu 25 mg DC.-reinem Diol **5**. Das Diol **5** war ein klares, farbloses, stark hygroskopisches Öl vom Sdp. 40–50°/0,03 Torr und konnte für die Analyse nicht getrocknet werden. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3660, 3600–3300, 1750–1730, 1210, 1125 und 1050 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) vgl. Theoret. Teil.

5. *Reaktion des Epoxyllactons 3 mit HBr*. 133 mg Epoxyllacton **3** wurden mit 1 ml CH_3OH und 1,5 ml 48-proz. HBr 6 Std. bei 70° stehengelassen. Nach Extraktion im KUTSCHER-STEUDEL-Apparat mit CH_2Cl_2 und Destillation des Extrakts bei 50°/0,02 Torr resultierten 110 mg Öl, das an 30 g Kieselgel mit Est als Eluiermittel (10-ml-Fractionen) chromatographiert wurde. Aus den Fractionen 6 und 7 resultierten 66 mg Material, das nach der Destillation bei 50°/0,03 Torr 61,5 mg Dibromlacton **6** (?) als klares, farbloses, gemäss IR.- und NMR.-Spektrum aber nicht ganz reines Öl ergaben. IR.-Spektrum (CS_2): u. a. Banden bei 1785 (schwach), 1750–1740, 1280, 1155 und 1090 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) vgl. Theoret. Teil.

6. *β -Methyl- δ -valerolacton (4)*. ($\pm$)-Mevalolacton (**1**) wurde mit $KHSO_4$ nach CORNFORTH *et al.* [4] in Δ^2 -Anhydromevalolacton (**2**) übergeführt. Im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) waren keine HO-Banden mehr sichtbar. Eine Lösung von 3,8 g ($\pm$)-Anhydromevalolacton in 100 ml CH_3OH wurde mit 200 mg $PtO_2 \cdot H_2O$ im PARR-Apparat bei 3 atü H_2 hydriert (vgl. [5]). Nach 1 Std. wurde der unter 1 atü gefallene Druck nochmals auf 2 atü erhöht. Nach total 2 Std. wurde vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Nach Aufnehmen in Chf, nochmaligem Filtrieren und Eindampfen wurde ein klares, jedoch leicht blau gefärbtes Öl erhalten. Destillation bei 98°/12 Torr lieferte 3,34 g farbloses, klares, praktisch DC.-reines Öl. Nach dem IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) wurde die C=C-Doppelbindung vollständig hydriert; C=O-Bande bei 1720–1740 cm^{-1} . Für die Analyse wurde eine Probe nach VITTIMBERGA & VITTIMBERGA [5] in das Benzhydrylamid übergeführt: das Rohprodukt kristallisierte aus Be-Pe; viermaliges Umkristallisieren lieferte reines β -Methyl- δ -hydroxy-valeryl-benzhydrylamid in farblosen, dicken Nadeln vom Smp. 96–99°. Zur Analyse wurde 14 Std. bei 70° und 0,02 Torr getrocknet.

$C_{19}H_{23}NO_2$ (297,4) Ber. C 76,73 H 7,80% Gef. C 76,66 H 7,89%

7. α -Brom- β -methyl- δ -valerolacton (**8**). Eine Mischung von 3,34 g β -Methyl- δ -valerolacton (**4**) und 97 mg PBr_3 wurde bei 100–105° unter Rühren langsam mit 4,68 g trockenem Brom versetzt, so dass das Brom ständig absorbiert wurde. Gegen Ende der Reaktion wurde allmählich auf 140° erhitzt. Nachdem alles Brom zugefügt war, wurde noch 3 Std. auf 140° erhitzt. IR.-Spektrum (Film) dieses dunkelbraunen Rohprodukts: Banden u. a. bei 3500–3000, 2980, 1715, 1430–1412 und 1260 cm^{-1} . Das Rohprodukt wurde 75 Min. bei 170° und 12 Torr unter Rückfluss erwärmt, wobei Dehydrohalogenierung unter Lactonbildung eintrat. Anschliessende Destillation bei 90–130°/12 Torr gab 4,50 g hellgelbes Öl. Während der Destillation wurde etwas Zersetzung beobachtet. Nochmaliges Destillieren bei 78–80°/0,06 Torr lieferte 2,36 g schwach gelb gefärbtes Öl, das im DC. einen mit Lactonreagens sich rot färbenden Fleck nebst geringen Verunreinigungen zeigte, der wenig schneller lief als das Edukt. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals vorsichtig im Molekularkolben bei 68° Badtemp./0,03 Torr destilliert. Das Destillat zeigte im DC. immer noch geringe Verunreinigungen. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): starke Bande bei 1740, schwächere Bande bei 1785, schwache Banden bei 1640 und 1630 cm^{-1} (vgl. Theoret. Teil). Gemäss NMR.-Spektrum (CDCl_3) war die Substanz nicht rein.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2\text{Br}$ (193,1) Ber. Br 41,40% Gef. Br 44,52%

