

- [14] H. R. URSCHELER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 883 (1955).
 [15] T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, *Discuss. Farad. Soc.* Nr. 7, 305 (1949).
 [16] G. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* **8**, 37 (1962).
 [17] Vgl. E. STAHL, *Dünnschichtchromatographie*, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; K. RANDEATH, *Dünnschichtchromatographie*, Verlag Chemie, Weinheim 1962.
 [18] D. LAWDAY, *Nature* **170**, 415 (1952); P. ZOLLER & CH. TAMM, *Helv.* **36**, 1744 (1953); H. R. URSCHELER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 883 (1955); R. BOLLIGER & K. MEYER, *Helv.* **40**, 1659 (1957).

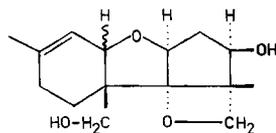
250. Die Konstitution von Verrucarol und Roridin C

Verrucarine und Roridine, 4. Mitteilung [1]¹⁾

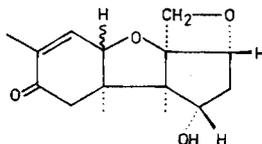
von J. Gutzwiller, R. Mauli, H. P. Sigg und Ch. Tamm

(15. X. 64)

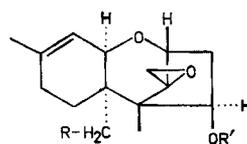
Verrucarol ist ein neuer Sesquiterpenalkohol der Bruttoformel $C_{15}H_{22}O_4$, der erstmals durch basische Hydrolyse des antifungisch und cytostatisch wirksamen Antibiotikums Verrucarin A [2] erhalten worden ist [3]. Seither wurde er auch als Baustein zahlreicher weiterer Verrucarine und Roridine erkannt [4]. Auf Grund von chemischen Reaktionen und physikalischen Daten haben kürzlich GUTZWILLER & TAMM in einer vorläufigen Mitteilung [1] [5] für Verrucarol die Strukturformel A vorgeschlagen. Im Verlaufe weiterer Untersuchungen haben wir aber Resultate erhalten, die mit dieser Formel nicht vereinbar sind. Die grosse Ähnlichkeit der chemischen und physikalischen Eigenschaften von Verrucarol und von Trichothecolon, dem sesquiterpenoiden Baustein des Pilzmetaboliten Trichothecin [6], für das die Strukturformel B vorgeschlagen wurde [7] [8], haben uns veranlasst, die beiden Stoffe miteinander zu verknüpfen. Dies gelang mit Hilfe einer mehrstufigen Reaktionsfolge. Inzwischen haben ABRAHAMSSON & NILSSON [9] sowie GODTFREDSSEN & VANGEDAL [10]²⁾ für Trichodermin, einen neuen von ihnen aus einem *Trichoderma*-Stamm isolierten antifungischen Metaboliten, mit Hilfe einer RÖNTGEN-Analyse des *p*-Brombenzoylderivats **4** die Struktur **2** bewiesen. Da sie gleichzeitig Trichodermin mit Trichothecolon in eindeutiger Weise verknüpfen konnten, musste auch die Formel B von Trichothecolon revidiert werden. Die dänischen Autoren erteilten infolgedessen diesem Stoff die Struktur **26** (s. Seite 2242).



A Verrucarol,
alte Formel



B Trichothecolon,
alte Formel



- 1** R = OH; R' = H: Verrucarol
2 R = H; R' = Ac: Trichodermin
3 R = H; R' = H: Trichodermol
 = Roridin C
4 R = H; R' = -CO-C₆H₄-Br (*p*)

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2261.

²⁾ Wir danken Herrn Dr. W. O. GODTFREDSSEN, LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, Ballerup, Dänemark, für das Manuskript seiner Publikation.

Wie bereits GODTFREDSSEN & VANGEDAL [10] vermutet haben, besitzt auch Verrucarol das gleiche Ringgerüst wie Trichodermin. Dies konnten wir jetzt durch chemischen Abbau und durch Verknüpfung mit Trichodermin bzw. Trichothecolon eindeutig beweisen. Auf Grund dieser im folgenden beschriebenen Versuche besitzt Verrucarol die Konstitution **1**. Roridin C [2] kommt die Strukturformel **3** zu, denn es erwies sich als identisch mit Trichodermol.

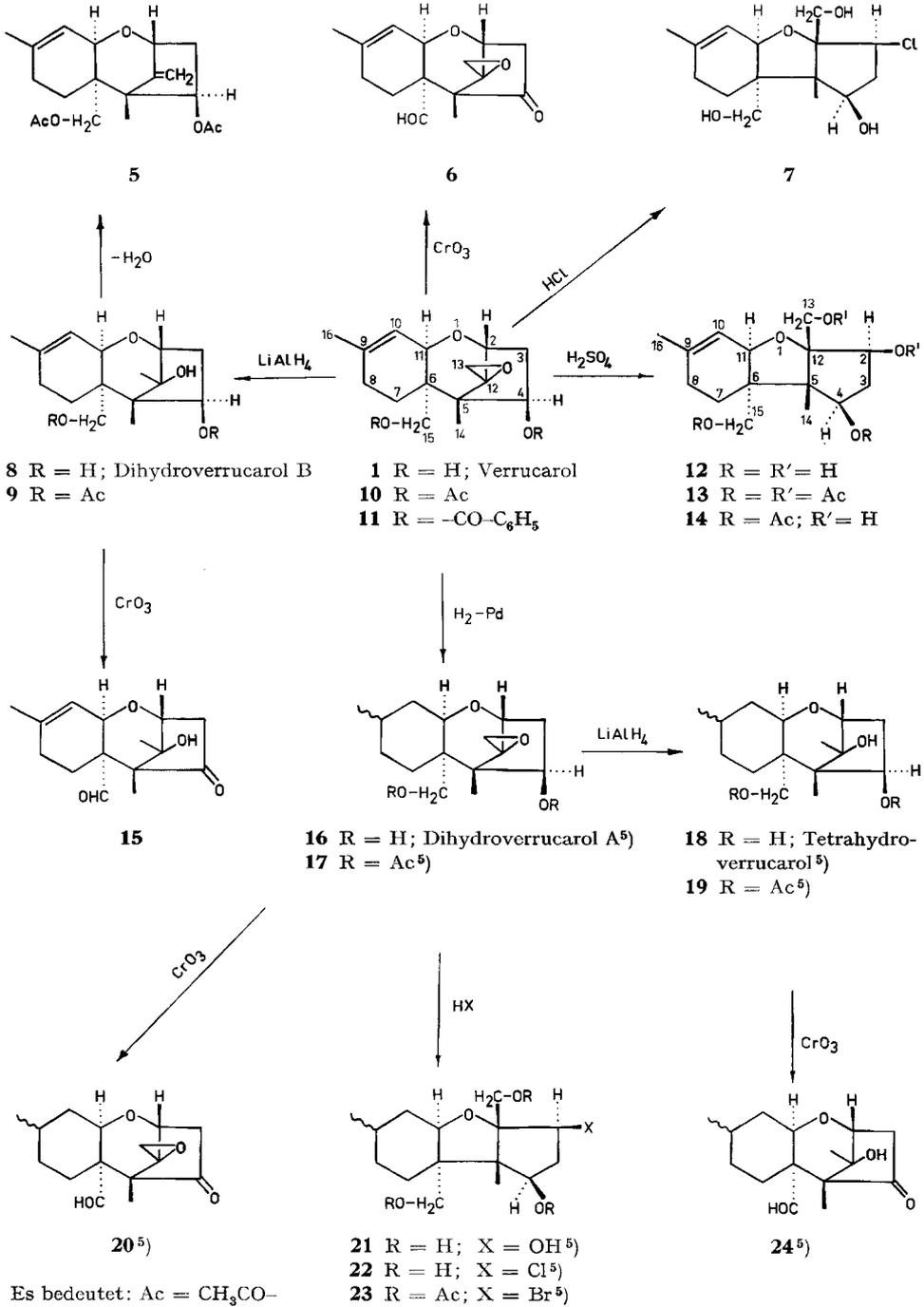
A. Funktionelle Gruppen

Verrucarol enthält zwei alkoholische Hydroxylgruppen, was aus den IR.-Spektren (Banden bei 3600 und 3640 cm^{-1}) und aus der Bildung des Di-O-acetylderivats **10** (NMR.-Spektrum vgl. Fig. 1 und die Tabelle, in der auch die Signale der meisten weiteren Verbindungen, die in dieser Arbeit beschrieben werden, aufgeführt sind³⁾; IR.-Spektrum vgl. Fig. 4) und des Di-O-benzoylderivats **11** ersichtlich war. **10** und **11** waren gegen CrO_3 beständig und zeigten im IR. keine HO-Banden mehr. Mit $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ in Aceton [11] liess sich Verrucarol (**1**) zum Ketoaldehyd **6** oxydieren, dessen UV.-Spektrum Maxima bei 299 und 309 und 319 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,94$ bzw. 1,93 bzw. 1,75) zeigte und dessen IR.-Spektrum (vgl. Fig. 5) die typische CH-Schwingung bei 2725 cm^{-1} und C=O-Schwingung bei 1724 cm^{-1} der Aldehydgruppe aufwies. Ausserdem trat bei 1754 cm^{-1} eine weitere Carbonylbande auf, die einem Fünfringketon zuzuordnen ist. Diese Zuordnung wird durch die im Bereiche von 1740–1750 cm^{-1} auftretenden Carbonylschwingungen der weiter unten beschriebenen gesättigten Ketone **15**, **20**, **24**, **39** und **45** sowie der bei 1710–1720 cm^{-1} liegenden Carbonylbande der α, β -ungesättigten Ketone **33**, **34**, **35**, **36**, **40** und **41** bestätigt. Dem Aldehydproton im NMR.-Spektrum von **6** (vgl. Fig. 2) sowie der analogen Ketoaldehyde **15**, **20** und **24** kann ein Singlett bei tiefem Feld zugeordnet werden. Dass die Aldehydgruppe mit einem tertiären C-Atom verbunden ist, geht auch aus dem NMR.-Spektrum von Di-O-acetylverrucarol (**10**) und analogen Verbindungen hervor, bei denen ein deutliches AB-System der primären Alkoholgruppe mit einer Kopplungskonstante von 11–12 cps zu erkennen ist. Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass Verrucarol (**1**) eine tertiäre Hydroxymethylgruppe und eine sekundäre HO-Gruppe, die an einem Fünfring haftet, besitzt.

