

53. Myrochromanol und Myrochromanon, zwei weitere Metaboliten von *Myrothecium roridum* Tode ex Fr.

Verrucarine und Roridine, 25. Mitt.¹⁾

von Ch. Tamm, B. Böhner und W. Zürcher

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

Herrn Prof. Dr. A. Wettstein zum 65. Geburtstag gewidmet

(13. I. 72)

Summary. From cultures of *Myrothecium roridum* Tode ex Fr. myrochromanol (**1**) and myrochromanone (**3**), two new substituted chromanes, have been isolated. Their structures as 2-(1-propenyl)-4-hydroxy-6-methyl-chromane and 2-(1-propenyl)-4-oxo-6-methyl-chromane respectively, have been determined using spectroscopic techniques and by degradation to 2-hydroxy-5-methylbenzoic acid (**6**). The stereochemistry of **1** and **2** is deduced by NMR., CD. and by partial resolution (Horeau method).

Aus Kulturen von *Myrothecium*-Arten sind im Verlaufe der letzten Jahre zahlreiche Stoffwechselprodukte isoliert worden [2] [3]. Bei den Hauptmetaboliten handelt es sich um makrocyclische Di- und Triester des Sesquiterpenalkohols Verrucarol [4], eines Vertreters der Trichothecane [5]. Zu dieser Gruppe gehören Verrucarin A [6], 2'-Dehydro-verrucarin A [7], Verrucarin B [8], Verrucarin J [9] sowie Roridin A [10], Roridin D [11], Roridin E [12] und Roridin H [13]²⁾ ³⁾. In geringerer Menge wurden zwei N-haltige Stoffe, das Pyrrolderivat Verrucarin E [15] und Verrucarin G [2] sowie Ergosterol⁴⁾ und weitere bisher unbekannte Sterole [16] aus *Myrothecium*-Kulturen erhalten.

Im folgenden berichten wir über die Isolierung und Strukturaufklärung von zwei weiteren neuen Stoffwechselprodukten von *Myrothecium roridum* Tode ex Fr., die wir Myrochromanol und Myrochromanon nennen. Die beiden Verbindungen repräsentieren einen vierten Strukturtyp im sekundären Metabolismus von *Myrothecium*. Die Metabolite fanden sich hauptsächlich in der Kulturbrühe des Stammes S 1135 von *Myrothecium roridum*. Sie liessen sich leicht mit Äthylacetat oder halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen extrahieren und durch Chromatographieren an Kieselgel von Verrucarin A und B sowie den Roridinen A, D, E und H abtrennen und rein gewinnen.

Myrochromanol wurde in farblosen Nadeln vom Smp. 129–131° und $[\alpha]_D^{23} = +117^\circ \pm 1^\circ$ (Chloroform) erhalten. Die Elementaranalysen, die vaporometrische Molekulargewichtsbestimmung und das hochaufgelöste Massenspektrum (Molekel-Ion bei m/e 204, 1150)⁵⁾ ergaben die Formel $C_{13}H_{16}O_2$. Myrochromanon kristallisierte aus n-Heptan in farblosen Nadeln vom Smp. 46–47°; $[\alpha]_D^{23} = +53^\circ \pm 1^\circ$ (Chloro-

¹⁾ 24. Mitt. s. [1].

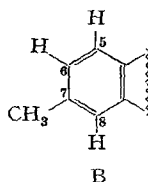
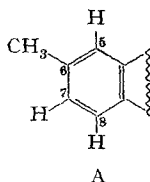
²⁾ Roridin H wurde ursprünglich [3] als Verrucarin H bezeichnet (vgl. [13]).

³⁾ Roridin C (= Trichodermol [14]), das die Struktur des 15-Desoxy-verrucarols besitzt, ist auch zu dieser Gruppe zu zählen.

⁴⁾ Es handelt sich um das ursprüngliche Roridin B [2].