Von einer Probe, die an SiO_2 filtriert wurde, liessen sich weniger als 50% wieder eluieren; wahrscheinlich wurde das Lacton an SiO_2 zum grössten Teil zerstört.

8. ($\pm$)-Verrucarinolacton (**12**) aus α -Brom- β -methyl- δ -valerolacton (**8**). 554 mg **8** wurden mit 14 ml Eisessig und 394 mg Na-Acetat unter Rückfluss 24 Std. auf 140° erhitzt. Nach dem Verdünnen mit H_2O wurde fünfmal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit MgSO_4 und Eindampfen im Vakuum bei 20° wurde der Rückstand mehrmals mit An und Be abgedampft. Es verblieben 469 mg dunkelgelbes Öl, das im DC. viele Verunreinigungen zeigte. Die Chromatographie von 95 mg dieses Gemisches an 50 g SiO_2 (50-ml-Fractionen) ergab keine Trennung. Fractionen 2–11 (CH_2Cl_2) enthielten 22 mg Substanzgemisch, das im DC. einen mit Lactonreagens positiv reagierenden Fleck aufwies; IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): starke Banden u. a. bei 1725–1750 und 1225 cm^{-1} (Acetat-Bande). Fractionen 12–15 (CH_2Cl_2), 16–36 (CH_2Cl_2 mit 0,1–0,2% CH_3OH) und 37–40 (CH_2Cl_2 mit 2% CH_3OH und 0,2% Ameisensäure) enthielten keine Substanz. Fractionen 41–46 (CH_2Cl_2 mit 2% CH_3OH und 0,2% Ameisensäure) lieferten 49 mg sehr polares Material, das im DC. mit Lactonreagens negativ reagierte.

Der Rest des Rohprodukts (374 mg) wurde vorsichtig im Molekularkolben destilliert. Bei 45 bis 60° Badtemp./11 Torr destillierten 144 mg farbloses Öl, das nach DC. ein Gemisch von fünf Substanzen darstellte: zwei gaben mit dem Lactonreagens eine positive Reaktion. Weitere Destillation bei 60° lieferte 54 mg farbloses Öl, das nach DC. immer noch aus drei Substanzen bestand, wovon eine mit Lactonreagens positiv reagierte. Diese 54 mg wurden mit 5 ml abs. Me 5 Std. im Bombenrohr auf 140° erhitzt. Nach dem Eindampfen verblieben 40 mg farbloses Öl. Analoge Behandlung des Destillationsrückstands ergab 118 mg gelbes Öl. Beide Öle zeigten im DC. neben vielen Verunreinigungen Flecke, deren Rf-Wert mit demjenigen von Verrucarinolacton übereinstimmen und die mit Lactonreagens positiv reagierten. Die Öle wurden zusammen in 10 ml H_2O aufgenommen und zweimal mit Pe, zweimal mit Ae und einmal mit CHCl_3 -Alk-(4:1) ausgeschüttelt, wodurch der grösste Teil der Verunreinigungen entfernt wurde. Nach weiterem viermaligem Ausschütteln mit CHCl_3 -Alk-(4:1), Trocknen mit MgSO_4 und Eindampfen resultierten 13 mg beinahe DC.-reines Öl, das den Rf-Wert von Verrucarinolacton aufwies, positiv mit Lactonreagens reagierte und nach dem Impfen mit Kristallen von ($\pm$)-Verrucarinolacton (**12**) aus der 2. Synthese (s. unten) kristallisierte. Das IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) war praktisch identisch mit dem von (–)-Verrucarinolacton. Destillation im Molekularkolben bei 40° Badtemp./12 Torr ergab 7,3 mg farblose Nadeln. Im DC. waren zwei Flecke mit geringem Rf-Unterschied zu erkennen; der Hauptfleck lief wie (–)-Verrucarinolacton, beide Flecke reagierten positiv mit Lactonreagens. Im GC. (Kolonnen: Carbowax, Temp.: 170°, LM: CH_2Cl_2) erschienen 3 Pike. Der Hauptpik (ca. 63%) zeigte das gleiche Retentionsvolumen wie (–)-Verrucarinolacton (**12**), ein Nebenpik (ca. 30%), der nicht vollständig getrennt wurde, wies das gleiche Retentionsvolumen wie der entsprechende Pik des Nebenproduktes der Cyanhydrinsynthese auf (vgl. Theoret. Teil). Daneben war noch ein kleiner Pik (ca. 7%) mit geringerem Retentionsvolumen sichtbar.