Das Vorliegen einer trisubstituierten olefinischen Doppelbindung, die eine CH_3 -Gruppe trägt, geht aus den IR.-Spektren (Schwingung bei ca. 1675 cm^{-1}) und den Signalen eines Vinylprotons bei ca. 4,6 τ und einer Methylgruppe bei 8,3 τ in den NMR.-Spektren des Verrucarols und seiner zahlreichen Derivate hervor. Die isolierte Doppelbindung von Verrucarol (**1**) war leicht hydrierbar. Mit Pd als Katalysator in Essigesterlösung verlief indessen die Reaktion nicht stereospezifisch. Das erhaltene Dihydroverrucarol A (**16**) ist ein Gemisch der C-9-Epimeren. Das gleiche trifft für das aus **16** bereitete Di-O-acetylderivat **17** und den Ketoaldehyd **20** zu⁴⁾. In den NMR.-Spektren der Derivate der Dihydroreihe ist wie erwartet das Vinylproton verschwunden und an die Stelle des Methylsingletts von 8,3 ein Dublett bei ca. 9 getreten.

³⁾ Um die Zuordnung der Signale der NMR.-Spektren übersichtlich darstellen zu können, benützen wir die in den Formeln **1** und **12** auf Seite 2236 angegebenen Bezifferungen der Ringsysteme.

⁴⁾ Dihydroverrucarol A (**16**) und alle seine Derivate besitzen keinen scharfen Smp. Die Signale in ihren NMR.-Spektren sind ebenfalls oft unscharf.



⁵⁾ Diese Verbindung ist nicht ganz rein, sondern ein Gemisch der beiden C_9 -Epimeren.

Das dritte Sauerstoffatom des Verrucarols (**1**) liegt als Äthersauerstoff vor. Das in den NMR.-Spektren auftretende *AB*-System bei ca. 7τ mit der Spin-Spin-Kopplungskonstante J von 4 cps (vgl. z.B. Fig. 1 von Di-O-acetylverrucarol (**10**)) ist einer $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$ -Gruppierung zuzuordnen. Ein analoges *AB*-System ist auch im NMR.-Spektrum des Trichothecolons (**26**) (vgl. Fig. 3) sowie des Fumagillols [12]⁶) und des Streptolydigins [13] sichtbar. Während geminale H-Atome mit einem normalen Valenzwinkel von $109,5^\circ$ eine Kopplungskonstante von 12–15 cps ergeben, zeigen solche mit grösseren Winkeln entsprechend kleinere Kopplungskonstanten. (Bei einem Winkel von 125° ist die Kopplungskonstante $J = 0$ [14].) So koppeln z.B. die geminalen Wasserstoffatome von Styroloxid oder Propylenoxid mit ca. 5,5 cps [14] [15]. Die chemische Verschiebung der entsprechenden Signale in Verrucarol (**1**) und die beobachtete Kopplungskonstante sind deshalb besser mit dem Vorliegen eines endständigen Oxiranrings und nicht, wie früher angenommen [1], mit einem Oxetanring vereinbar (vgl. auch [3]). So treten z.B. die Signale der α -Wasserstoffatome des Trimethylenoxids bei tieferem Feld, bei ca. $5,3\tau$, auf [15]. Verrucarol (**1**) sowie alle Derivate mit intakter Epoxygruppe zeigen im IR eine scharfe C–O-Bande bei $960\text{--}970\text{ cm}^{-1}$). – Das Vorliegen einer endständigen Epoxygruppe liess sich chemisch durch die Reduktion mit LiAlH_4 beweisen. Verrucarol (**1**) lieferte Dihydroverrucarol B (**8**), und Dihydroverrucarol A (**16**) ergab Tetrahydroverrucarol (**18**). Die NMR.-Spektren der Reduktionsprodukte **8** und **18** zeigen die typischen Signale der Epoxygruppe nicht mehr; sie sind jedoch durch das Singlett einer neuen CH_3 -Gruppe bei ca. $8,5\tau$ charakterisiert. Gleichzeitig ist eine neue, tertiäre HO-Gruppe entstanden, was aus der Bildung der Di-O-acylderivate **9** und **19** sowie der Ketoaldehyde **15** und **24** hervorgeht. Die IR.-Spektren dieser vier Verbindungen weisen noch eine freie HO-Bande bei ca. 3600 cm^{-1} auf. Der endständige Oxiranring wird weiterhin durch die Isolierung des Dehydratisierungsprodukts **5**, das eine endständige Methylengruppe enthält, bestätigt. **5** entstand in sehr geringen Mengen bei der bei 90° vorgenommenen Acetylierung von **8**. Die Öffnung des Oxiranrings mit wässriger H_2SO_4 lieferte jedoch wider Erwarten kein 1,2-Diol, sondern ein gegen HJO_4 und Bleitetraacetat beständiges Produkt, was durch die weiter unten beschriebene Umlagerung erklärt werden kann. Analoge Umlagerungen traten auch bei der Öffnung des Oxiranrings mit HCl und HBr ein (siehe unten). Gegen Alkalien, z.B. beim Erhitzen mit KOH in wässrigem Methanol während 4,5 Std., war Verrucarol (**1**) äusserst beständig.

Verrucarol (**1**) besitzt keine Carbonylgruppe; das vierte Sauerstoffatom ist inert und, wie die weiteren Untersuchungen zeigen, Glied eines gesättigten Sechsrings. Die beiden α -ständigen Protonen an C-2 und C-11 sind in allen NMR.-Spektren erkennbar.

Schliesslich enthält Verrucarol (**1**) noch eine tertiäre Methylgruppe, die in den NMR.-Spektren als Singlett bei ca. 9τ erscheint.

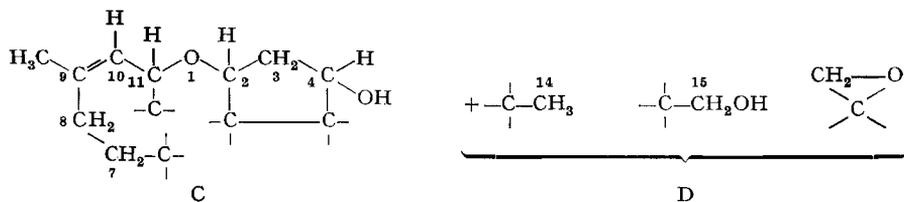
B. Atomsequenz. Teilstruktur

Die nachgewiesenen funktionellen Gruppen und die verbleibenden H-Atome des Gerüsts können auf Grund der NMR.- und IR.-Daten von zahlreichen Derivaten des

⁶) Wir danken Herrn Prof. Dr. D. ARIGONI, ETH, Zürich, für die Überlassung einer Probe von Fumagillol.

⁷) Die Frequenz dieser Schwingung ist etwas grösser, als sie sonst bei Epoxiden beobachtet wird [16].

Verrucarols in die folgende Atomsequenz C, welche noch die zusätzlichen Strukturelemente D enthalten muss, eingeordnet werden [1]:



NMR.-Spektren

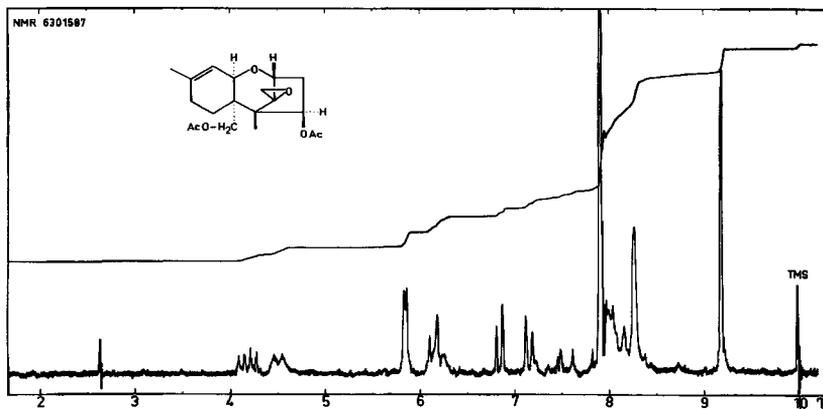


Fig. 1. Di-O-acetyl-verrucarol (10) in Deuteriochloroform⁸⁾

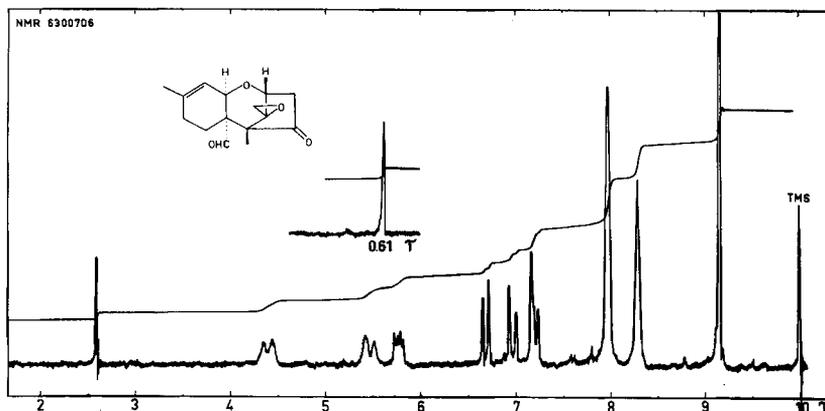


Fig. 2. Ketoaldehyd 6 in Deuteriochloroform⁸⁾

⁸⁾ Aufgenommen mit einem VARIAN Spektrometer A-60 (60 MHz) im physikal.-chem. Laboratorium der SANDOZ AG, Basel (Drs. K. FREI und P. NIKLAUS). Chemische Verschiebungen in τ -Werten nach G. V. D. TIERS, J. physical. Chemistry 62, 1151 (1958), mit $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ (TMS) als internen Standard. Alle Substanzen in CDCl_3 gelöst, ausser **33**, **39** und **41**, die in CCl_4 gelöst wurden. In Klammern sind die Spin-Spin-Kopplungskonstanten J in cps angegeben. Bei eindeutig erkennbaren Feinstrukturen bedeuten: s = Singlett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett und m = Multipllett.