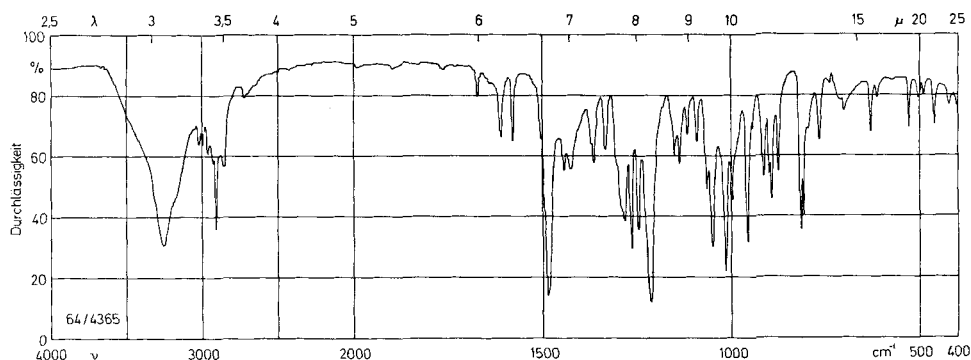
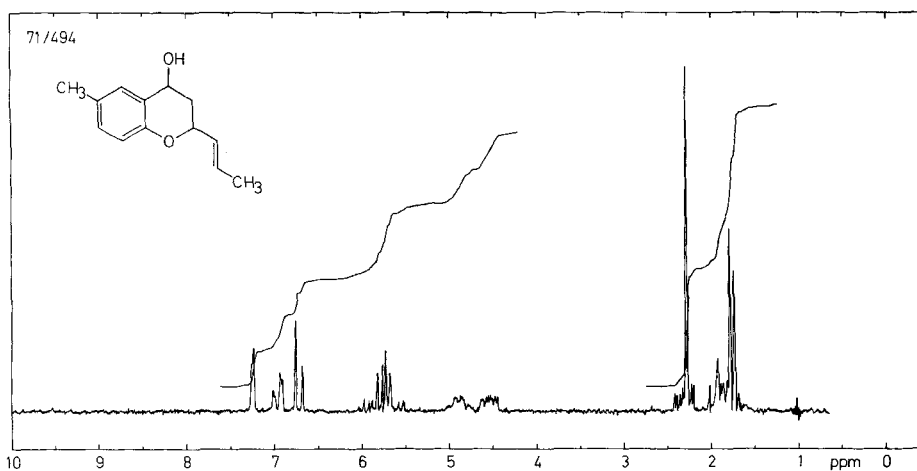
form). Die Elementaranalyse und das hochaufgelöste Massenspektrum (Molekel-Ion bei m/e 202,0987)⁵⁾ ergaben die Formel $C_{13}H_{14}O_2$. Auf Grund der chemischen und spektralen Eigenschaften erteilen wir Myrochromanol und Myrochromanon die Strukturformeln **1** bzw. **3** des 2-(1-Propenyl)-4-hydroxy-6-methyl-chromans bzw. 2-(1-Propenyl)-4-oxo-6-methyl-chromans.

Das UV.-Spektrum von Myrochromanol (**1**) in Äthanol mit 4 intensiven Absorptionsmaxima bei 221 (3,98), 228,5 (3,98), 282,5 (3,47) und 291 (3,45) nm ($\log \epsilon$) deutete auf ein aromatisches System. Das IR.-Spektrum (vgl. Fig. 1) zeigte eine starke HO-Bande bei ca. 3250 cm^{-1} , eine C=C-Schwingung bei 1675 cm^{-1} und eine Bande bei 960 cm^{-1} , die auf ein trans-Olefin hinwies. Mit Acetanhydrid und Pyridin lieferte Myrochromanol das Mono-O-acetyl-derivat **2** (MS.: Molekel-Ion bei m/e 246), dessen IR.-Spektrum anstelle der HO-Bande bei 1730 cm^{-1} eine neue C=O-Streckschwingung und bei 1225 cm^{-1} eine Acetatbande zeigte. Im NMR.-Spektrum erschien das Signal der Acetylgruppe bei $\delta = 2,15$ ppm. Mit methanolischer NaOH liess sich das Acetyl-derivat **2** zu Myrochromanol (**1**) zurückhydrolysieren. Bei der Oxydation mit $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ in Aceton [17] gab Myrochromanol ein Monoketon, das mit dem isolierten Myrochromanon (**3**) identisch war. Mit Hilfe der NMR.-Spektren liess sich die Struktur der drei Verbindungen vollständig abklären. Spin-Spin-Entkopplung gestattete die Positionen und die Kopplungsverhältnisse aller Protonen zu bestimmen. Das NMR.-Spektrum von Myrochromanol (vgl. Fig. 2) zeigte im Bereich von $\delta = 6,6\text{--}7,3$ ppm drei aromatische Protonen. Das Dublett bei $\delta = 6,69$ ppm ($J = 8$ Hz) ist dem C(8)-Proton zuzuordnen, dem ein weiteres Proton benachbart sein muss. Das Signal dieses C(7)-Protons erscheint bei $\delta = 6,94$ ppm als doppeltes Dublett mit den Kopplungskonstanten 8 resp. 2 Hz. Der kleinere Wert entspricht der Kopplung mit dem meta-ständigen C(5)-Proton, dessen Signal bei $\delta = 7,22$ ppm auftritt. Die meta-Kopplung konnte aber erst festgestellt werden, nachdem die weitere schwache Kopplung des C(7)-Protons mit der 12-Methylgruppe, die bei $\delta = 2,26$ ppm als schwach aufgespaltenes Singulett sichtbar wird, durch Einstrahlung aufgehoben war. Es handelt sich hierbei um eine schwache, benzyliche Wechselwirkung. Eine para-Kopplung zwischen den C(5)- und C(8)-Protonen war nicht zu entnehmen. Die Signalmuster zeigen, dass die ortho-Stellung von C(5) substituiert ist. Aus diesen Daten ergibt sich für Myrochromanol die Teilstruktur A, wobei die 7-Stellung der Methylgruppe entsprechend Struktur B *a priori* nicht ausgeschlossen werden kann.



Zwischen $\delta = 5,47$ und $6,02$ ppm treten die Signale der zwei Vinylprotonen von C(9) und C(10) erst nach Einstrahlung auf die 10-Methylgruppe (*d*, $\delta = 1,74$ ppm, $J = 5,5$ Hz) auf. Das vinyliche C(10)-Proton bildet ein 8-Linienspektrum mit dem

⁵⁾ Wir danken Herrn Dr. W. Vetter, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für die Aufnahme dieses Massenspektrums. (MS-9-Massenspektrometer der Fa. AEI.)