9. α -Brom- β -methyl-glutarsäure-diäthylester (**14**) [9]. 50 g β -Methylglutarsäure (**13**) wurden langsam mit 100 g SOCl_2 versetzt und 4 Std., auf dem Dampfbad erwärmt. Dann wurden bei

51–52° innerhalb 7 Std. 57,5 g trockenes Brom zugefügt. Nach 3 Tagen Stehen bei 22° wurde das dunkelbraun gefärbte, ölige Rohprodukt innerhalb 30 Min. zu 60 ml abs. Alk getropft und das Gemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Verdünnen mit 60 ml H₂O wurde dreimal mit 200 ml Ae ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden dreimal mit 50 ml 2N Na₂CO₃ und zweimal mit 50 ml H₂O zur Entfernung saurer Nebenprodukte gewaschen. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum verblieben 80,8 g Neutralteil (dunkelbraunes Öl). Die Na₂CO₃-Auszüge wurden mit HCl auf pH 2 gebracht, mit Ae extrahiert, wie oben gewaschen und eingedampft. Es verblieben 10,1 g Säureteil (braunes Öl). Nach fünfmaliger Destillation des Neutralteils im Hochvakuum resultierten 43,3 g α -Brom- β -methyl-glutarsäure-diäthylester vom Sdp. 73–76°/0,007–0,01 Torr, die im GC. (Kolonne: SE-52, Temp.: 186°, LM: CH₂Cl₂) noch 2 sehr kleine Pike von Verunreinigungen zeigten. Aus einem analogen Vorversuch wurde ein im GC. einheitliches, im DC. jedoch 2 Flecke aufweisendes (vermutlich die 2 möglichen Racemate) Destillat vom Sdp. 73–74°/0,02 Torr gewonnen, das analysiert wurde. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): starke Bande bei 1730, schwache bei 1785 cm⁻¹. Weitere Banden u.a. bei 3000–2870, 1460, 1370, 1155, 1095 und 1025 cm⁻¹.

C₁₀H₁₇BrO₃ (281,2) Ber. C 42,72 H 6,09 Br 28,42% Gef. C 43,40 H 6,21 Br 28,07%

10. *β -Methyl- γ -carboxy- γ -butyrolacton (16)* [9]. 48,6 g α -Brom- β -methyl-glutarsäure-diäthylester (14) wurden mit einer Lösung von 41,3 g Na₂CO₃ in 390 ml H₂O 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Ansäuern mit konz. HCl wurde dreimal mit je gleichen Volumina Ae extrahiert. Die wässrige Phase wurde eingedampft und der Rückstand mit trockenem An extrahiert. Es resultierten 8,25 g Ae-Extrakt und 16,55 g An-Extrakt (gelb gefärbte, zähe Öle). Die Destillation ergab 2,435 g Öl vom Sdp. 150–161°/0,23 Torr und 6,038 g vom Sdp. 160–161°/0,23 Torr aus dem An-Extrakt, sowie 7,166 g vom Sdp. 130–134°/0,01 Torr aus dem Ae-Extrakt (klare, schwach gelbliche, zähe Flüssigkeiten). Im DC. ergaben alle 3 Destillate langgezogene, mit Lactonreagens sich rot färbende Flecke. IR.-Spektrum (Film): breite Bande bei 1730–1785 cm⁻¹, Ae-Extrakt und Vorlauf des An-Extraktes zusätzliche Schulter bei 1850 cm⁻¹. Weitere Bande u.a. bei 3660–2300, 1410, 1150, 1095 und 1050 cm⁻¹. Das von INGOLD [9] genannte Nebenprodukt des Ae-Extraktes, die Methylcyclopropanssäure, konnte im DC. nicht nachgewiesen werden.

Die weiteren Versuche wurden in erster Linie mit dem aus dem An-Extrakt stammenden Material durchgeführt.

