

## 199. Über die Verrucarine und Roridine

2. (vorläufige) Mitteilung<sup>1)</sup>

## Partialstruktur von Verrucarin A

von Ch. Tamm und J. Gutzwiller

(22. VI. 62)

Verrucarin A, eines der neuen cytostatisch hochwirksamen Antibiotica aus *Myrothecium*-Arten<sup>1)</sup>, besitzt auf Grund der Elementaranalysen, des thermoelektrisch bestimmten Mol.-Gew. und der Radioaktivität seines [<sup>14</sup>C]-Acetylderivats die Formel C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>9</sub><sup>1)</sup>, die wir nun wie folgt bestätigen und weiter auflösen können. Als weitere Eigenschaften<sup>2)</sup> von Verrucarin A sind zu nennen: UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 260 \text{ m}\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,25$  (Äthanol) (konjugiertes chromophores System); IR.-Spektrum (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und KBr): Schwingungen bei 2,82  $\mu$  (OH), 5,83–5,85  $\mu$  mit Inflexion bei 5,75–5,78  $\mu$  (C=O, konjugierte Estergruppen), 5,97  $\mu$  (schwach, C=C, trisubstituiert), 6,12  $\mu$  und 6,29  $\mu$  (C=C, konjugiert), ferner bei 9,24  $\mu$  (C–O–C, evtl. cyclischer Äther), 10,35–10,37  $\mu$  (?) und 12,20  $\mu$  (C=C, trisubstituiert); NMR.-Spektrum<sup>3)</sup> (CDCl<sub>3</sub>): Signale bei  $\tau = 9,13$ , Singlett (3 H), tertiäre CH<sub>3</sub>-Gruppe;  $\tau = 9,11$ , Dublett ( $J = 7 \text{ cps}$ ; 3 H), sekundäre CH<sub>3</sub>-Gruppe;  $\tau = 8,21$ , Singlett (3 H), das der Gruppierung  $-\text{C}=\underset{\text{C}}{\text{C}}-\text{CH}_3$  zugeordnet werden kann. Verrucarin A enthält



somit drei strukturell verschiedene C-Methylgruppen<sup>4)</sup>. Die ZEREWITINOFF-Bestimmung ergibt nur ein aktives H-Atom, nämlich das der Hydroxylgruppe (s. unten).

Verrucarin A lieferte mit Benzoylchlorid in Pyridin ein *Mono-O-benzoyl-Derivat* C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>: Smp. 217–221°;  $[\alpha]_D^{21} = +80^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) und mit Acetanhydrid in Pyridin ein *Mono-O-acetyl-Derivat* C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>10</sub>: Smp. 212–215°,  $[\alpha]_D^{23} = +132,5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>);  $\lambda_{max} = 260 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,41$ ; Äthanol). Das IR.-Spektrum des Acetylderivats zeigte neue Banden bei 5,75  $\mu$  (C=O, Acetyl) und 8,09  $\mu$  (C–O–C, Acetat), aber keine HO-Bande. Das NMR.-Spektrum<sup>3)</sup> (CDCl<sub>3</sub>) liess die den drei CH<sub>3</sub>-Gruppen entsprechenden Signale bei  $\tau = 9,12$ , Singlett (3 H);  $\tau = 8,92$ , Dublett ( $J = 7 \text{ cps}$ ; 3 H);  $\tau = 8,25$ , Singlett (3 H), sowie ein neues bei  $\tau = 7,82$ , Singlett (3 H) erkennen, das von der Acetylgruppe herrührt. Verrucarin A besitzt demnach nur *eine*, acylierbare Hydroxylgruppe. Damit im Einklang sind das thermoelektrisch bestimmte Mol.-

<sup>1)</sup> 1. Mitteilung: E. HÄRRI, W. LOEFFLER, H. P. SIGG, H. STÄHELIN, CH. STOLL, CH. TAMM & D. WIESINGER, *Helv.* 45, 839 (1962).