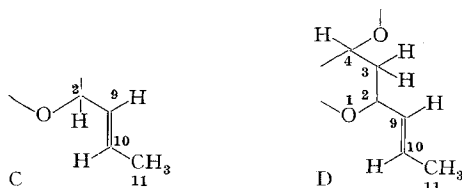
Fig. 1. IR.-Spektrum von Myrochromanol (1) (KBr-Tablette)⁶⁾Fig. 2. 100 MHz-NMR.-Spektrum von Myrochromanol (1) in CDCl_3 ⁷⁾

Schwerpunkt bei $\delta = 5,85$ ppm ($J_{10,11} = 5,5$ Hz; $J_{10,9} = 15,5$ Hz). Der hohe Wert von $J_{10,9}$ zeigt, dass die beiden Vinylprotonen *trans*-Konfiguration besitzen, ein Befund, der mit den IR.-Daten (s. oben) im Einklang ist. Das C(9)-Proton erscheint aber als doppeltes Dublett mit dem Schwerpunkt bei 5,60 ppm ($J = 6$ und 15,5 Hz), d. h., dass sich in der Nachbarschaft des *trans*-ständigen C(9)-Vinylprotons ein weiteres Proton befinden muss. Durch Doppelresonanz erscheint dieses Proton bei $\delta = 4,5$ ppm; es handelt sich um das C(2)-Proton. Das tiefe Feld dieses Signals ist nur verständlich, wenn C(2) noch eine Sauerstofffunktion trägt. Aus diesen Ergebnissen lässt sich die Teilstruktur C ableiten. Das Signal des C(2)-Protons ist komplex; es koppelt ausser mit dem C(9)-Vinylproton ($J = 15,5$ Hz) noch mit zwei weiteren Protonen, deren Signale bei $\delta = 1,8$ resp. 2,3 ppm ($J = 10$ resp. 2 Hz) auftreten.

⁶⁾ Aufgenommen mit einem Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer, Modell 125.

⁷⁾ Wir danken Herrn Dr. H. Fritz, CIBA-GEIGY AG, Basel, für die Messungen dieser Spektren (Varian-HA-100 Spektrometer).

Beide Protonen befinden sich am C(3), denn sie zeigen eine Kopplung mit dem C(4)-Proton, das bei $\delta = 4,86$ ppm als komplexes Signal zu erkennen ist. Die Kopplungskonstante der beiden geminalen C(3)-Protonen beträgt 12,5 Hz. Durch Doppelresonanz liessen sich die Kopplungskonstanten des C(4)-Protons mit den beiden C(3)-Protonen bestimmen; sie betragen 10 und 6 Hz. Die bei relativ tiefem Feld auftretende Verschiebung des C(4)-Protons deutet auf eine an C(4) haftende Sauerstofffunktion. Damit kann die Teilstruktur C zur Sequenz D erweitert werden. Bei der Sauerstoff-