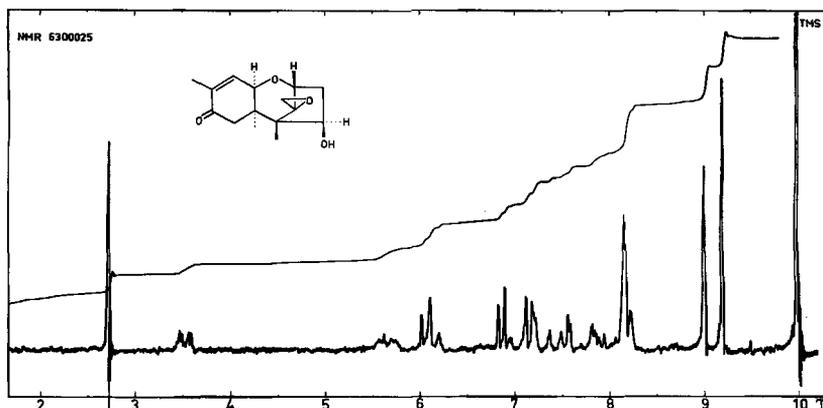


Fig. 3. Trichothecolon (26) in Deuteriochloroform⁸⁾

IR.-Absorptionsspektren

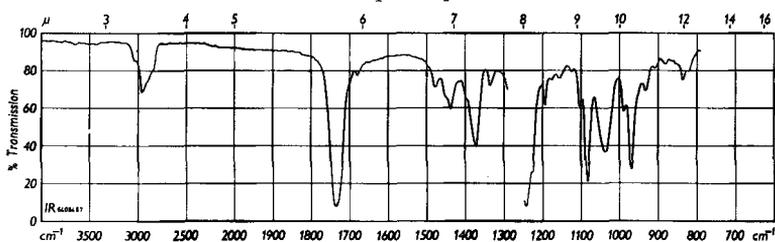


Fig. 4. Di-O-acetyl-verrucarol (10) in Methylenechlorid⁹⁾

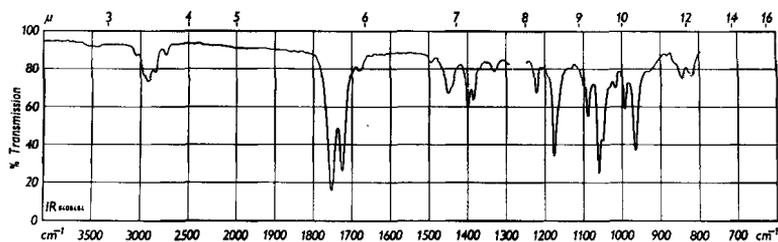


Fig. 5. Ketoaldehyd 6 in Methylenechlorid⁹⁾

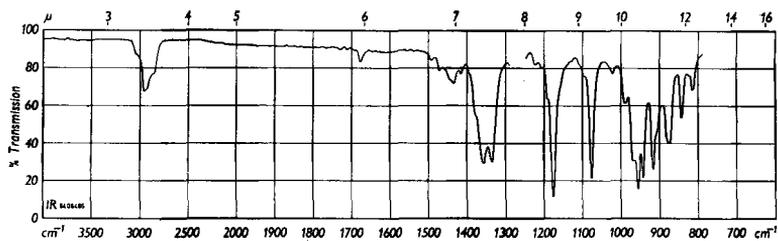


Fig. 6. Mono-O-mesyl-desoxyverrucarol (29) in Methylenechlorid⁹⁾

⁹⁾ Aufgenommen mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Zweistrahlspektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Optik im physikal-chem. Laboratorium der SANDOZ AG., Basel (Drs. K. FREI und M. KOHLER).

Zuordnung der H-Atome in den NMR.-Spektren⁸⁾

Subst. Fig.	C-2	C-3 ^{a)}	C-4	C-10 ^{b)}	C-11	C-13 ^{c)}	C-14	C-15	C-16 ^{d)}	Diverse ^{h)}
1	ca. 6,3		5,3 m	4,55 d(5)	6,2 d(5)	7,05 AB(4)	9,08 s	6,3 AB(12)	8,28 s	
3	6,49 m		5,7 m	4,59 d(5)	6,19 d(5)	7,05 AB(4)	9,20 s	9,15 s	8,30 s	
5	6,12 m		4,14 dd(3,5; 8)	4,54 d(5)	5,54 d(5)	4,81 s; 5,23 s	8,97 s	5,85 s	8,30 s	2 Ac: 7,90 s u. 7,96 s
6	5,78 dd(2; 4)	7,2 ^{d)}	—	4,59 d(5)	5,62 d(5)	6,85 AB(4)	9,16 s	0,61 s	8,30 s	C-7 + C-8: 7,99 s
9	6,47 m		4,29 dd(3,5; 7,5)	4,65 d(5)	6,2 d(5)	8,51 s	8,97 s	5,88 AB(12)	8,30 s	2 Ac: 7,91 s u. 7,95 s
10	ca. 6,2		4,19 dd(3,5; 7,5)	4,50 d(5)	ca. 6,2	7,0 AB(4)	9,20 s	5,85 AB(12)	8,28 s	2 Ac: 7,92
13	4,60 dd(3; 6)		4,85 dd(6; 9)	4,40	ca. 6	5,69 s	8,79 s	ca. 6	8,26 s	4 Ac: 7,93-7,99
15	5,80 dd(2; 4)	7,3 ^{d)}	—	4,59 d(5)	5,6	8,34 s	8,90 s	0,73 s	8,34 s	
17	6,3 m		4,25 dd(3,5; 7,5)	ca. 8	6,22 d(5)	7,01 AB(4)	9,25 s	5,79 s	8,90 d(6)	2 Ac: 7,90 s u. 7,95 s
20	5,83 m	7,3 ^{d)}	—	ca. 8	5,7	6,85 AB(4)	9,19 s	0,57 s	9,17 d(6)	
24	ca. 5,8	7,4 ^{d)}	—	ca. 8	ca. 5,8	8,30 s	8,93 s	0,65 s	8,91 d(6)	
26	ca. 6,1		5,7 m	3,55 m	ca. 6,1	7,02 AB(4)	9,20 s	9,0 d(1)	8,17 d(1)	
27	6,3 m		4,40 dd(4; 7,5)	ca. 4,5	6,09 d(5)	6,99 AB(4)	9,01 s	5,79 AB(11)	8,23 s	2 Ms: 6,87 s u. 6,90 s
28	6,4 m		4,45 dd(4; 7,5)	ca. 4,5	6,04 d(5)	6,99 AB(4)	8,86 s	6,67 AB	8,27 s	1 Ms: 6,90 s
29	6,45 m		ca. 4,6	ca. 4,6	6,1 d(5)	7,0 AB(4)	9,15 s	9,07 s	8,27 s	1 Ms: 6,92 s
30	6,12 m		4,62 dd(4; 7,5)	3,48 m ^{e)}	6,0 d(5)	6,98 AB(4)	9,16 s	8,95 d(1)	8,15 ^{e)}	1 Ms: 6,91 s
31	5,80 dd(6; 11)		4,98 dd(6; 10)	3,41 m ^{e)}	ca. 6,0	ca. 6,0	8,80 s	8,93 d(1)	8,13 ^{e)}	1 Ms: 6,92 s
33	2,68 d(6); 3,76 d(6) AB		—	4,52	5,79 d(5)	—	8,93 s	—	8,25 s	C-7 + C-8: 8,05 s; 2-OCH ₃ : 6,21 s; 6,35 s
34	2,55 d(6); 3,58 d(6) AB		—	4,4 d(5)	5,75 d(5)	6,2 s	8,72 s	0,32 s	8,28 s	
37	5,90 dd(6; 12,5)		4,78 dd(5,5; 11)	4,46 d(5)	6,2	8,65 s	8,85 s	6,05 AB(12)	8,27 s	2 Ac: 7,95 s u. 7,99 s
41	2,93 d(6); 3,87 d(6) AB		—	4,62 d(5)	5,94 d(5)	8,68 s	8,95 s	—	8,30 s	1 OCH ₃ : 6,40 s
44	ca. 6,1		4,72 dd(5,5; 11)	4,33 d(5)	ca. 6,1	8,78 s	8,89 s	6,04 AB(12)	8,25 s	2 Ac: 7,94 s u. 7,99 s
45	5,91 dd(2,5; 4)	7,4 ^{d)}	—	4,33	ca. 6,25	8,80 s	8,85 s	6,36 AB(9)	8,25 s	
46	6,04 dd(2; 5,5)		4,51 dd(6,5; 9)	4,35	5,85	8,83 s	8,95 s	6,33 AB(9)	8,23 s	1 Ac: 7,92 s
47	—		ca. 4,5	4,5	ca. 6,0	8,70 s	8,75 s	ca. 6,0	8,26 s	2 Ac: 7,92 s u. 7,96 s
49	5,90 ^{e)}		4,39 dd(2,5; 7)	ca. 8	6,55 ^{e)}	ca. 7,5	8,96 s	5,81 AB(12)	8,25 s	2 Ac: 7,82; 7,90; C-8: 4,8
50	5,92 ^{e)}		4,45 dd(2,5; 7)	ca. 8	6,95 ^{e)}	ca. 7,5	8,91 s	5,93 AB(12)	9,1 d(6)	2 Ac: 7,86 s u. 7,92 s
51	ca. 5,9		4,35 dd(3; 7,5)	3,47 m ^{e)}	ca. 5,9	8,50 s	8,96 s	5,71 AB(12)	8,16 ^{e)}	2 Ac: 7,89 s u. 8,06 s
52	2,50 d(6); 3,46 d(6) AB		—	3,35 m ^{e)}	5,37 d(5)	—	8,82 s	—	8,16 ^{e)}	2-OCH ₃ : 6,14; 6,25; C-7: 6,96 AB(17)

a) Diese Protonen lassen sich im allgemeinen nicht zuordnen; sie liegen bei ca. 7,5-8,2 τ .

b) Das Dublett an C-10 (in den ungesättigten Derivaten) zeigt oft Feinstruktur, die durch Kopplung mit der C-16-Methylgruppe bewirkt wird.

c) Beim AB-System des Epoxids ist der Schwerpunkt angegeben; die beiden Dublette befinden sich in einem Abstand von ca. 0,15 ppm.

d) Schwerpunkt der AB-Komponente eines ABX-Systems. Erkennbar sind 2 Dublette ($J = 2$ und 4 cps) und Seitenbanden im Abstand von 1,5-2,0 cps.

e) In den α, β -ungesättigten Sechsringketonen ist die Kopplung des C-16-Methyls mit dem C-10-Vinylproton grösser, weshalb das Vinylproton als deutliches Multiplett und die Methylgruppe mit deutlicher Aufspaltung erscheinen. Vgl. NMR.-Spektrum von Trichothecolon (2b).

f) Dieses Methylsinglett erscheint oft relativ breit, d. h. wahrscheinlich als Dublett mit $J \approx 0,5$ cps.

g) Die Zuordnung für die Signale der C-2- bzw. C-11-Protonen ist nicht eindeutig möglich. h) Es bedeuten Ac = CH₃CO- und Ms = CH₃SO₂-.