11. *Gemisch der 1,2,5-Trihydroxy-3-methyl-pentane 19 und 21*. Eine Lösung von 6,03 g β -Methyl- γ -carboxy- γ -butyrolacton (16) (Destillat aus dem An-Extrakt) in ca. 100 ml abs. Tetrahydrofuran-Ae-(1:1) wurde langsam zu einer Lösung von 9,55 g LiAlH₄ in 500 ml abs. Tetrahydrofuran-Ae-(1:1) unter Rühren getropft. Nach 3 1/2-tägigem Erhitzen unter Rückfluss und Rühren wurden der LiAl-Komplex und das überschüssige LiAlH₄ durch vorsichtige Zugabe von 34,4 ml 2N NaOH unter Eiskühlung zersetzt. Nach 2 Std. Rühren bei 22° wurde vom weissen Niederschlag abgenutscht. Der Niederschlag wurde fünfmal mit Alk aufgeschlemmt, einige Min. unter Rückfluss gekocht und wieder abfiltriert. Die vereinigten Filtrate wurden stark eingeengt, unter Eiskühlung mit 20-proz. H₂SO₄ neutralisiert und eingedampft. Zur Entfernung von restlichem Wasser wurde der Rückstand mehrmals mit Be versetzt und wieder eingedampft. Der trockene Rückstand wurde 20 Min. mit 500 ml abs. Alk unter Rückfluss gekocht. Die von den anorganischen Rückständen abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Nach mehrmaligem Abdampfen des Rückstandes mit Be resultierten 5,42 g hellgelbes, dickes Öl, das gemäss DC. noch mit unpolaren Substanzen verunreinigt war. Die Destillation einer Probe im Kugelrohr bei 165–175° Blocktemp. /0,03Torr hatte keine sichtbare Reinigung zur Folge. Deshalb wurden 6,745 rohes Triol aus verschiedenen Ansätzen in 70 ml H₂O gelöst und sechsmal mit je 70 ml CHCl₃-Alk-(4:1) extrahiert; die Extrakte wurden je zweimal mit 70 ml H₂O gewaschen. Dann wurden die wässrige Phase und die Waschwässer einzeln eingedampft, die Rückstände in abs. Alk aufgenommen und filtriert. Nach Eindampfen der Filtrate im Vakuum verblieben 4,53 g DC.-reines, beinahe farbloses, dickes Öl aus der wässrigen Phase, 1,22 g beinahe DC.-reines und fast farbloses Öl aus dem 1. Waschwasser, 166 mg unreineres, farbloses Öl aus dem 2. Waschwasser und 562 mg stark verunreinigtes, dunkelgelbes Öl aus dem CHCl₃-Alk-Extrakt.

Das Triolgemisch konnte im DC. mit Jod und mit NaJO₄-Benzidin-Sprühreagens sichtbar gemacht werden. Es konnten keine getrennten Flecke von 2 Racematen festgestellt werden. Im IR.-Spektrum (Film) waren die C=O-Banden vollständig verschwunden; Banden u.a. bei 3600–3020,

2960–2880, 1380, 1210 und 1050 cm^{-1} . – Da das Triol schwer zu trocknen war, wurde nur das 3,5-Dinitrobenzoat analysiert (s. unten).

In analoger Weise wurden aus 7,16 g dest. γ -Lacton **16** (aus dem Ae-Extrakt) 5,35 g gelbes Rohprodukt erhalten, das jedoch noch eine zusätzliche Verunreinigung aufwies. 541 mg dieses Rohproduktes wurden an 290 g SiO_2 mit Est- CH_3OH -iPr-(70:15:15) nach DUNCAN chromatographiert. In den Fraktionen 1–50 wurden 18,5 ml und in den Fraktionen 51–120 17,8 ml genommen (Durchlaufgeschwindigkeit: 15 Min. pro Fraktion). Die Fraktionen 1–20 (7 mg) enthielten eine stark unpolare, gelbe Substanz, die im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) keine OH-Banden aufwies. Fraktionen 21–29 (3,6 mg) enthielten eine weitere unpolare Substanz. Fraktionen 30–40 (96,7 mg) enthielten zur Hauptsache eine Substanz, die etwas schneller als das Triolgemisch lief. Eine Probe davon wurde mit 2 ml 0,025M HJO_4 und 1 Tropfen konz. HNO_3 15 Sek. geschüttelt und dann mit 1 Tropfen AgNO_3 -Lsg. versetzt; es fiel kein Niederschlag aus (im Gegensatz zum Triol). Die Fraktionen 41–45 enthielten keine Substanz. In den Fraktionen 46–120 (zur Hauptsache in den Fraktionen 46–49) wurden 351 mg Triolgemisch **19** und **21**, das im DC. einheitlich erschien, eluiert.