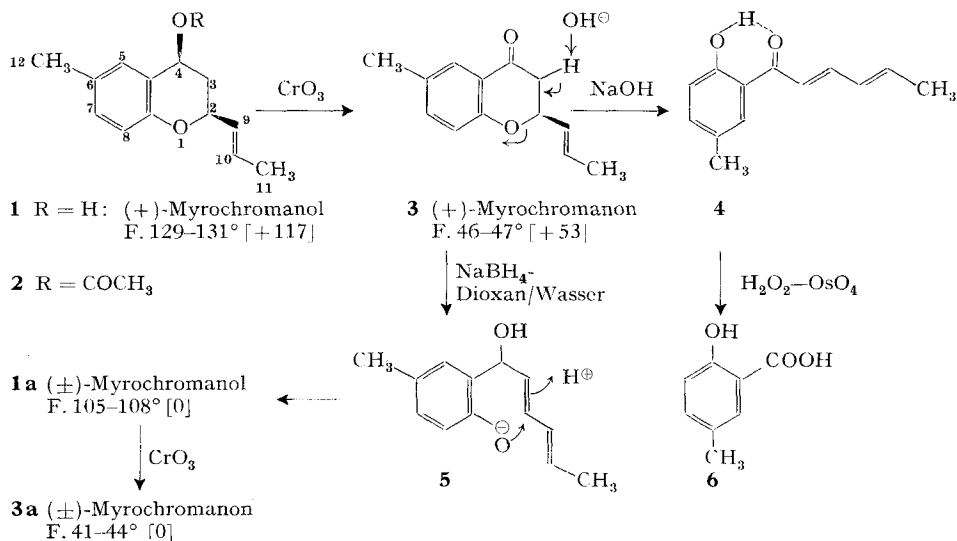


funktion an C(4) muss es sich um die sekundäre Hydroxylgruppe des Myrochromanols handeln, da sich das komplexe Signal der C(3)-Protonen nach der Oxydation zu Myrochromanon (**3**) vereinfacht (s. unten). Kombination der Teilstruktur A oder B mit der Teilstruktur D ergibt für Myrochromanol die Strukturformel **1**, wobei das Isomere mit der Methylgruppe in 7-Stellung auf Grund der bisherigen Daten immer noch möglich ist. Zugunsten von **1** sprach jedoch die schwache benzyliche Kopplung zwischen dem C(4)-Proton und dem aromatischen, nicht als Dublett erscheinenden, d. h. mit dem C(5)-Proton. Den Beweis für die Strukturformel **1** erbrachten die spektralen Eigenschaften und der oxydative Abbau des Myrochromanons (**3**). Im IR.-Spektrum war anstelle der HO-Bande eine C=O-Schwingung bei 1685 cm^{-1} getreten. Das UV.-Spektrum zeigte Absorptionsmaxima bei 217,5 (4,41); 254 (4,97) und 332 nm (4,56) ($\log \epsilon$). Nach den Regeln zur Berechnung der Hauptbande von substituierten Benzolderivaten [18] ist für die Verbindung mit der Methylgruppe an C(6) ein Wert von 256 nm und für das Isomere mit der 7-Methylgruppe ein solcher von 263 nm zu erwarten. Der gefundene Wert von 254 nm spricht eindeutig für die 6-Stellung der Methylgruppe. Im NMR.-Spektrum von **3** fehlt das Signal des C(4)-Protons. Die δ -Werte der beiden C(3)-Protonen sind wegen der benachbarten Keto-Gruppe nach tieferem Feld verschoben; sie erscheinen als Singulett bei $\delta = 2,66$ ppm und als Dublett ($J = 1,5$ Hz) bei 2,78 ppm. Der Wert von $J = 1,5$ Hz entspricht der Kopplung mit dem C(2)-Proton.

Die aufgrund der UV.-Spektren angenommene 6-Stellung der Methylgruppe in Myrochromanon (**3**) liess sich chemisch wie folgt beweisen: Bei der Behandlung von **3** mit methanolischer NaOH entstand ein gelb gefärbtes Isomeres, dem nach den spektralen Daten die Struktur eines Dienons (**4**) zukommt. Im Massenspektrum trat das Molekel-Ion bei m/e 202 auf, was mit der Formel $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ übereinstimmt. Das UV.-Spektrum in Äthanol zeigt Absorptionsmaxima bei 217 (4,16); 305 (4,40) und 365 nm (3,86) ($\log \epsilon$), die sich sowohl in alkalischer Lösung wie auch nach Zugabe von AlCl_3 in charakteristischer Weise bathochrom verschoben. Die starke Assoziation der neuen phenolischen HO-Gruppe mit der Carbonylgruppe ist aus dem IR.-Spektrum ersichtlich; sie ist durch die breite Bande bei $2700\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ zu erkennen. Die C=O-Streckschwingung findet sich bei 1642 cm^{-1} . Mit Struktur **4** ist auch das NMR.-Spektrum im Einklang. Das neue Singulett der HO-Gruppe bei $\delta = 12,67$ ppm verschwindet

nach Zugabe von D_2O . Die Bildung von **4** lässt sich durch eine basenkatalysierte Öffnung des Pyranrings erklären. Oxydation des Dienons **4** mit $KMnO_4$ führte zu keinen fassbaren Abbauprodukten. Hingegen lieferte die Behandlung von **4** mit 30-proz. H_2O_2 und OsO_4 in Pyridin eine farblose krist. Säure in 45-proz. Ausbeute, die mit 2,5-Kresotinsäure (**6**) identisch und eindeutig von den beiden anderen isomeren Säuren verschieden war. Die Bildung der Säure **6** beweist die 6-Stellung der Methylgruppe in Myrochromanon (**3**) und damit auch in Myrochromanol (**1**).

Beim Versuch, Myrochromanon (**3**) mit $NaBH_4$ in wässrigem Dioxan wieder in Myrochromanol (**1**) oder in das Epimere zurückzuverwandeln, trat überraschender-



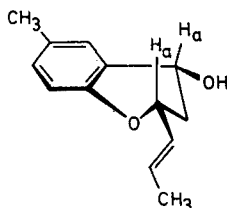
Die Zahlen in eckigen Klammern bedeuten die spez. Drehungen für Na-Linie.

weise nicht nur Reduktion der Ketogruppe, sondern auch vollständige Racemisierung ein. Es resultierte optisch inaktives Myrochromanol (**1a**), das bei der Reoxydation mit $CrO_3-H_2SO_4$ in Aceton ebenfalls optisch inaktives Myrochromanon (**3a**) ergab. Demnach ist nicht nur das chirale C(4), sondern auch C(2) racemisiert worden. Diese Befunde lassen sich durch Annahme der bereits bei der Isomerisierung von **3** zu **4** postulierten basenkatalysierten Ringöffnung erklären. Das intermediäre, optisch inaktive Dienon **4** wird zum Alkohol **5** reduziert, der seinerseits Recyclisation zum Chroman-System erfährt.

Aus den mit Hilfe von Doppelresonanz ermittelten Werten der Kopplungskonstanten der Protonen an C(2), C(3) und C(4) lassen sich Schlüsse über die relative Konfiguration der Chiralitätszentren C(2) und C(4) ziehen. Bezüglich der Stereochemie an C(4) ist zu beachten, dass die elektronegative Hydroxylgruppe die Werte der vicinalen Kopplungskonstante beeinflusst, wobei bei cyclischen Systemen dieser Effekt mit der Orientierung des Substituenten relativ zu den koppelnden Protonen variiert [19] [20]. Die Kopplungskonstanten zwischen dem C(4)-Proton und den beiden C(3)-Protonen betragen 10 resp. 6 Hz. Bei einer äquatorialen Lage der 4-Hydroxygruppe wären für die Kopplung des axialen C(4)-Protons mit dem äquatorialen C(3)-Proton die Konstante $J_{3e,4a} = 5,5 \pm 1$ Hz und bei einer axialen Hydroxygruppe