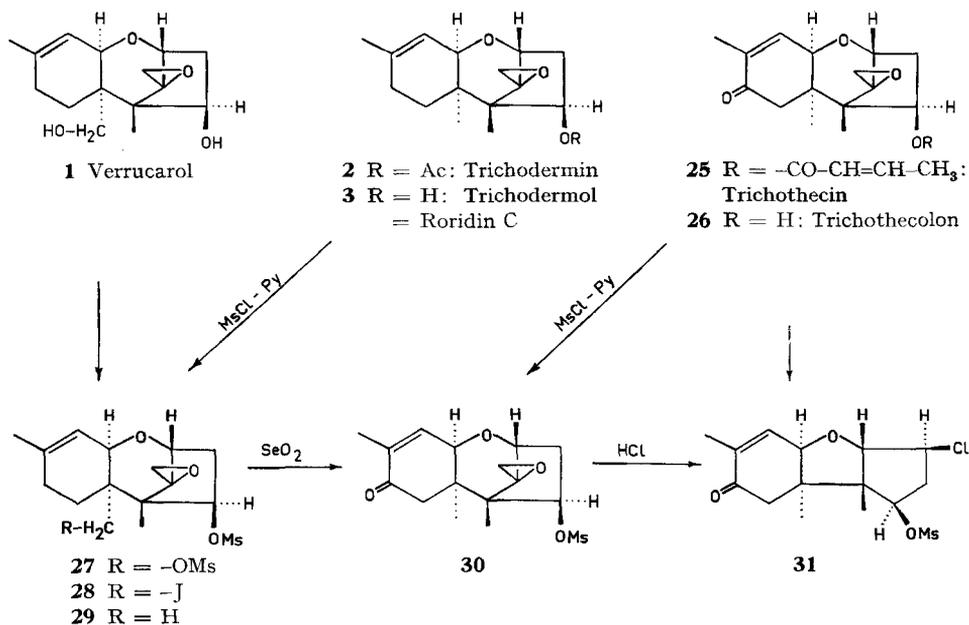
Wegleitend für die Ableitung dieser Teilstruktur war das NMR.-Spektrum des Ketoaldehyds **6** (vgl. Fig. 2 und Tab.). Von den 18 Protonen zeigen dreizehn Protonen die folgenden Signale: die zwei CH_3 -Gruppen an C-14 und C-16 als Singlette bei 9,16 und 8,30 τ , die zwei Protonen des Oxiraning als *AB*-System bei ca. 6,8 τ , ein Aldehydproton als Singlett bei 0,6 τ und die beiden vicinalen Methylengruppen an C-7 und C-8 als Singlett bei 7,99 τ (auch in **33**, Seite 2243, als Singlett erkennbar). Die restlichen Protonen finden sich in einem *AX*- bzw. *ABX*-System. Das *AX*-System wird durch das C-10-Vinylproton, das in allen Spektren der ungesättigten Reihe als Dublett (oft von der C-16-Methylgruppe noch höher gekoppelt) bei ca. 4,6 τ mit einer Kopplungskonstante $J = 5$ cps auftritt, und das zur Ätherbrücke α -ständige C-11-Methinproton gebildet. Letzteres erscheint z. B. in den Ketonen **6**, **15**, **33**, **41** und in Roridin C (**3**) als Dublett ($J = 5$ cps) bei ca. 5,6 τ bzw. bei 6,2 τ in **3**. Das *ABX*-System geht auf das zweite zur Ätherbrücke α -ständige C-2-Methinproton (*X*-Komponente) und auf die C-3-Methylengruppe (*AB*-Komponente) zurück, was durch Doppelresonanz bestätigt werden konnte¹⁰). Das C-2-Proton ist in **6** wie auch bei den Ketonen **15**, **20**, **24** und **45** als doppeltes Dublett ($J = 2$ bzw. 4 cps) bei ca. 5,8 τ und die C-3-Methylengruppe als zwei Dublette ($J = 2$ bzw. 4 cps) mit schwachen Seitenbanden (Abstand 15–20 cps) bei ca. 7,3 τ erkennbar. Das Auftreten des Vierprotonensingletts der C-7- und C-8-Methylengruppen in **6** und **33** ist ein Hinweis dafür, dass sie benachbart sind und von der Doppelbindung in α - und der Carbonylgruppe in β -Stellung etwas entschirmt werden. Im Einklang mit der Sequenz C ist das doppelte Dublett des C-4-Protons, das bei den Acetylderivaten **9**, **10** und **17** bei ca. 4,2 τ ($J = 3,5$ bzw. 7,5 cps) in Erscheinung tritt. Aus der Teilformel C und den zusätzlichen Strukturelementen D können für Verrucarol 14 Strukturen mit 7 Kombinationsarten abgeleitet werden. Welche davon zutrifft, wurde durch die im folgenden beschriebene Verknüpfung von Verrucarol mit Trichodermin (**2**) und Trichothecolon (**26**) und die im letzten Abschnitt erwähnten Abbaureaktionen entschieden.

C. Verknüpfung von Verrucarol mit Trichodermin und Trichothecolon

Zu diesem Zweck wurde Verrucarol (**1**) in das Di-O-mesylderivat **27** übergeführt. Die Behandlung von **27** mit NaJ in Aceton lieferte durch selektive nucleophile Substitution das Monojodid **28** in annehmbarer Ausbeute. Die reduktive Enthaloxygenierung von **28** mit Zink ergab Mono-O-mesyl-desoxy-verrucarol (**29**). Nach den NMR.-Spektren war der Oxiraning bei diesen Reaktionen erhalten geblieben; im NMR.-Spektrum von **29** (vgl. Fig. 7) trat ein neues Methylsinglett bei 9,15 τ auf. Da sich das Mesylderivat **29** mit Alkalien auch unter schärfsten Bedingungen nicht hydrolysieren liess, wurden sowohl Trichodermol (**3**)¹¹) als auch Roridin C mesyliert. Alle drei Mesylderivate erwiesen sich als identisch (IR.-Spektrum vgl. Fig. 6; NMR.-Spektrum vgl. Fig. 7). Durch die obige Reaktionsfolge, in der kein Asymmetriezentrum beteiligt war, ist ausser der Stellung der Hydroxymethylgruppe die Struktur und die relative Konfiguration von Verrucarol bewiesen und die Identität von Trichodermol mit Roridin C bestätigt.

¹⁰) Wir danken Herrn Dr. A. MELERA, VARIAN A.G., Research Laboratory, Zürich, bestens für diese Messungen, die mit einem HR-100-Spektrometer vorgenommen wurden.

¹¹) Wir danken Herrn Dr. W. O. GODTFREDSSEN, LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, Ballerup, Dänemark, für die Überlassung einer Substanzprobe.



Um Verrucarol (**1**) auch mit Trichothecolon (**26**) zu verknüpfen, wurde das Mesyl-derivat **29** mit SeO_2 in Dioxan in das α, β -ungesättigte Keton **30** übergeführt. Es zeigte im IR. eine neue Carbonylschwingung bei 1680 cm^{-1} . Die Verbindung **30**, obwohl sie nicht vollständig rein erhalten wurde, war identisch mit dem aus Trichothecolon (**26**) bereiteten Mesyl-derivat. Im NMR.-Spektrum erschien die C-15-Methylgruppe als Dublett ($J = 1 \text{ cps}$), was auch bei Trichothecolon (**26**) selbst beobachtet wird (NMR.-Spektrum von **26** vgl. Fig. 3). Um die Identität der Mesylate zu erhärten, wurde das aus **29** erhaltene Präparat der Verbindung **30** mit HCl in das Chlorhydrin **31** (Diskussion dieser Reaktion weiter unten) übergeführt. Es war mit dem aus Mono-