12. *Tris-1,2,5-(3,5-dinitrobenzoyloxy)-3-methyl-pentan (20)*. Eine Lösung von 109 mg Triolgemisch **19** und **21** in 1 ml Py wurde mit einer Lösung von 738 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in Be versetzt und 2 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Hierauf wurde mit wenig CH_3OH verdünnt, filtriert, zweimal mit 2N HCl , einmal mit H_2O , zweimal mit 2N Na_2CO_3 und zweimal mit NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum verblieben 310 mg Öl. Nachextraktion der vereinigten Waschwässer mit CH_2Cl_2 lieferte noch weitere 193 mg Öl. Das Rohprodukt wurde an 25 g SiO_2 mit CH_2Cl_2 als Lösungsmittel chromatographiert (100-ml-Fraktionen). Die ersten 200 ml gaben 478 mg DC.-reines, leicht gelbes Öl, das aus An-Ae nach einigen Tagen kristallisierte. Nach viermaligem Umkristallisieren aus An-Ae resultierten farblose feine Nadeln vom Smp. 159–161°, die im DC. gleich liefen wie das entsprechende Derivat des Triols, das durch Reduktion von (–)-Verrucarinolacton (**12**) erhalten worden war [3]. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3100, 2880, 1725–1730, 1625, 1590, 1540, 1455 cm^{-1} . – Zur Analyse wurde 15 Std. bei 90° und 0,02 Torr getrocknet.

$\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{O}_{18}\text{N}_6$ (716,5) Ber. C 45,26 H 2,81% Gef. C 45,47 H 3,00%

13. *2-Methyl-4-hydroxy-butan-1-al (18)*. Eine Lösung von 323 mg der 1,2,5-Trihydroxy-3-methyl-pentane **19** und **21** in 6 ml H_2O wurde unter Rühren innerhalb 30 Min. portionenweise mit 604 mg H_5JO_6 versetzt. Nach 2 Std. wurde mit frisch hergestellter und filtrierter 5-proz. Bariumhydroxidlösung neutralisiert (pH = 6–7), mit NaCl gesättigt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zehnmal mit je gleichen Volumina CHCl_3 -Alk-(4:1) ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit MgSO_4 und Eindampfen im Vakuum bei 20° wurde der Rückstand mehrmals mit Be abgedampft. Es resultierten 231 mg leicht gelbes Öl, das im DC. nur eine sehr geringe Menge einer unpolaren Substanz zeigte. Die TOLLENS-Reaktion fiel positiv aus. Für das IR.- und NMR.-Spektrum und zur Analyse wurde eine Probe im Molekularkolben bei 50° Badtemp./12 Torr destilliert, wobei der Aldehyd **18** als farbloses, im DC. einheitlich erscheinendes Öl erhalten werden konnte.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ (102,13) Ber. C 58,80 H 9,87% Gef. C 60,36 H 9,77%

14. *(±)-Verrucarinolacton (threo- α -Hydroxy- β -methyl- δ -valerolacton) (12) aus 2-Methyl-4-hydroxy-butan-1-al (18)*. Ca. 900 mg **18** wurden 4 Tage mit 20 ml einer gekühlten, filtrierten Lösung von 2,070 g NaCN und 5,900 g CaCl_2 , 6 H_2O in 30 ml H_2O in einem verschlossenen Gefäß gerührt. Dann wurde die Lösung mit 2N HCl kongosauer gestellt, mit Na_2CO_3 auf pH ca. 6 neutralisiert, mit NaCl gesättigt und zehnmal mit einem gleichen Volumen CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit MgSO_4 und Eindampfen im Vakuum bei 20° verblieben 191 mg gelbes Öl. Die Destillation im Molekularkolben bei 40° Badtemp./12 Torr ergab 48,5 mg farbloses Öl, dessen IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) fast identisch mit demjenigen von natürlichem (–)-Verrucarinolacton (**12**) war. Nach Impfen mit Kristallen, die aus einem weitem Versuch erhalten worden waren, kristallisierte das Öl. Zweimaliges Umkristallisieren aus abs. Ae ergab 19 mg farblose Nadeln vom Smp. 71–72,5°. Misch-Smp. mit natürlichem Verrucarinolacton: 70–92°. Das IR.-Spektrum war identisch mit dem Spektrum von natürlichem Verrucarinolacton. Im NMR.-Spektrum war nur ein einziges Racemat sichtbar (vgl. Theoret. Teil), im GC. (Kolonnen: Carbowax, Temp.: 167°, LM: Ae) und im DC. (Fließmittel: Ae) erschien die Substanz einheitlich und mit gleichem Retentionsvolumen bzw. Rf-Wert wie (–)-Verrucarinolacton. Zur Analyse wurden die Kristalle bei 40°/12 Torr sublimiert.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (131,1) Ber. C 55,4 H 7,8% Gef. C 55,5 H 7,7%