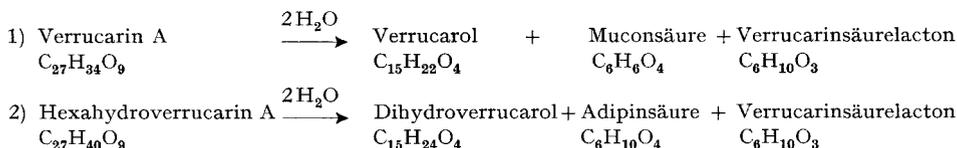
<sup>2)</sup> Die UV.-Spektren wurden aufgenommen mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Zweistrahlspektrophotometer, Modell 21 mit NaCl-Optik, und die NMR.-Spektren mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer (60 MHz) (Signale bzw. chemische Verschiebungen in  $\tau$ -Werten nach G. V. D. TIERS, *J. physical Chemistry* 62, 1151 (1958), mit Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (TMS) als internem Standard:  $\tau$  (in ppm) = 10,00–10<sup>6</sup> ( $H_{TMS}-H_{beob.}$ )/ $H_{TMS}$ , und Spin-Spin-Wechselwirkungen  $J$  bei Multipletts in cps angegeben. Vgl. auch G. SLOMP, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 673 (1962).

<sup>3)</sup> Seine eingehende Interpretation erfolgt später.

<sup>4)</sup> Bei der KUHN-ROTH-Bestimmung werden jedoch nur zwei erfasst, wohl wegen der äusserst geringen Löslichkeit des Verrucarins A in siedender Chromschwefelsäure.

Gew.<sup>5)</sup> von  $538 \pm 11$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (ber. 544,6) und die erwähnte Radioaktivität des [ $^{14}\text{C}$ ]-Acetylderivats<sup>1)</sup>. Katalytische Hydrierung von Verrucarin A mit Pt in Eisessig oder Pd-C in Äthanol ergab *Hexahydroverrucarin A* ( $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$ ) mit folgenden Eigenschaften: Smp. 113–115°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +24^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ); thermoelektrisch bestimmtes Mol.-Gew.<sup>5)</sup>:  $510 \pm 10$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (ber. 508,6); UV.-Spektrum: keine selektive Absorption; IR.-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und KBr): Banden bei  $2,82 \mu$  (OH),  $5,80 \mu$  (C=O, Ester) und  $9,20 \mu$  (C–O–C, evtl. cyclischer Äther). Die C=C-Schwingungen sind verschwunden. Dementsprechend fehlt im NMR.-Spektrum<sup>3)</sup> das Signal bei  $\tau = 8,21$ ; hingegen treten solche bei  $\tau = 9,21$ , Singlett (3 H) und bei  $\tau = 9,13$ , Dublett ( $J = 7$  cps; 6 H) auf, die einer tertiären und zwei sekundären Methylgruppen zuzuordnen sind. Hexahydroverrucarin A gab bei der Acetylierung erwartungsgemäss *Mono-O-acetyl-hexahydroverrucarin A* ( $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_{10}$ ): Smp. 155–158°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +20^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ); im IR.-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) weder HO- noch C=C-Banden, aber ein C=O-Dublett bei  $5,70 \mu$  (Acetyl) und bei  $5,80 \mu$  (Ester). Die Radioaktivität<sup>6)</sup> des mit [ $^{14}\text{C}$ ]-Acetanhydrid bereiteten Hexahydroacetylderivats ergab, für eine Monoacetylverbindung ausgewertet, das Mol.-Gew.  $592 \pm 12$  (ber. 550,6), was wieder die Formel  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_9$  für Verrucarin A stützt. – Dasselbe Hexahydroacetat liess sich auch durch katalytische Hydrierung von Mono-O-acetylverrucarin A herstellen. Verrucarin A und Hexahydroverrucarin A sind gegen  $\text{NaJO}_4$  beständig und nicht reduzierend.