NMR.-Spektren

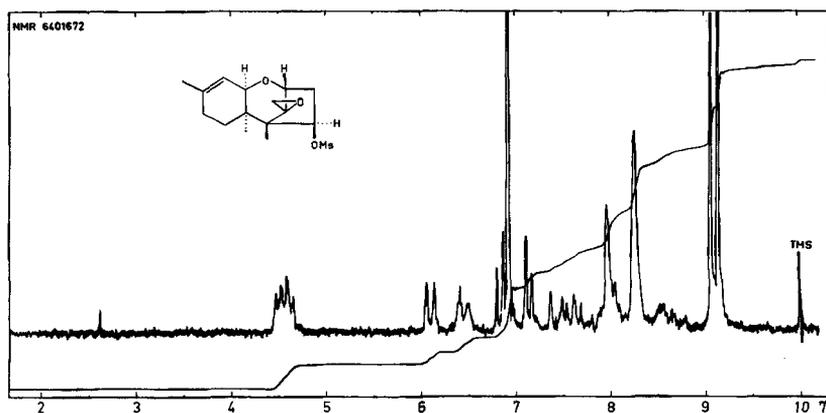
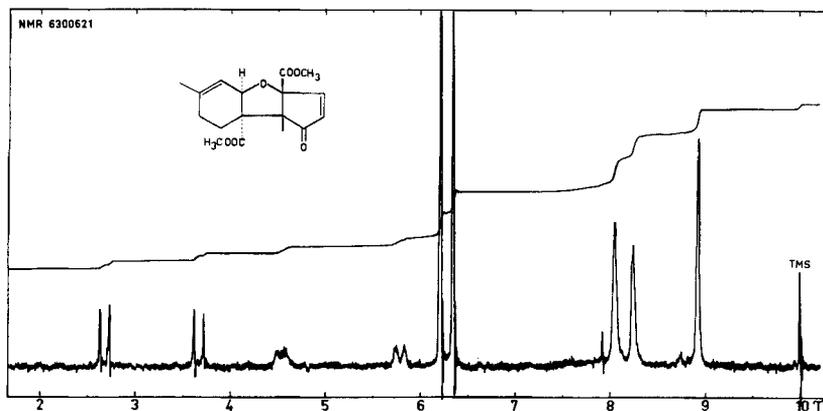
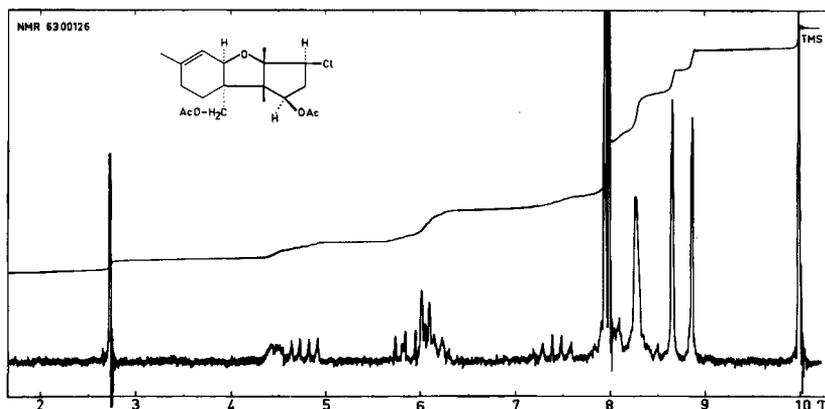


Fig. 7. Mono-O-mesyl-desoxy-verrucarol (**29**) in Deuteriochloroform⁸⁾

Fig. 8. Ketoester **33** in Tetrachlorkohlenstoff⁸⁾Fig. 9. Di-O-acetylchlorid **37** in Deuteriochloroform⁸⁾

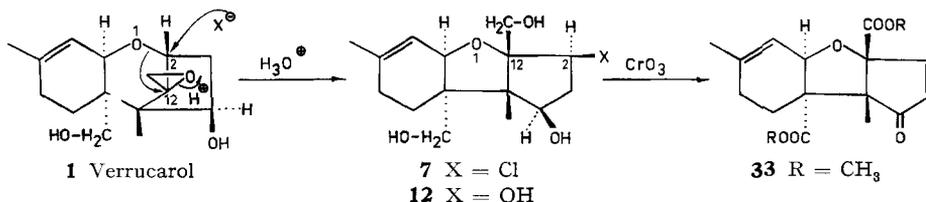
O-mesyl-trichothecolon in gleicher Weise erhaltenen Chlorhydrin identisch. Durch diese Reaktionsfolge ist die von GODTFREDSSEN & VANGEDAL [10] durchgeführte Verknüpfung von Trichodermol und Trichothecolon bestätigt. Verrucarol (**1**) und Trichothecolon (**26**) besitzen somit das gleiche Grundgerüst und die gleiche relative Konfiguration¹²⁾ wie Roridin C (Trichodermol) (**3**).

D. Umlagerung und Ringschlüsse

Mit Mineralsäuren: Wie bereits anfangs angedeutet, ist die Öffnung des Oxiranrings mit Mineralsäuren von einer Umlagerung des Grundgerüsts begleitet. So ging Verrucarol (**1**) bei der Behandlung mit wässriger H_2SO_4 in das Tetrol **12**, Di-O-acetylverrucarol (**10**) in das Di-O-acetyltetrol **14** und Dihydroverrucarol A (**16**) in das Dihydrotetrol **21** über. Bei der Acetylierung lieferte das Tetrol **12** das Tetra-O-acetyl-

¹²⁾ Zur Angabe der relativen Konfiguration soll die C-14-Methylgruppe als Bezugsgruppe dienen. Substituenten, die *cis*-ständig zu ihr angeordnet sind, werden mit den Suffixen « β » und die *trans*-ständigen mit den Suffixen « α » versehen.

derivat **13**. Die analoge Reaktion mit HCl führte bei Verrucarol (**1**) zum Chlorhydrin **7**, bei **16** zum Chlorhydrin **22** und mit HBr-Eisessig zum Bromhydrin **23**.



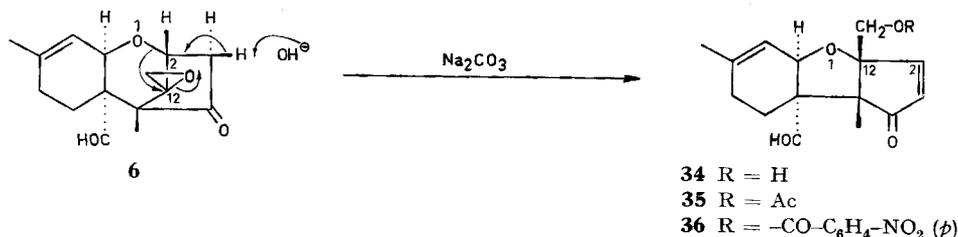
Die NMR.-Spektren der Umlagerungsprodukte zeigen an Stelle des *AB*-Systems der Oxiranprotonen zwei neue Protonen bei ca. 5–6 τ . In den acetylierten Umlagerungsprodukten **13**, **14**, **23** wie auch bei **37** und **44** (s. unten) ist das doppelte Dublett des C-4-Protons um 0,5ppm-Werte nach höherem Feld verschoben. Die Kopplungskonstanten ($J =$ ca. 6 bzw. 11 cps) sind ebenfalls grösser, was auf die Veränderung des Winkels zwischen dem C-4-H-Atom und den C-3-H-Atomen zurückzuführen ist. Die Tetrole **12** und **21** wurden weder von $HaJO_4$ noch von Bleitetraacetat angegriffen. Das Chlorhydrin **7** lieferte bei der Oxydation mit $CrO_3-H_2SO_4$ in Aceton [11] direkt eine Dicarbonsäure, die nach Behandlung mit Diazomethan den Ketodimethylester **33** ergab. Die gleichzeitig erfolgte Eliminierung von HCl ergab eine α, β -ungesättigte Fünfringketongruppierung. Im IR.-Spektrum traten entsprechende Banden bei 1720 und 1600 cm^{-1} auf. Die beiden neuen Vinylprotonen erschienen im NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 8) als neues *AB*-System mit zwei Dubletten bei 2,8 und 3,7 τ ($J = 6$ cps). Die Extinktion der Hauptabsorptionsbande im UV. war bei **33** auffallend niedrig ($\lambda_{max} = 218 m\mu$; $\log \epsilon = 3,5$). Die gleiche Beobachtung wurde auch bei den weiter unten beschriebenen umgelagerten α, β -ungesättigten Fünfringketonen **34**, **35**, **36**, **40** und **41** gemacht. Sie dürfte auf die Hinderung der Konjugation durch die aus der starren Verknüpfung resultierenden Spannungen zurückzuführen sein. Diese würden auch die niedrige Extinktion der α, β -ungesättigten Sechsringketongruppierung bei den nicht-umgelagerten Verbindungen **30**, **51** und bei Trichothecolon (**26**) erklären. Bei den Ketonen **31** und **52** ist sie hingegen erwartungsgemäss wieder normal.

Die säurekatalysierten Umlagerungsreaktionen dürften sich so abspielen, dass nach Protonierung des Oxidsauerstoffs die Bindung O1–C2 nach C-12 wandert unter Inversion dieses Asymmetriezentrums und synchroner nucleophiler Substitution an C-2. Die sterischen Voraussetzungen sind in idealer Weise erfüllt, da die Bindungen O1–C2 und C-12-Oxidsauerstoff antiparallel und coplanar sind. Auch der Angriff des Nucleophils X^- kann antiparallel zur Bindung O1–C2 erfolgen. Aus dem postulierten Reaktionsmechanismus ergibt sich die Stereochemie der Umlagerungsprodukte entsprechend **7**, indem die beiden Fünfringe *cis*-verknüpft und der Substituent X β -ständig angeordnet sein muss¹²⁾ 13).

Mit Basen: Bei der Behandlung des Ketoaldehyds **6** mit Na_2CO_3 entstand der Hydroxyketoaldehyd **34**. Er besitzt das gleiche Ringsystem wie der Ketoester **33** mit dem gleichen *AB*-System der neuen Vinylprotonen bei ca. 3 τ ($J = 6$ cps) im NMR.-Spektrum sowie zwei Schwingungen im IR. bei 1715 und 1600 cm^{-1} . Er enthält

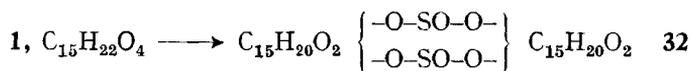
¹³⁾ Damit ist die Konfiguration von X nicht streng bewiesen. Sie ist jedoch sehr wahrscheinlich, da alle diese Reaktionen sterisch einheitlich verlaufen.

ferner eine primäre Hydroxylgruppe (IR.-Absorption bei 3550 cm^{-1}), was durch die Bildung der Ester **35** und **36** bestätigt wurde. In den NMR.-Spektren der Ester erscheinen die beiden Protonen an C-13 wie erwartet bei etwas tieferem Feld als bei **34**.



Es liegt hier der seltene Fall vor, dass eine Umlagerung unter sauren und basischen Bedingungen zum gleichen modifizierten Grundgerüst führt. Bei **6** dürfte die durch basenkatalysierte β -Elimination gelöste Bindung O_1-C_2 das Epoxid durch nucleophile Substitution an C-12 öffnen unter gleichzeitiger Protonierung des Oxids durch das Lösungsmittel.