die Konstante $J_{3a,4e} = 2,5 \pm 1$ Hz zu erwarten. Der gefundene Wert von 6 Hz passt gut auf die erstgenannte Lage der beiden H-Atome. Dies bedeutet, dass die zweite Konstante von 10 Hz der *trans*-diaxialen Kopplung zwischen dem C(4)-Proton und dem zweiten C(3)-Proton entspricht. Der Diederwinkel zwischen diesen beiden H-Atomen beträgt ca. 160° . Auf Grund der *Karplus*-Beziehung [21] ist für diesen Winkel eine Kopplungskonstante von $8,5 \pm 1$ Hz zu erwarten. Damit dürften die äquatoriale Lage der 4-Hydroxygruppe und die Zuordnung der Protonen an C(3) (H_a bei $\delta = 1,8$ ppm und H_e bei $\delta = 2,3$ ppm) gesichert sein. Dies steht auch im Einklang mit der Tatsache, dass ein äquatoriales Proton bei tieferem Feld erscheint als ein axiales. – Die Konfiguration von C(2) lässt sich analog aus den Kopplungen zwischen den C(2)-Protonen und den beiden C(3)-Protonen ($J_{2,3e} = 2$ Hz; $J_{2,3a} = 10$ Hz) ermitteln. Sie sind nur mit einer axialen Lage des C(2)-Protons vereinbar, denn dann betragen die Diederwinkel ca. 50° resp. 165° . Die theoretischen J -Werte für diese Winkel sind ca. 3 Hz resp. ca. 9 Hz. Bei einer äquatorialen Lage des C(2)-Protons wären Kopplungskonstanten von nur 0,5 Hz und 4 Hz zu erwarten.

Diese Ergebnisse führen zur folgenden Raumformel für Myrochromanol (1):



Wegen der sp^2 -Hybridisierung des aromatischen Rings liegt die Sauerstoffbrücke an C(2) in der gleichen Ebene, und der Dihydropyran-Ring nimmt eine Konformation zwischen einem Halbsessel und einer Halbwanne ein. Aus diesem Grund weisen die Substituenten an den C-Atomen (2), (3) und (4) keine ideale äquatoriale Lage auf; sie sind etwas nach aussen gedreht.

Diese aus den NMR.-Daten abgeleitete Konformation des Myrochromanols (1) wird durch den Circular dichroismus (CD) gestützt⁸⁾. Man findet einen negativen $\Delta\epsilon$ -Wert innert der 1L_b -Bande. Der hohe Wert im kurzwelligen Bereich ($\lambda = 202$ nm; $\Delta\epsilon = +28$) rührt wahrscheinlich vom Allyläther her.

Einen Hinweis auf die absolute Konfiguration des Myrochromanols (1) liefert die partielle Racematspaltung (*dédoublement partiel*) bei der Veresterung mit racemischem α -Phenylbuttersäureanhydrid nach der Methode von *Horeau* [22]⁹⁾. Die optische Ausbeute betrug 42% an isolierter (–)- α -Phenylbuttersäure. Unter der Annahme, dass die 4-Hydroxygruppe und die 1-Propenyl-Seitenkette an C(2) *cis*-ständig, d. h. bis-äquatorial angeordnet sind – was nach den NMR.-Spektren tatsächlich zutrifft – besitzt das chirale C(4)-Atom (S)-Konfiguration.

Aus Mikroorganismen ist bisher die Rosellinsäure [23] als einziger Metabolit des sekundären Stoffwechsels isoliert worden, der das Chromangerüst besitzt¹⁰⁾.

⁸⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. G. *Snatzke*, Bonn, bestens für diese Messung.

⁹⁾ Die Messung verdanken wir Herrn Prof. A. *Horeau*, Paris.

¹⁰⁾ Die Secalonsäuren, Ergochrysin, Ergoxanthin und Ergoflavin sind eher zu den Xanthonen zu rechnen.

Wir danken dem «Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung» (Projekt Nr. 2.48.68) sowie der SANDOZ AG, Basel, für die gewährte Unterstützung.

Herrn Dr. R. Achini danken wir für die Diskussion der NMR.-Spektren und Herrn Dr. P. Traxler für die Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert. Substanzproben zur Messung der Spektren und der spez. Drehungen wurden ca. 2 Std. im Hochvakuum, zur Elementaranalyse bei 0,01 Torr bei der angegebenen Zeit und Temperatur getrocknet. Die Elementaranalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (E. Thommen).

Die optischen Drehungen wurden mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter, Modell 141, aufgenommen. Die IR.-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-IR.-Gitterspektrophotometer, Modell 125, oder einem Beckman-IR.-Spektrophotometer, Modell IR 8, und die NMR.-Spektren mit einem Varian-Spektrometer A-60 im Spektrallaboratorium unseres Instituts (K. Aegerter) gemessen. Die chemischen Verschiebungen (δ -Werte) sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan (TMS) ($\delta = 0$) angegeben. Es bedeuten: *s* = Singulett; *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett; *br* = breit; Kopplungskonstanten *J* in Hz.

Für die Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode diente Kieselgel der Fa. Merck, Darmstadt, Korngrösse 0,05–0,2 mm. Für die Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G der Fa. Merck verwendet. Die Flecken wurden durch J_2 -Dämpfe oder unter der UV.-Lampe sichtbar gemacht.