Die alkalische Hydrolyse war sehr aufschlussreich. Bei der Behandlung von Verrucarin A mit 1N KOH in Methanol (3,5 Std. Rückfluss) bildeten sich nur drei Produkte; ein unbekannter Neutralstoff «Verrucarol», Muconsäure und ein noch unbekanntes Lacton «Verrucarinsäurelacton». Verrucarin A wird bereits unter sehr milden Bedingungen, z. B. mit 0,6N  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in wässrigem Methanol bei 22° nach 4 Std. vollständig gespalten. Ganz analog liess sich Hexahydroverrucarin A zu Dihydroverrucarol, Adipinsäure und Verrucarinsäurelacton hydrolysieren. Die Spaltungen lassen sich wie folgt formulieren:



*Die Spaltstücke.* – a) *Verrucarol* ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ ): Smp. 155–156°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -39^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ); Mol.-Gew.-Bestimmungen nach RAST (Campher): 279 und nach SIMON & TOMLINSON<sup>5)</sup> (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $283 \pm 6$  (ber. 266,3); UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}} = 195 \text{ m}\mu$ ;  $\log \epsilon = 3,90$  (Äthanol) (isolierte C=C-Bindung); IR.-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und KBr): Banden bei  $2,78 \mu$  und  $2,89 \mu$  (2 HO-Gruppen),  $5,96 \mu$  (C=C, trisubstituiert),  $9,28 \mu$  (C–O–C, evtl. cyclischer Äther),  $10,36 \mu$  (?) und  $12,16 \mu$  (C=C, trisubstituiert), und

(bei Aufnahme mit  $\text{CaF}_2$ -Prisma) bei  $3,28 \mu$  (CH-Schwingung einer  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{CH} \end{array}$ -Grup-

<sup>5)</sup> Vgl. W. SIMON & W. TOMLINSON, *Chimia* 14, 301 (1960); W. SIMON, Internat. Sympos. on Microchemical Techniques, Aug. 13–18 (1961), The Pennsylvania State University. – Die Bestimmung wurde von Herrn PD. Dr. W. SIMON, ETH Zürich, ausgeführt, wofür wir ihm auch hier bestens danken.

<sup>6)</sup> Von Herrn Dr. F. KALBERER, SANDOZ AG. Basel, bestimmt.

pierung); NMR.-Spektrum<sup>3)</sup> (CDCl<sub>3</sub>): Signale bei  $\tau = 9,08$ , Singlett (3 H) und bei  $\tau = 8,28$ , Singlett (3 H). Von den drei C-Methylgruppen des Verrucarins A sind zwei im Verrucarol lokalisiert, nämlich die tertiäre und diejenige, die an der C=C-Doppelbindung haftet. Nach den IR.- und UV.-Spektren besitzt Verrucarol eine trisubstituierte isolierte Doppelbindung, also die Gruppierung  $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}=\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ . Bei