Mit Thionylchlorid in Pyridin: Mit SOCl_2 in Pyridin lieferte Verrucarol (**1**) das Cyclosulfid **32**. Nach der vaporometrischen Molekulargewichtsbestimmung [17] liegt

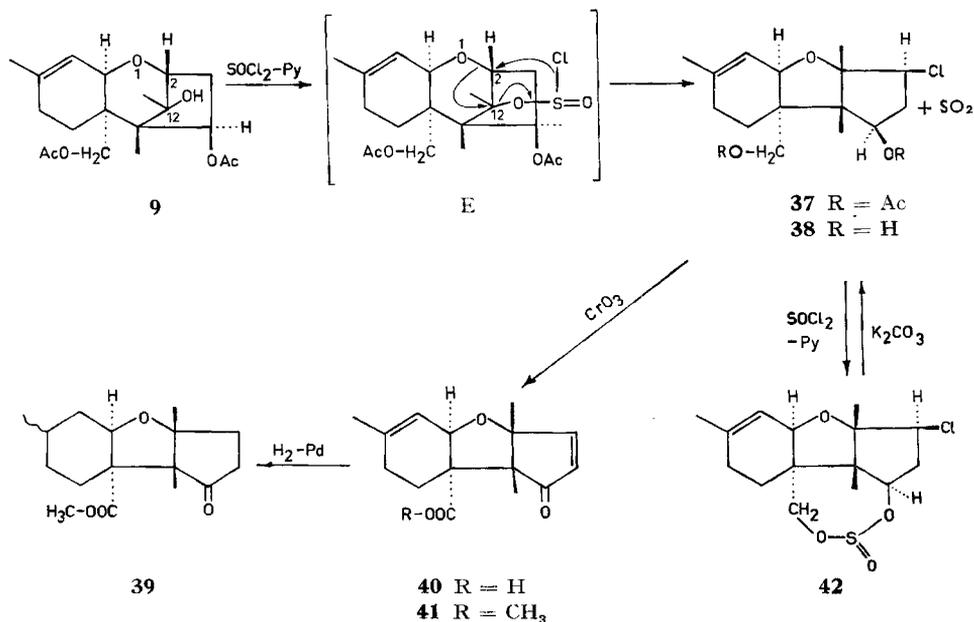


eine dimere Molekel vor. Ganz anders reagierte indessen Di-O-acetyl-dihydroverrucarol B (**9**) mit SOCl_2 in Pyridin. Statt Dehydratisierung trat Substitution mit Umlagerung ein unter Bildung des Di-O-acetyl-chlorids **37**. Sein NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 9) zeigte das doppelte Dublett des C-4-Protons bei 5,9 mit den für alle Umlagerungsprodukte typischen grossen Kopplungskonstanten von 6 cps und 12,5 cps. Mit LiAlH_4 konnte **37** leicht entacetyliert werden. Das chlorhaltige Diol **38** lieferte bei der CrO_3 -Oxydation unter Elimination von HCl die ungesättigte Ketosäure **40**, die mit CH_2N_2 in den Methylester **41** überging. Die α, β -ungesättigte Fünfringketongruppe war aus dem IR.-Spektrum (Schwingungen bei 1710 und 1600 cm^{-1}) und dem NMR.-Spektrum mit dem *AB*-System der Vinylprotonen bei ca. $3,2\tau$ ($J = 6$ cps) ersichtlich. Katalytische Hydrierung von **41** mit Pd in Essigester ergab den gesättigten Ketoester **39**, der im IR. die $\text{C}=\text{O}$ -Bande des gesättigten Fünfringketons bei 1740 cm^{-1} zeigte. Das Diol **38** liess sich mit SOCl_2 -Pyridin in guter Ausbeute in das monomere Cyclosulfid **42** überführen, das mit K_2CO_3 wieder in **38** zurückverwandelt werden konnte. Dies bestätigt die 2-Stellung des Chloratoms. Im IR.-Spektrum von **38** war eine intramolekulare Wasserstoffbrücke (in $\text{CCl}_4 \nu = 90\text{ cm}^{-1}$) zu erkennen, die vermutlich zwischen den beiden Hydroxylgruppen gebildet wird¹⁴⁾ [18].

Die Bildung von **37** aus **9** könnte über den in Formel E angedeuteten Mechanismus verlaufen. Die Stereochemie von **37** und seinen Folgeprodukten entspräche dann derjenigen der Umlagerungsprodukte **7** und **12**.

Mit Trifluoressigsäure: Eine interessante, nicht völlig geklärte Reaktion trat bei der Umsetzung von Di-O-acetyl-dihydroverrucarol (**9**) mit Trifluoressigsäure ein. Es

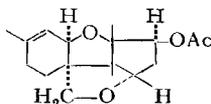
¹⁴⁾ Auch Verrucarol (**1**) zeigt Assoziation, indem das IR.-Spektrum (CCl_4) ein konzentrationsunabhängiges Dublett bei 3643 cm^{-1} (ν_{OH} , frei) und 3590 cm^{-1} (ν_{OH} , assoz.) mit $\Delta\nu = 53\text{ cm}^{-1}$ [18] besitzt.



entstand zunächst ein amorphes, scheinbar einheitliches (1 Fleck im Dünnschichtchromatogramm) Produkt, dessen IR.-Spektrum die für Trifluoracetate charakteristische C=O-Bande bei 1785 cm^{-1} zeigte. Es handelt sich um das Gemisch der Umlagerungsprodukte **43** und **46**. Nach Chromatographie an Al_2O_3 wurden die zwei krist. Stoffe **44** und **46** erhalten. **44** enthielt statt der Trifluoracetylgruppe eine freie HO-Gruppe. CrO_3 -Oxydation lieferte das Fünfringketon **47** (im IR. Bande bei 1745 cm^{-1}), das sich durch Abspaltung von Essigsäure leicht in das entsprechende α, β -ungesättigte Keton¹⁵⁾ verwandeln liess (im IR. Banden bei 1715 und 1590 cm^{-1}). In der Verbindung **46** hat sich unter Verlust von 1 Mol. Essigsäure (bezogen auf **9**) eine neue Ätherbrücke gebildet. **46** enthält keine Hydroxylgruppe mehr, und nach dem NMR.-Spektrum ist nur noch die sekundäre Acetoxygruppe vorhanden. Gleichzeitig ist ein neues AB-System bei ca. $6,3\tau$ ($J = 9\text{ cps}$) aufgetreten, das von den zwei Protonen an C-15 herrührt. Mit LiAlH_4 trat lediglich Entacetylierung ein; der neue Sauerstoffring öffnete sich nicht. Der entstandene Alkohol gab bei der CrO_3 -Oxydation das neutrale Fünfringketon **45** (IR.-Bande bei 1750 cm^{-1}). Damit ist bewiesen, dass C-15 am neuen Ring beteiligt ist¹⁶⁾. Die räumlichen Verhältnisse gestatten die Bildung des neuen

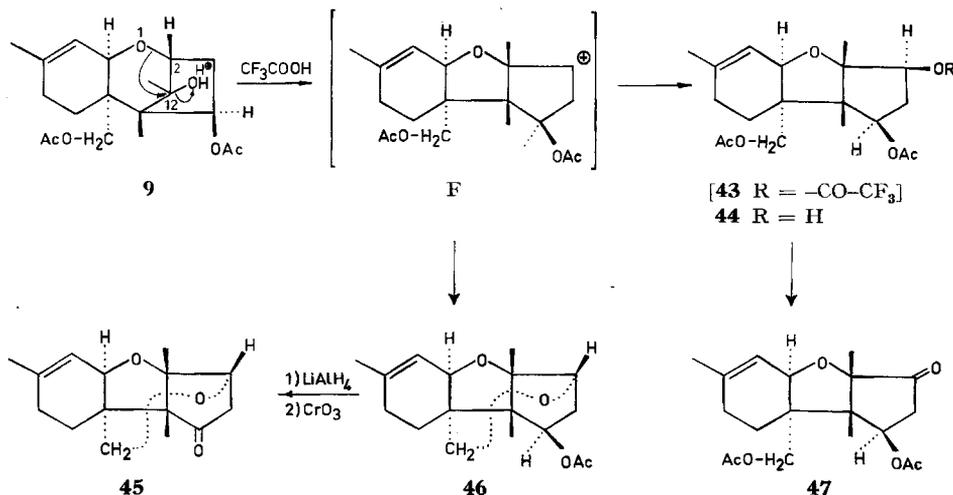
¹⁵⁾ Dieser Stoff wurde bisher nur in einem Vorversuch hergestellt.

¹⁶⁾ Auf Grund der bisherigen Ergebnisse kann die Struktur

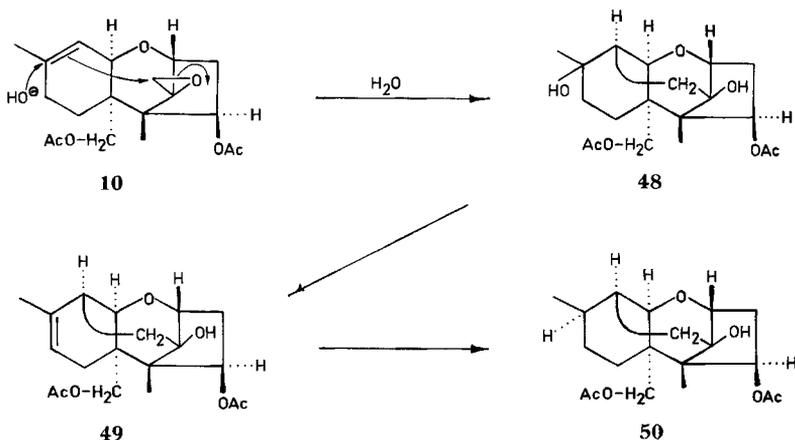


als Alternative für **45** nicht ausgeschlossen werden. Diese könnte durch 1,3-Verschiebung der Acetoxygruppe mit anschliessender Absättigung des Kations durch die C-15-Hydroxylgruppe entstehen.

α -ständigen Rings zwanglos. Um die Bildung der Umlagerungsprodukte **43** und **46** zu erklären, kann man annehmen, dass die tertiäre HO-Gruppe von **9** nach Protonierung ausgestossen wird und die O1-C2-Bindung sich wie üblich nach C-12 verschiebt. Das intermediäre Carboniumion **F** stabilisiert sich entweder durch den Eintritt des Trifluoracetats oder intramolekular durch Reaktion mit der Sauerstofffunktion an C-15.