Isolierung von Myrochromanol (1) und Myrochromanon (3). Sie erfolgte aus den rohen Essigester-Extrakten der Kulturfiltrate eines 100-l-Kulturansatzes des Stammes S1135 von *Myrothecium vridum*¹¹⁾. Die vereinigten Rohextrakte wurden dreimal mit Petroläther aufgeschlämmt, um das Antischaummittel Antifoam B zu entfernen. Der restliche Rohextrakt (84 g) wurde an 1000 g Kieselgel in Fraktionen zu 2 l chromatographiert:

Die Fraktionen 1–5 (eluiert mit Methylenchlorid) ergaben 2,10 g zum grössten Teil aus Antifoam B bestehendes Material, das noch wenig Myrochromanon (3) enthielt. Durch wiederholte Chromatographie auf Kieselgel-Dickschichtplatten (Fließmittel: Benzol/Äther 95:5) und Umkristallisieren aus Heptan wurden 15 mg reines Myrochromanon (3) in Nadeln vom Smp. 46–47° erhalten (Charakterisierung s. unten).

Die Fraktionen 6 und 7 (eluiert mit Methylenchlorid/Methanol 100:0,1) ergaben 277 mg Material, das verworfen wurde.

Die Fraktionen 8 und 9 (eluiert mit Methylenchlorid/Methanol 100:0,5) ergaben 524 mg Rohprodukt, aus dem nach wiederholter Trennung auf Kieselgel-Dickschichtplatten (Fließmittel: Benzol/Äther 95:5) und Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Petroläther 210 mg reines Myrochromanol (1) in faserigen Kristallen vom Smp. 129–131° erhalten wurde (Charakterisierung s. unten).

Die weiteren Fraktionen enthielten Verrucarine A und B sowie die Roridine H, D, E und A.

Charakterisierung von Myrochromanol (1) und Myrochromanon (3). Myrochromanol (1) kristallisiert aus Methylenchlorid/Petroläther in faserigen Nadeln vom Smp. 129–131°. $[\alpha]_D^{25} = +117^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,548$ in Chloroform). UV.-Spektrum (Äthanol): Maxima bei 200 (4,78); 221 (3,985); 228,5 (3,98); 282,5 (3,475); 291 nm (3,451) ($\log \epsilon$). IR.-Spektrum (KBr) Banden u. a. bei: 3250 (breit, OH),

2905, 1675 (C=C), 1610, 1580, 1488, 958 ($\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$ *trans*) cm^{-1} (vgl. Fig. 1). NMR.-Spektrum vgl. Fig. 2. Massenspektrum: M^+ bei m/e 204,1150. Circular dichroismus (CD) in Äthanol: 290 (–0,46); 230 (–1,50); 202 (+28,0) nm ($\Delta \epsilon$). Zur Analyse wurde 14 Std. bei 45° getrocknet.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (204,2)	Ber. C 76,44	H 7,99%	Gef. C 76,39	H 7,91%
			„ 76,42	„ 7,93%

Myrochromanon (3) kristallisiert aus Heptan in feinen Nadeln vom Smp. 46–47°. $[\alpha]_D^{25} = +53,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,960$ in Chloroform). UV.-Spektrum (Äthanol): Maxima bei 217,5 (4,441);

¹¹⁾ Über die Züchtung dieses Stammes vgl. [3]. In einer früheren Mitteilung [12] wurde er irrtümlich als *Myrothecium verrucaria* bezeichnet.

254 (3,986); 331 nm (3,575) ($\log \epsilon$). IR.-Spektrum (Methylenchlorid) Banden u. a. bei: 2910, 1685 ($\text{C}=\text{O}$), 1615, 1575, 1485, 1220, 965 cm^{-1} , keine OH-Bande. NMR.-Spektrum (CDCl_3): Signale bei 1,76 (3H/d/4,7); 2,29 (3H/s); 2,66 (1H/s); 2,78 (1H/d/1,5); 4,86 (1H/m/ $W_{1/2} = 20$); 5,78 (2H/m); 6,85 (1H/d/8,7); 7,26 (1H/dd/2,6; 8,7); 7,63 (1H/d/8,7) ppm. Massenspektrum: Spitzen bei m/e 202,0987 (M^+); 187,0764 ($M^+ - \text{CH}_3$); 161,0603 ($M^+ - \text{C}_3\text{H}_5$); 134,0362 (Basis-Spitze).

Mono-O-acetyl-myrochromanol (2). Eine Lösung von 30 mg Myrochromanol (**1**) in 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid wurde 3 Std. bei 60° stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand auf einer Kieselgel-Dickschichtplatte chromatographiert (Fließmittel: Benzol/Äther 95:5). Aus Heptan wurden 8 mg reines **2** in Kristallen vom Smp. 42–44° erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +83,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,325$ in Chloroform). IR.-Spektrum (Methylenchlorid) Banden u. a. bei: 2910, 1730, 1620, 1590, 1495, 1225, 965 cm^{-1} , keine OH-Bande. NMR.-Spektrum (CDCl_3): Signale bei 1,76 (3H/d/4,7); 2,13 (3H/s); 2,26 (3H/s); 2,44 (1H/m 3; 13; 7); 4,58 (1H/m/ $W_{1/2} = 20$); 5,75 (2H/m; br); 6,03 (1H/q/6,5; 10); 6,73 (1H/d/9); 6,94 (2H/m) ppm. Massenspektrum: M^+ bei m/e 246.