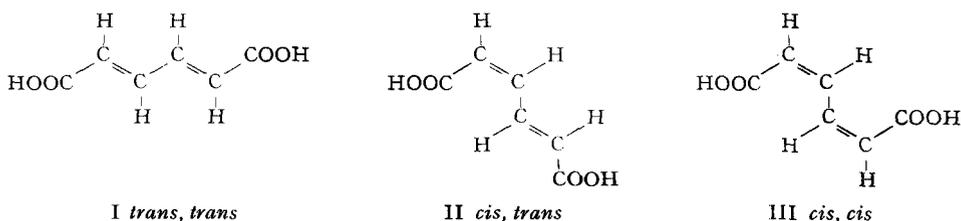
der Benzoylierung ging Verrucarol in *Di-O-benzoylverrucarol* (C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>) über: Smp. 151–152°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -64^\circ$  (Aceton); im IR. keine HO-Banden mehr. Die Radioaktivität des mit [<sup>14</sup>C]-Benzoylchlorid bereiteten Dibenzoats ergab das Mol.-Gew.  $488 \pm 10$  (ber. 476,6)<sup>9)</sup>. Das Molekulargewicht des Verrucarols selbst beträgt demnach 280, was mit den obigen Daten sehr gut übereinstimmt. Acetylierung von Verrucarol ergab *Di-O-acetylverrucarol* (C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>): Smp. 148–150°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); IR.-Spektrum (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und KBr): Banden bei 5,77  $\mu$  (C=O, Acetyl) und 5,95  $\mu$  (schwach, C=C, trisubstituiert); NMR.-Spektrum<sup>3)</sup> (CDCl<sub>3</sub>): Signale bei  $\tau = 9,20$ , Singlett (3 H),  $\tau = 8,28$ , Singlett (3 H), den beiden Methylgruppen zugehörend und bei  $\tau = 7,91$ , Singlett (6 H), das von den beiden Acetylgruppen herrührt. Das Diacetat liess sich mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in wässrigem Methanol wieder zu Verrucarol verseifen. Katalytische Hydrierung mit Pd-C in Essigester führte Verrucarol in *Dihydroverrucarol* (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>) über, das auch bei der Hydrolyse von Hexahydroverrucarin A entstand. Eigenschaften: Smp. 148–151°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); im UV. keine selektive Absorption; IR.-Spektrum (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); 2 HO-Banden bei 2,77  $\mu$  und 2,89  $\mu$ , die C=C-Schwingungen fehlen, die Banden im Gebiet von 9,25  $\mu$  und 10,35  $\mu$  sind noch vorhanden. Der Oxiranring ist noch nachweisbar durch eine deutliche CH-Schwingung bei 3,31  $\mu$  (CaF<sub>2</sub>-Prisma). NMR.-Spektrum<sup>3)</sup> (CDCl<sub>3</sub>): Signale bei  $\tau = 9,17$ , Singlett (3 H), tertiäre CH<sub>3</sub>-Gruppe, und bei  $\tau = 9,13$ , Dublett ( $J = 6-7$  cps; 3 H), sekundäre Methylgruppe, entstanden durch Hydrierung der Doppelbindung. Die Acetylierung von Dihydroverrucarol ebenso wie die katalytische Hydrierung von Di-O-acetylverrucarol führte zu *Di-O-acetyl-dihydroverrucarol* (C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>): Smp. 97–100°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -13^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), IR.-Spektrum (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): C=O-Schwingung bei 5,76  $\mu$  (Acetyl), keine HO- und C=C-Schwingungen; beständig gegen CrO<sub>3</sub>-Eisessig, JO<sub>4</sub><sup>-</sup> und FEHLING'sche Lösung. Bei der CrO<sub>3</sub>-Oxydation von Dihydroverrucarol entstanden neutrale und saure Reaktionsprodukte, die noch untersucht werden. Mit OsO<sub>4</sub> lieferte Verrucarol ein *Glykol* C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub> vom Smp. 205–207° und  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -23^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH), das 1 Mol. JO<sub>4</sub><sup>-</sup> verbrauchte. Dabei entstanden keine leichtflüchtigen Spaltstücke. Wie bei Vorliegen einer Epoxy-Gruppe zu erwarten war, reduzierte LiAlH<sub>4</sub> Dihydroverrucarol zu einem Triol, dem *Tetrahydroverrucarol* (C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>): Smp. 164–166°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -9^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH); IR.-Spektrum (Nujol): HO-Banden bei 2,90  $\mu$  und 3,0  $\mu$ . Das NMR.-Spektrum<sup>3)</sup> (CDCl<sub>3</sub>) war sehr aufschlussreich: neben den ursprünglichen 2 C-Methylgruppen mit den Signalen bei  $\tau = 9,13$ , Dublett ( $J = 5-6$  cps, 3 H) und  $\tau = 8,93$ , Singlett (3 H) trat eine neue dritte tertiäre bei  $\tau = 8,48$ , Singlett (3 H) auf. Die bei der Öffnung des Epoxidrings gebildete HO-Gruppe ist tertiär, denn bei der Acetylierung des Triols entstand ein Diacetat (amorph), das im IR. neben der C=O-Bande bei 5,77  $\mu$  noch ein scharfes HO-Maximum bei 2,83  $\mu$  erkennen liess, aber von CrO<sub>3</sub> in Eisessig bei 22° nicht verändert wurde. Das Triol wurde von JO<sub>4</sub><sup>-</sup> nicht angegriffen. Diese Resultate werden am

besten durch Annahme einer endständigen Epoxygruppe A erklärt, die mit  $\text{LiAlH}_4$  in B übergeht:



Verrucarol scheint also ein bicyclisches Sesquiterpen zu sein, mit zwei alkoholischen, acylierbaren HO-Gruppen und einem endständigen Epoxidring. Das vierte O-Atom ist inert und dürfte eines weiteren Fünf- oder Sechsrings sein. Verrucarol enthält ferner eine olefinische trisubstituierte Doppelbindung, an der eine Methylgruppe haftet, sowie eine weitere tertiäre C-Methylgruppe.