Weitere Destillation des rohen CH_2Cl_2 -Extraktes bei 40–60°/12 Torr lieferte noch 67 mg farbloses Öl, das nach Impfen weitere 67 mg rohes krist. ($\pm$)-Verrucarinolacton (**12**) lieferte. Die durch das Ausschütteln verbliebene wässrige Phase wurde noch 5 Tage im KUTSCHER-STEUDEL-Apparat mit CH_2Cl_2 extrahiert; nach Trocknen und Eindampfen im Vakuum resultierten 140 mg gelbes, trübes Öl, das aber nach DC. kein Lacton, sondern mehrere polare Substanzen enthielt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 15. Mitteilung: W. O. GODTFREDSSEN, JOHN FREDERICK GROVE & CH. TAMM, *Helv.* **50**, 1666 (1967).
- [2] E. HÄRRI, W. LOEFFLER, H. P. SIGG, H. STÄHELIN, CH. STOLL, CH. TAMM & D. WIESINGER, *Helv.* **45**, 839 (1962).
- [3] CH. TAMM & J. GUTZWILLER, *Helv.* **45**, 1726 (1962); J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 157 (1965).
- [4] J. W. CORNFORTH, R. H. CORNFORTH, G. POPJÁK & I. YOUHOTSKY GORE, *Biochem. J.* **69**, 146 (1958).
- [5] J. S. VITTIMBERGA & B. M. VITTIMBERGA, *J. org. Chemistry* **30**, 746 (1965).
- [6] Vgl. H. PLIENINGER, *Chem. Ber.* **83**, 265 (1950).
- [7] L. J. BELLAMY & R. L. WILLIAMS, *J. chem. Soc.* **1957**, 4294; R. N. JONES, D. A. RAMSAY, F. HERLING & K. DOBRINER, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2828 (1952).
- [8] G. NATTA & P. PINO, *Chim. e Ind.* **37**, 109 (1949); P. PINO, *Gazz. chim. ital.* **81**, 625 (1951).
- [9] C. K. INGOLD, *J. chem. Soc.* **121**, 2676 (1922).
- [10] R. PAUL & S. TSCHELTSCHOFF, *Bull. Soc. chim. France* **1948**, 197.
- [11] C. S. HUDSON, O. HARTLEY & C. B. PURVES, *J. Amer. chem. Soc.* **56**, 1248 (1934); T. REICHSTEIN & A. GRÜSSNER, *Helv.* **23**, 650 (1940); H. E. CARTER & L. F. NEY, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 312 (1941); C. S. HUDSON, *Adv. Carbohydrate Chemistry* **1**, 1 (1945).
- [12] G. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* **8**, 37 (1962).
- [13] Vgl. E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 2. Aufl. 1957; K. RANDERATH, «Dünnschichtchromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.
- [14] M. ABDEL-AKHER & F. SMITH, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5859 (1951).

196. Der oxydative Abbau von Roridin A, ein weiterer Beweis für die Art der Verknüpfung der Roridinsäure mit Verrucarol

Verrucarine und Roridine, 17. Mitteilung [1]

von **R. Achini** und **Ch. Tamm**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(5. IX. 68)

Summary. Epoxidation of di-O-acetyl-roridin A (**2**) gave the two mono-epoxides **3** (not pure) and **4** (main product) and the di-epoxide **5**. Subsequent treatment of **4** with ozone and NaBH_4 led to the esters **6** and **8**. They yielded the acetyl derivatives **7** and **9** respectively. Since the degradation products prove the sites of the ester linkages also in roridin A (**1**), the structure of this antibiotic is proved beyond any doubt.

Das Antibioticum Roridin A ist aus den beiden Bausteinen Verrucarol und Roridinsäure aufgebaut, die miteinander zu einem makrocyclischen Diester verknüpft sind [2]. Aus den NMR.-Spektren des Roridins A und dessen Di-O-acetylderivats sowie aus Dehydrierungsversuchen ging eindeutig hervor, dass die beiden freien Hydroxylgrup-