Myrochromanol (1) aus Mono-O-acetyl-myrochromanol (2). Eine Lösung von 19 mg **2** in 3 ml Methanol wurde mit 1 ml 2N NaOH 3,5 Std. bei 25° stehengelassen. Nach Ansäuern mit HCl, Ausschütteln mit Äther, Waschen der Ätherlösungen mit Wasser, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen wurden 17 mg Rohprodukt, das aus Methylenchlorid/n. Heptan in Nadeln vom Smp. 129–131° kristallisierte. $[\alpha]_D^{25} = +111^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,277$ in Chloroform). Das Produkt ist identisch mit Myrochromanol (**1**).

Myrochromanon (3) aus Myrochromanol (1). Eine Lösung von 30 mg **1** in 2 ml Aceton wurde bei Zimmertemperatur mit 0,045 ml CrO_3 -Oxydationslösung¹²⁾ versetzt. Nach 4 Min. wurde mit 5 ml H_2O verdünnt und das Aceton im Vakuum entfernt. Nach Ausschütteln der wässrigen Phase mit Methylenchlorid, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen erhielt man 29 mg Rohprodukt, welches im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Benzol/Äther 95:5) einheitlich war. Aus Heptan wurden Kristalle vom Smp. 46–47° erhalten. Die Substanz war nach Dünnschichtchromatogramm, spez. Drehung und IR.-Spektrum mit Myrochromanon (**3**) identisch, das aus dem Stamm S1135 von *Myrothecium roridum* isoliert wurde.

Isomerisierung von Myrochromanon (2) zum Dienon 4. Eine Lösung von 32 mg **2** in 5 ml Methanol wurde mit 0,5 ml 2N wässriger NaOH 25 Min. bei 25° stehengelassen. Die zunächst farblose Lösung färbte sich sofort orange. Beim Ansäuern mit 2N HCl färbte sich die Lösung intensiv gelb. Sie wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die Auszüge mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (32 mg), aus n-Heptan umkristalliert, ergab kein einheitliches Produkt. Mittels präparativer Schichtchromatographie (10 cm Kieselgelplatte, Benzol/Äther 4:1) liessen sich 24 mg eines einheitlichen Produkts isolieren, das aus n-Heptan 15 mg gelbe Nadeln vom Smp. 88–89° lieferte. $[\alpha]_D^{25} = 0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,397$ in Chloroform). UV.-Spektren (in Äthanol): Maxima bei 217 (4,16); 305 (4,40); 365 nm (3,86) ($\log \epsilon$); in Äthanol-1-proz. NaOH 1:1: Maxima bei 246 (4,22); 291 (4,36) und 433 nm (3,78) ($\log \epsilon$); in Äthanol-5-proz. AlCl_3 1:1: 234 (4,08); 333 (4,49) und 440 nm (4,01) ($\log \epsilon$). IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden u. a. bei 3000, 2910, 2860, 2700–3300 (OH-assoz.); 1655 (Schulter); 1642 und 1630 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1590, 1580, 1570, 1560, 1545, 1483, 1345, 1155 und 1000 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3 ; 100 MHz)⁷⁾: Signale bei 1,94 (3H/d/6) (CH_3); 2,34 (3H/s/aromat. CH_3); 6,35 (m); 6,9 (m); 7,06 (s); 7,4 (m) und 12,67 (1H/s/OH) ppm. Massenspektrum: M^+ bei m/e 202. In methanolischer Lösung gibt **4** mit wässriger FeCl_3 -Lösung eine olivgrüne Färbung.

2,5-Kresotinsäure (6) aus dem Dienon 4. Eine Lösung von 15 mg Dienon **4** in 3 ml Pyridin wurde mit 0,3 ml 30-proz. wässrigem H_2O_2 (9 Äquiv.) und 1,5 mg OsO_4 (0,04 Äquiv.) 15 Std. bei 25° stehengelassen. Nach Zugabe von 10 ml Methanol und 10 ml 2N Na_2CO_3 -Lösung wurde noch 1 Std. stehengelassen. Ausschütteln mit Äther ergab 4 mg neutrales Rohprodukt, das nach DC. (Benzol/Aceton 4:1) noch Edukt enthielt. Nach Ansäuern der wässrigen Lösung mit 2N HCl wurde erneut mit Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge gaben nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Na_2SO_4 8 mg saures Rohprodukt. Sublimation bei 80° und 0,1 Torr ergab 2,5 mg krist. Säure **6**. Der Rückstand (4,5 mg) ergab nach Reinigung mittels präparativer Schichtchromatographie (5 cm Kieselgelplatte, Methylenchlorid/Methanol 9:1) noch 1,5 mg krist. Säure **6**. Die vereinigten Fraktionen

¹²⁾ CrO_3 -Oxydationslösung: 13,33 g CrO_3 + 11,5 ml konz. H_2SO_4 + H_2O ad 50 ml.

ergaben aus Methylenchlorid/n-Heptan reine 2,5-Kresotinsäure (**6**) in Nadeln vom Smp. 148–150° (subl. ab 120°). Misch-Smp. mit authentischem Präparat unverändert. NMR.-Spektrum (CDCl_3) Signale bei: 2,30 (3H/s/ CH_3); 6,90 (1H/d/8,5/C(3)H); 7,32 (1H/dd/8,5/C(4)H); 7,71 (1H/d/2/C(6)H); 10–11,6 (2H/br/COOH + OH) ppm.