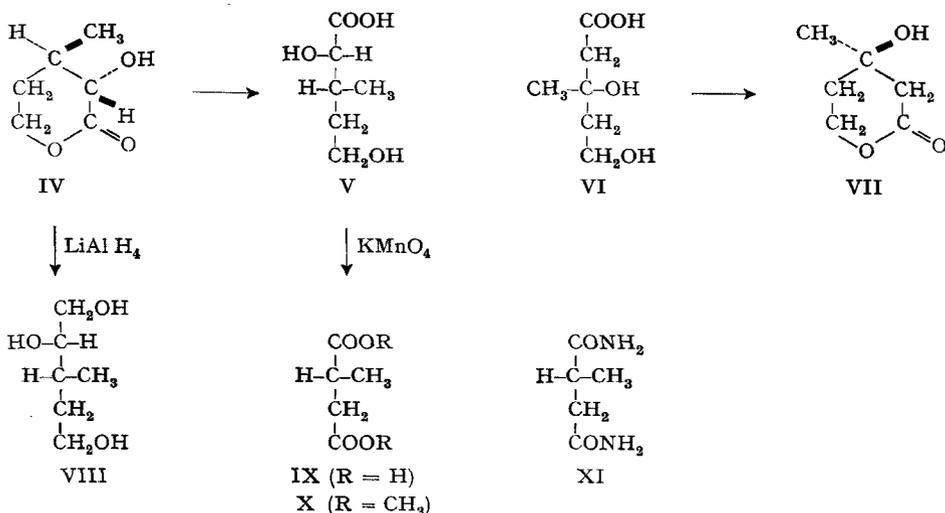
b) *Muconsäure*: Mit methanolischer KOH bei erhöhter Temperatur entstand aus Verrucarin A eine Dicarbonsäure  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4$  vom Smp. 297,5–298,5°. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}} = 259,5 \text{ m}\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,63$  (Äthanol), IR.-Spektrum (Nujol): Banden bei 3,76–3,93  $\mu$  (OH, assoz.), 5,93–5,97  $\mu$  (C=O, konjug. Carboxyl) und ein Dublett bei 6,12  $\mu$  und 6,21  $\mu$  (konjug. C=C); Mikrotitration:  $\text{pK}_{\text{MCS}} = 6,52$ ; Äq.-Gew. 76,6 bzw. Mol.-Gew. 153,2 (zweibasische Säure; ber. 142,1). Es liegt *trans-trans*-Muconsäure (I) vor<sup>7)</sup>. Mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in wässrigem Methanol bei 22° erhielt man jedoch ein unscharf, schon bei 174–186° schmelzendes Kristallisat, das ein Gemisch der *cis*, *trans*- und *cis,cis*-Isomeren II und III darstellt. I wie auch das Isomerengemisch II + III lieferten bei der katalytischen Hydrierung Adipinsäure (als Dianilid charakterisiert). Daraus folgt, dass die Muconsäure in Verrucarin A nicht in der stabilsten *trans,trans*-Konfiguration, sondern in der *cis,cis*- oder *cis,trans*-Form vorliegt. Die Isomerisierung zur *trans,trans*-Konfiguration erfolgt bekanntlich sehr leicht<sup>7)</sup>; die Bedingungen der KOH-Hydrolyse genügen dazu. – Die Muconsäure ist unseres Wissens bisher nicht als Baustein eines Antibioticums gefunden worden.



c) *Verrucarinsäurelacton* ( $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ ): Smp. 103–104°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -9^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ). Thermoelektrisch bestimmtes Mol.-Gew.<sup>5)</sup> (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $135 \pm 3$  (ber. 130,1); Äq.-Gew. aus Lactontitration: 129; im UV. keine selektive Absorption; IR.-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und KBr): Maxima bei 2,88  $\mu$  (OH) und 5,76  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) bzw. 5,79  $\mu$  (KBr) (C=O, gesättigtes  $\delta$ -Lacton). Zwei krist. Derivate der freien  $\delta$ -Hydroxysäure konnten bereitet werden: *Benzhydrylamid*  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ , Smp. 119–120°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -30^\circ$  (Aceton); *Phenylhydrazid*  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_2$ , Smp. 142–143°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -43^\circ$  (Aceton). Aus den folgenden Reaktionen und dem Protonenresonanzspektrum liessen sich für das Verrucarinsäurelacton Formel IV bzw. für die *Verrucarinsäure* Formel V der  $\alpha, \delta$ -*Di-hydroxy- $\beta$ -methylvaleriansäure* ableiten. Acetylierung von IV lieferte ein öliges Mono-