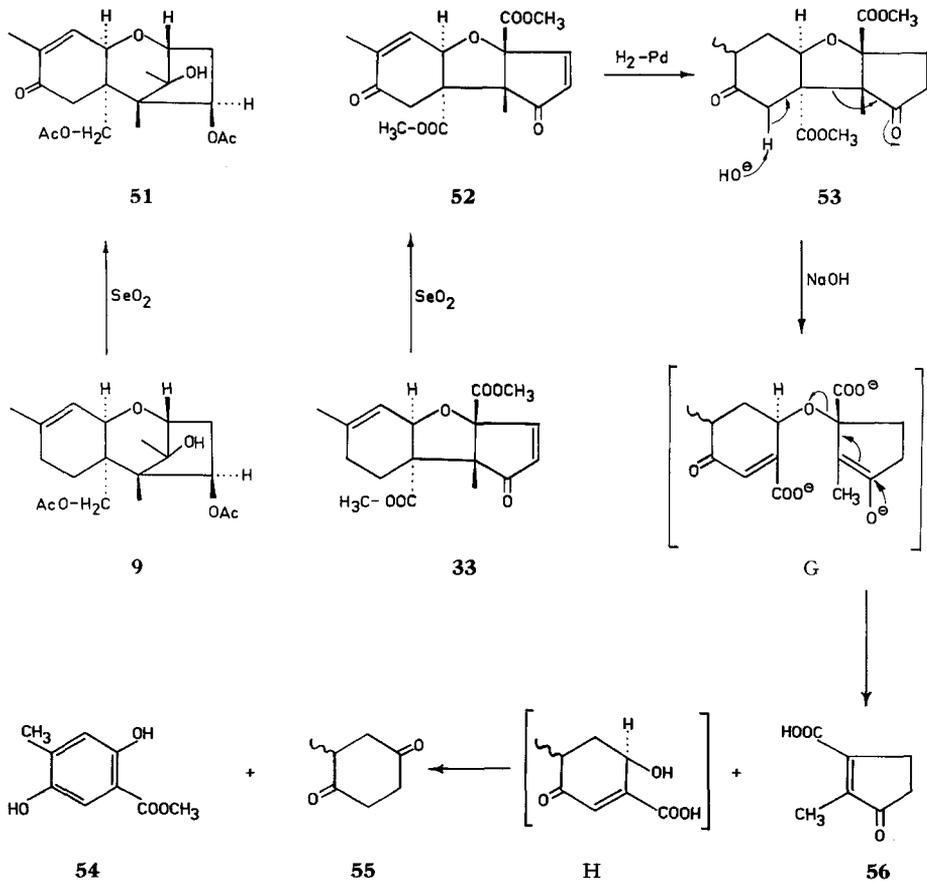
Mit Wasser bei Di-O-acetylverrucarol (**10**): Beim Kochen von **10** mit Wasser bildete sich ein Hydrat, das die Struktur **48** besitzt, denn es enthielt statt des Oxiranrings zwei tertiäre, nicht-acetylierbare Hydroxyle. Im NMR.-Spektrum war das Signal des C-16-Methyls wegen des α -Sauerstoffs nach höherem Feld verschoben (nach 8,9 τ in Dimethylsulfoxid bzw. 8,6 τ in Deuteropyridin), während das Vinylproton und AB-System der Epoxygruppe verschwunden war. Offenbar wird das Epoxid durch nucleophile Substitution mit Hilfe der π -Elektronen der C=C-Doppelbindung unter Addition von Wasser geöffnet. Dieser Ringschluss ist ohne weiteres möglich, wenn der Tetrahydropyranring die Sesselform einnimmt. Die Struktur von **48** wurde durch die Bil-



dung des Anhydroderivats **49** mit POCl_3 erhärtet. Das NMR.-Spektrum von **49** enthielt wieder ein Signal eines Vinylprotons bei $4,8 \tau$ und das Signal für eine Methylgruppe an einer Doppelbindung bei $8,25 \tau$. Die katalytische Hydrierung von **49** mit Pd ergab die gesättigte Verbindung **50**, in der das Vinylproton verschwunden war und die C-16-Methylgruppe als Dublett bei $9,1 \tau$ auftrat.

E. Lokalisierung der primären alkoholischen Hydroxylgruppe des Verrucarols

Nach der Verknüpfung von Verrucarol (**1**) mit Trichodermin (**2**) und Trichothecolon (**26**) war lediglich noch die Stellung der primären alkoholischen Hydroxylgruppe abzuklären. Zu diesem Zweck wurde der Ketoester **33** durch allylische Oxydation mit SeO_2 in Eisessig¹⁷⁾ in den Diketoester **52** übergeführt. Die gebildete α, β -ungesättigte Sechsringketongruppierung macht sich im IR. durch eine Bande bei 1685 cm^{-1} bemerkbar. Im NMR.-Spektrum erscheint das C-10-Vinylproton bei ca. $3,5 \tau$, also bei



¹⁷⁾ Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch mit CrO_3 - H_2SO_4 in Aceton [11] nachoxydiert. Dennoch wurde **52** nicht völlig rein erhalten.

tieferem Feld als beim nicht-oxydierten **33**. Die gleiche Beobachtung wurde auch an **51** gemacht, das durch SeO_2 -Oxydation von **9** erhalten wurde. Die katalytische Hydrierung von **33** mit Pd in Essigester ergab den Tetrahydrodiketoester **53**. Sein NMR.-Spektrum wies erwartungsgemäss keine Vinylprotonen mehr auf und an Stelle des Singletts der C-16-Methylgruppe ein Dublett bei 9τ . Bei der Behandlung des Diketons **53** mit 10-proz. NaOH in wässrigem Methanol während 4 Min. bei 90° trat vollständige Retro-MICHAEL-Spaltung ein, wie sie früher bei einem analogen Derivat des Trichothecolons (**26**) beobachtet worden ist [7] [8]. Die über das nicht zu fassende Zwischenprodukt G verlaufende Fragmentierung ergab in sehr guter Ausbeute die bekannte 2-Methyl-3-oxo- Δ^1 -cyclopentencarbonsäure (**56**)¹⁸. Das zweite Fragment, die Cyclohexencarbonsäure H, konnte nicht isoliert werden, da sie sofort zu einem aromatischen System oxydiert wird. Nach Behandlung der Fraktionen mit CH_2N_2 konnte jedoch der 2,5-Dihydroxy-4-methylbenzoesäure-methylester (**54**) in reinen Kristallen gewonnen werden. Die weiteren im Dünnschichtchromatogramm nachweisbaren Spaltprodukte wurden nicht rein erhalten. Der Ester **54** war noch unbekannt. Er wurde ausgehend von Tolhydrochinon mit Hilfe einer KOLBE-Synthese und anschliessender Methylierung mit CH_2N_2 hergestellt [20]. Das aus **53** erhaltene Präparat war identisch mit dem synthetischen. Als Nebenprodukt der MICHAEL-Reaktion konnte noch ein Neutralstoff isoliert werden, der im IR. eine starke C=O-Schwingung bei 1720 cm^{-1} und im NMR.-Spektrum ein Dublett einer Methylgruppe bei $8,81\tau$ ($J = 6\text{ cps}$) sowie 7 Protonen im Gebiet von $7,3\tau$ zeigte. Es liegt das 2-Methylcyclohexandion-(1,4) (**55**) [21] vor, das durch Isomerisierung und Decarboxylierung der Säure H entstanden ist. – In analoger Weise liess sich auch der Ketoester **41**, nach allylischer Oxydation mit SeO_2 , mit NaOH fragmentieren. Es entstanden die gleichen Spaltstücke **54** und **55**.

Durch diese Reaktionen ist die 15-Stellung der primären HO-Gruppe und damit auch die Konstitution des Verrucarols (**1**) eindeutig bewiesen.

Zwei von uns (J. G. und Ch. T.) danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die gewährte Unterstützung (Projekt Nr. 2627).

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block oder im Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Substanzproben zur Messung der spezifischen Drehung, der UV-, IR.- und NMR.-Spektren wurden 1 Std. bei 0,02 Torr und $60\text{--}70^\circ$ getrocknet. Die UV.-Spektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK 2, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Gitterspektrophotometer Modell 125, einem PERKIN-ELMER-IR.-Zweistrahlspektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Optik und mit einem PERKIN-ELMER-Infracord-Spektrophotometer, Modell 137, mit NaCl-Optik (wird jeweils vermerkt), und die NMR.-Spektren mit einem VARIAN-Spektrometer A-60 aufgenommen. Substanzproben zur Elementaranalyse wurden bei 0,02 Torr bei der angegebenen Zeit und Temp. getrocknet. Wir verdanken sie den mikroanalytischen Laboratorien des Instituts für Organ. Chemie (E. THOMMEN) und der SANDOZ AG (Dr. W. SCHÖNIGER). – Zur Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode [22] diente neutrales Al_2O_3 der Aktivitätsstufen I und IV der Fa. M. WOELM, Eschwege, oder Kieselgel MERCK der Korngrösse 0,15–0,3 mm, bzw. 0,2–0,5 mm und nach der Methodik von DUNCAN [23] Kieselgel der Korngrösse 0,05–0,2 mm. Für die Dün-

¹⁸) Die erhaltene Säure **56** war nach Smp., Misch-Smp., IR.- und UV.-Spektrum identisch mit einem aus Pikrotoxin erhaltenen Präparat [19], das uns Herr Dr. M. SUTTER, CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, freundlicherweise zur Verfügung gestellt hatte. Wir möchten ihm dafür bestens danken.

schichtchromatographie nach STAHL [24] wurde Kieselgel G als Adsorbens und Chloroform, das 0,5–15% Methanol enthielt, als Fließmittel verwendet. Die Flecke wurden durch J₂-Dämpfe sichtbar gemacht. – Das CrO₃-Reagens [11]: 26,7 g CrO₃; 21,3 ml konz. H₂SO₄ ad 100 ml Wasser. – Übliches Aufarbeiten bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen des Eindampfrückstands in Chloroform, Methylenchlorid oder Äther, Waschen mit 2N HCl, 2N Na₂CO₃ und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen der Lösung im Vakuum.