NaBH₄-Reduktion von Myrochromanon (3**): (±)-Myrochromanol (**1a**).** Eine Lösung von 29 mg **3** in 4 ml Dioxan/Wasser 3:1 wurde mit einer Lösung von 31 mg NaBH₄ in Dioxan/Wasser 3:1 3 Std. bei 25° stehengelassen (pH = 12,4). Nach Ansäuern mit 2N HCl und Verdünnen mit H₂O nach 30 Min. wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Waschen der Auszüge mit Wasser, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen wurde ein Rohprodukt (28 mg) erhalten, das aus Äther/n-Heptan 19 mg Kristalle lieferte. Nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/n-Heptan: Nadeln vom Smp. 105–108°. $[\alpha]_D^{24} = +2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,883$ in Chloroform). IR.-Spektrum, NMR.-Spektrum und Laufstrecke im DC. sind identisch mit den Daten von (+)-Myrochromanol (**1**).

CrO₃-Oxydation von (±)-Myrochromanol (1a**): (±)-Myrochromanon (**3a**).** 14 mg **1a** wurden wie **1** mit CrO₃–H₂SO₄ in Aceton behandelt. Es resultierten 12 mg Rohprodukt, das nach Reinigung mittels präparativer Schichtchromatographie (5 cm Kieselgelplatte, Benzol/Äther 9:1) 9 mg einheitliches Produkt lieferte, welches aus n-Heptan 4,3 mg Kristalle vom Smp. 41–44° ergab. $[\alpha]_D^{24} = 0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,117$ in Chloroform). IR.-Spektrum, NMR.-Spektrum und Laufstrecke im DC. sind identisch mit den Daten von (+)-Myrochromanon (**3**).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Ch. Tamm, XXIIIrd Internat. Congress of Pure and Applied Chemistry, spec. Lectures Vol. 5, 49 (1971).
- [2] E. Härrä, W. Loeffler, H. P. Sigg, H. Stähelin, Ch. Stoll, Ch. Tamm & D. Wiesinger, *Helv.* 45, 839 (1962).
- [3] B. Böhner, E. Fetz, E. Härrä, H. P. Sigg, Ch. Stoll & Ch. Tamm, *Helv.* 48, 1079 (1965).
- [4] J. Gutzwiller, R. Mauli, H. P. Sigg & Ch. Tamm, *Helv.* 47, 2234 (1964).
- [5] W. O. Godtfredsen, J. F. Grove & Ch. Tamm, *Helv.* 50, 1666 (1967).
- [6] Ch. Tamm & J. Gutzwiller, *Helv.* 45, 1726 (1962); *Helv.* 48, 157 (1965); W. Zürcher, J. Gutzwiller & Ch. Tamm, *Helv.* 48, 840 (1965); A. T. McPhail & G. A. Sim, *Chem. Commun.* 1965, 350; *J. chem. Soc. (C)* 1966, 1394.
- [7] W. Zürcher & Ch. Tamm, *Helv.* 49, 2594 (1966).
- [8] J. Gutzwiller & Ch. Tamm, *Helv.* 48, 177 (1965).
- [9] E. Fetz, B. Böhner & Ch. Tamm, *Helv.* 48, 1669 (1965).
- [10] B. Böhner & Ch. Tamm, *Helv.* 49, 2527 (1966); R. Achini & Ch. Tamm, *Helv.* 51, 1712 (1968).
- [11] B. Böhner & Ch. Tamm, *Helv.* 49, 2547 (1966).
- [12] P. Traxler & Ch. Tamm, *Helv.* 53, 2071 (1970).
- [13] P. Traxler & Ch. Tamm, *Helv.* 53, 1846 (1970).
- [14] W. O. Godtfredsen & S. Vangedal, *Proc. chem. Soc.* 1964, 188; *Acta Chem. Scand.* 19, 1088 (1965).
- [15] P. Pfäffli & Ch. Tamm, *Helv.* 52, 1911 (1969).
- [16] Ch. Tamm et al., unpublizierte Versuche.
- [17] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. H. R. Jones & B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc.* 1946, 39.
- [18] Vgl. A. I. Scott, «Interpretation of Ultraviolet Spectra of Natural Products», Pergamon Press, Oxford, London, Edinburgh, New York, Paris, Frankfurt 1964.
- [19] N. S. Bhacca & D. H. Williams, «Applications of NMR. Spectroscopy in Organic Chemistry», Holden-Day Inc., San Francisco, London, Amsterdam 1964.
- [20] H. Booth, *Tetrahedron Letters* 1965, 411.
- [21] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* 30, 11 (1959); M. Karplus, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2870 (1963); vgl. S. Sternhell, *Quart. Reviews* 23, 236 (1969); L. M. Jachman & S. Sternhell, «Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry», Pergamon Press, Oxford, London, Edinburgh, New York, Toronto, Sydney, Paris, Braunschweig, 2nd Ed. 1969.
- [22] A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 1961, 506; 1962, 965; A. Horeau & H. B. Kagan, *Tetrahedron* 20, 2431 (1964).
- [23] Yu-Shi Chen, *Agr. Biol. Chemistry (Tokyo)* 7, 431 (1964).