<sup>7)</sup> Zur UV.-Absorption und Isomerisierung der Muconsäure vgl. die Übersicht bei J. A. ELVIDGE, R. P. LINSTAD, P. SIMS & B. A. ORKIN, J. chem. Soc. 1950, 2235.

O-acetylderivat  $C_8H_{12}O_4$ , d. h. die dritte Sauerstofffunktion liegt als acylierbare HO-Gruppe vor. Das Lacton IV war durch  $JO_4^-$  nicht spaltbar. Reduktion von IV mit  $LiAlH_4$  ergab 3-Methylpentantriol-(1,3,5)  $C_6H_{14}O_3$  (VIII): Sdp.  $50-60^\circ/0,1$  Torr;  $[\alpha]_D^{22} = -12^\circ$  (Aceton), das 1 Mol.  $JO_4^-$  verbrauchte. Das Benzhydrylamid der Verrucarinsäure war jedoch gegenüber  $JO_4^-$  beständig, was für die  $\alpha$ -Stellung und gegen die mit den obigen Reaktionen noch vereinbare  $\gamma$ -Stellung der HO-Gruppe von IV spricht. Die Jodoformprobe fiel negativ aus. Das Vorliegen der Verzweigung, in Form einer sekundären C-Methylgruppe, war aus dem Signal bei  $\tau = 8,74$ , Dublett ( $J = 5-6$  cps, 3 H) des NMR.-Spektrums (in  $CDCl_3$ ) von IV abzuleiten. Das Spektrum zeigte ferner ein breites Singlett (1 H) bei  $\tau = 6,59$  (OH). Das Triplett bei  $\tau = 5,65$  ( $J = 6$  cps, 2 H) ist den beiden Protonen der  $\delta$ -Methylengruppe neben dem Brückensauerstoff der Gruppierung  $-O-CH_2-CH_2-$  zuzuordnen, wobei das folgende  $\gamma$ -C-Atom unsubstituiert sein muss. Ferner trat bei  $\tau = 6,13$  ein Dublett auf, das dem Proton des  $\alpha$ -C-Atoms zugewiesen wird. Der hohe Betrag der Spin-Spin-Kopplungskonstante von  $J = 10$  cps dürfte durch die bisaxiale *trans*-Stellung der beiden Wasserstoffe an den  $\alpha$ - und  $\beta$ -C-Atomen bedingt sein<sup>8)</sup>. Infolgedessen sind die HO-Gruppe und die  $CH_3$ -Gruppe *trans*-ständig und bisäquatorial angeordnet. Die absolute Konfiguration der Verrucarinsäure (V) wurde durch oxydativen Abbau mit  $KMnO_4$  zu (+)-Methylbernsteinsäure (IX) vom Smp.  $112-114^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{22} = +9^\circ$  ( $H_2O$ ), bewiesen. Mit Diazomethan ergab IX den Dimethylester X, der mit  $NH_3$  in das Diamid XI vom Smp.  $230^\circ$  und  $[\alpha]_D^{22} = +3^\circ$  (Methanol) übergeführt wurde. Da die rechtsdrehende Methylbernsteinsäure die D- bzw. (R)-Konfiguration (Bezeichnung nach CAHN *et al.*<sup>9)</sup>) besitzt<sup>10)</sup>, ist auch die absolute Konfiguration der Verrucarinsäure im Sinne der FISCHER-Projektionsformel V festgelegt.



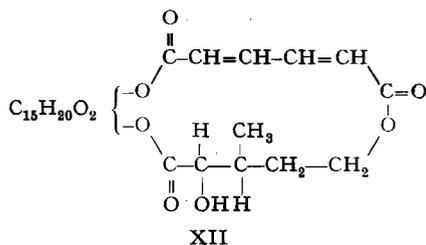
<sup>8)</sup> H. CONROY, *Adv. org. Chemistry* 2, 265 (1960). Wir danken Herrn P. BOMMER, ETH Zürich, für diesen Hinweis.

<sup>9)</sup> R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* 12, 81 (1956).

<sup>10)</sup> J. VON BRAUN & F. JOSEBS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 59, 1444 (1926); A. FREDGA, *Ark. Kemi* 15 B, Nr. 23, 1 (1942); K. FREUDENBERG & W. HOHMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 584, 56 (1953).

Die Verrucarinsäure (V) bzw. ihr Lacton IV sind natürlich vorkommende Strukturisomeren der Mevalonsäure (VI) bzw. des Mevalolactons (VII)<sup>11</sup>). Verrucarinsäure stellt vielleicht einen biologischen Faktor von allgemeiner Bedeutung dar; Versuche, die dies abklären sollen, sind im Gange.

Die erzielten Ergebnisse erlauben die Aufstellung der Partialstruktur XII für Verrucarin A. Da Verrucarin A neutral ist, müssen Verrucarol, Muconsäure und Verrucarinsäure esterartig miteinander verbunden sein. Alle andern Verknüpfungsmöglichkeiten liessen sich durch folgenden Versuch ausschliessen: Hexahydroverrucarin A gab mit  $\text{CrO}_3$  in Eisessig ein neutrales Dehydroderivat, das nach Hydrolyse Verrucarol und Adipinsäure, jedoch weder Verrucarinsäure noch Verrucarinsäurelacton lieferte. Die freie HO-Gruppe des Verrucarins A, die sekundär sein muss, ist infolgedessen nicht im Verrucarol-Teil, sondern im Verrucarinsäure-Teil der Molekel lokalisiert. Verrucarinsäurelacton ist nicht genuin, sondern entsteht erst nach der Hydrolyse aus der freien Hydroxysäure bei der Aufarbeitung. Verrucarin A ist somit ein makrocyclischer Triester, ein Strukturtyp, der in der Reihe der Pilzmetabolite bzw. Antibiotica neuartig ist.



Alle beschriebenen Verbindungen gaben korrekte Elementaranalysen.

Die Arbeit wurde durch die Fa. SANDOZ A.G., Basel, grosszügig unterstützt, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken.

#### SUMMARY

The base catalysed hydrolysis of the antibiotic verrucarin A ( $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_9$ ) yields three products: (1) verrucarol ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ ), a new sesquiterpene which is probably bicyclic, (2) muconic acid ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$ ; *cis,cis* or *cis,trans*) and (3) verrucarinolactone ( $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ ), the  $\delta$ -lactone of the hitherto unknown *trans*- $\alpha,\delta$ -dihydroxy- $\beta$ -methylvaleric acid. The absolute configuration of verrucarinolactone is deduced by its correlation with (*R*)-(+)-methylsuccinic acid. Verrucarinic acid represents a new natural isomer of mevalonic acid.

The presence of a macrocyclic triester skeleton in verrucarin A constitutes a novel structural type in the field of mold metabolites and antibiotics.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

<sup>11</sup>) H. R. SKEGGS, D. L. WRIGHT, E. L. CRESSON, G. D. E. MACRAE, C. H. HOFFMAN, D. E. WOLF & K. FOLKERS, *J. Bact.* **72**, 519 (1956); D. E. WOLF, C. H. HOFFMAN, P. E. ALDRICH, H. R. SKEGGS, L. D. WRIGHT & K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 4499 (1956); L. D. WRIGHT, E. L. CRESSON, H. R. SKEGGS, G. D. E. MACRAE, C. H. HOFFMAN, D. E. WOLF & K. FOLKERS, *ibid.* **78**, 5273 (1956); D. E. WOLF, C. H. HOFFMAN, P. E. ALDRICH, H. R. SKEGGS, L. D. WRIGHT & K. FOLKERS, *ibid.* **79**, 1486 (1957); M. EBERLE & D. ARIGONI, *Helv.* **43**, 1508 (1960) (Abs. Konfig.).