I. Verrucarol und Derivate des Verrucarols

Verrucarol (I) aus Verrucarin A. Eine Lösung von 5,73 g Verrucarin A, das noch Spuren von Verrucarin B enthielt, in 750 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 60 g K₂CO₃ in 200 ml Wasser (ca. 1N K₂CO₃-Lösung in 80-proz. Methanol) versetzt und das gelb gefärbte Reaktionsgemisch während 5 Std. bei 20° gerührt. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt und die alkalische Lösung mit Methylenchlorid, das 20% Äthanol enthielt, ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über MgSO₄ ergaben die Extrakte nach Eindampfen im Vakuum 2,85 g neutrales Rohprodukt. Aus Aceton-Äther wurden 2,69 g Kristalle erhalten. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther resultierte reines Verrucarol (I) in feinen Nadeln vom Smp. 155–156°. $[\alpha]_D^{25} = -39^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,069$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 3610, 3570, 1675 (*sw*), 1380, 1335, 1079, 1045, 965, 820 cm⁻¹. IR.-Spektrum (CCl₄; $c = 4 \cdot 10^{-3}$ und $2 \cdot 10^{-3}$): $\nu_{OH, \text{frei}} = 3643$ cm⁻¹; $\nu_{OH, \text{gebunden}} = 3590$ cm⁻¹; $\Delta_p = 55$ cm⁻¹. UV.-Spektrum (Äthanol): Maximum bei 195 m μ ($\log \epsilon = 3,9$). NMR.-Spektrum: vgl. Tab. Zur Analyse 3 Std. bei 100° getrocknet.

C ₁₅ H ₂₂ O ₄	Ber. C 67,65	H 8,33	O 24,03	2 (C) CH ₃ 11,3%
(266,3)	Gef. „ 68,1	„ 8,4	„ 23,7	„ 9,6%
	Gef. „ 67,95	„ 8,5%		
	Gef. „ 68,01	„ 8,59	„ 23,88%	

Mol.-Gew. Gef. 279 nach RAST; 283 \pm 6 (vaporometrische Mikromethode [17]¹⁹); 280 aus [¹⁴C]-Di-O-Benzoyl-verrucarol²⁰); 266 aus Massenspektrogramm²¹).

Di-O-acetyl-verrucarol (10). Eine Lösung von 440 mg Verrucarol (I) in 10 ml Pyridin wurde mit 8 ml Acetanhydrid versetzt und bei 20° 17 Std. stehengelassen. Übliches Aufarbeiten der gelben Lösung mit Methylenchlorid ergab 568 mg Rohprodukt, daraus aus Aceton-Äther-Petroläther 540 mg reines Di-O-acetylverrucarol (10) in farblosen Nadeln vom Smp. 148–150°. $[\alpha]_D^{25} = -17^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,221$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1730, 1675 (*sw*), 1370, 1240, 1080, 970 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: vgl. Tab. und Fig. 2. Zur Analyse 15 Std. bei 60° getrocknet.

C ₁₉ H ₂₆ O ₆	Ber. C 65,12	H 7,48	O 27,40 %
(350,4)	Gef. „ 65,2; 65,37	„ 7,3; 7,62	„ 27,0; 27,7 %

Mol.-Gew. Gef. 335,5 (vaporometrische Mikromethode [17]¹⁹).

Di-O-benzoylverrucarol (11). Eine Lösung von 72 mg Verrucarol (I) in 1 ml Pyridin wurde mit 1 ml Benzoylchlorid versetzt und bei Zimmertemperatur 20 Std. stehengelassen. Die rötlich gefärbte Reaktionslösung wurde bei 0° mit 2 ml Methanol versetzt und das Gemisch direkt an 3 g Al₂O₃ chromatographiert, wobei das entstandene Methylbenzoat mit Petroläther und das reine 11 mit Benzol eluiert werden konnten. Aus 90 mg Benzoleluat kristallisierten aus Äther-Petroläther 71 mg Di-O-benzoylverrucarol (11) vom Smp. 151–152°. $[\alpha]_D^{24} = -64^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,130$ in Aceton). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1715, 1640 (*sw*), 1575 (*sw*), 1110, 1020, 960 cm⁻¹ (Infracord). Zur Analyse 3 Std. bei 100° getrocknet.

C ₂₉ H ₃₀ O ₆ (474,5)	Ber. C 73,40	H 6,37	O 20,23%	Gef. C 73,26	H 6,49	O 19,91%
--	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

Dihydroverrucarol B (8). Eine Lösung von 1,48 g Verrucarol (I) in 10 ml abs. Tetrahydrofuran und 200 ml abs. Äther wurde portionenweise bei 0° zu einer Suspension von 1,5 g LiAlH₄ in 100 ml abs. Äther zugegeben und das Gemisch 4 Std. unter Rühren am Rückfluss erwärmt. Dann wurde

¹⁹) Die Bestimmung wurde von Herrn PD Dr. W. SIMON, ETH, Zürich, durchgeführt, wofür wir ihm bestens danken.

²⁰) Die Aktivitätsmessung verdanken wir Herrn Dr. F. KALBERER, SANDOZ AG.

²¹) Von Herrn Prof. Dr. K. BIEMANN, MIT, Cambridge, Mass., USA, aufgenommen, wofür wir ihm besten Dank aussprechen.

bei 0° vorsichtig 1N H₂SO₄ zugesetzt, bis beide Phasen klar waren; die ätherische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid, das 10% Äthanol enthielt, ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt ergab aus Aceton-Äther 1,21 g Dihydroverrucarol B (**8**) vom Smp. 100–118°. Reinstes, durch LiAlH₄-Spaltung von reinem Di-O-acetyl-dihydroverrucarol B (**9**) gewonnenes **8** zeigte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther einen Doppelsmp. bei 103–105° und 116–118°. $[\alpha]_D^{24} = -35^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,990$ in Chloroform). IR.-Spektrum (KBr) u. a. Banden bei: 1680 (*sw*), 1440, 1380, 1240, 1110, 1030, 1005, 920, 890, 820, 640 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (CDCl₃): u. a. Singlett bei 8,52 τ (C-13); 8,82 τ (C-14); 8,29 τ (C-16). Zur Analyse bei 120° unter Schmelzen getrocknet.

C₁₅H₂₄O₄ (268,3) Ber. C 67,13 H 9,02% Gef. C 66,89 H 9,02%

Di-O-acetyl-dihydroverrucarol B (9). Eine Lösung von 2,8 g Dihydroverrucarol B (**8**) in 10 ml Pyridin wurde mit 7 ml Acetanhydrid versetzt, 1 Std. auf 90° erwärmt, dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mehrmals in Benzol aufgenommen und wieder eingedampft. Aus dem Rohprodukt kristallisierten direkt 2,18 g reines Di-O-acetyl-dihydroverrucarol B (**9**), während aus den Mutterlaugenrückständen (1,4 g) nach Nachacetylieren mit Pyridin-Acetanhydrid bei 100° während 2 Std. und Reinigen über 70 g Kieselgel (Methode nach DUNCAN [23]) mit Methylenchlorid, das 1,5% Methanol enthielt, weitere 685 mg reines **9** gewonnen wurden. Nach Umkristallisieren aus Äther kristallisierte **9** in farblosen Nadeln vom Smp. 142–144°. $[\alpha]_D^{24} = -1^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,991$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 3580, 1735, 1675 (*sw*), 1465, 1225, 1080 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: vgl. Tab. Zur Analyse 15 Std. bei 50° getrocknet.

C₁₉H₂₈O₆ (352,4) Ber. C 64,75 H 8,01% Gef. C 65,00 H 8,18%

Di-O-acetyl-desoxyverrucarol (5). 280 mg Mutterlaugenrückstände von **9**, gewonnen durch LiAlH₄-Reduktion und anschließende Acetylierung aus ca. 3 g Verrucarol, die nach Dünnschichtchromatogramm neben **9** und polareren Verunreinigungen noch ca. 30% unpolare Begleitsubstanzen enthielten, wurden zweimal über 200 g Kieselgel (Methode nach DUNCAN [23]) mit Methylenchlorid, das 0,25% Methanol enthielt, chromatographiert. Die unpolare Substanz erwies sich zum Teil als Di-O-acetylverrucarol (**10**), doch konnten auch insgesamt 18 mg reines Desoxyverrucarol (**5**) als farbloses Öl abgetrennt werden. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1730, 1680 (*sw*), 1340, 1220, 1065, 985, 960 cm⁻¹ (Infracord). NMR.-Spektrum: vgl. Tab.

Ketoaldehyd 6. Eine Lösung von 65 mg Verrucarol (**1**) in 15 ml Aceton wurde mit 0,15 ml Chromsäure-Reagens [21] versetzt und 4 Min. bei 20° gerührt. Nach Versetzen mit einigen Tropfen Methanol und mit 20 ml Wasser wurde das Aceton im Vakuum entfernt, die wässrige Lösung mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organischen Lösungen mit 2N H₂SO₄ und Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem Rohprodukt (60 mg) kristallisierten aus Äther-Petroläther 34 mg Ketoaldehyd **6** in farblosen Plättchen vom Smp. 163–165°. $[\alpha]_D^{23} = -4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,975$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 2720 (*sw*), 1750, 1725, 1675 (*sw*), 1390, 1380, 1215, 1170, 1080, 1055, 985, 960 cm⁻¹ (vgl. Fig. 5). UV.-Spektrum (Cyclohexan): Maxima bei 187 m μ ($\log \epsilon = 4,04$); 299 m μ ($\log \epsilon = 1,94$); 309 m μ ($\log \epsilon = 1,93$); 319 m μ ($\log \epsilon = 1,75$). NMR.-Spektrum: vgl. Tab. und Fig. 2. Zur Analyse 15 Std. bei 80° getrocknet.

C₁₅H₁₈O₄ (262,3) Ber. C 68,69 H 6,91% Gef. C 68,41 H 6,95%

Ketoaldehyd 15. Eine Lösung von 80 mg Dihydroverrucarol B (**8**) in 20 ml Aceton wurde mit 0,15 ml Chromsäure-Reagens versetzt und 4 Min. bei 20° gerührt. Aufarbeiten wie bei **6** beschrieben lieferte 72 mg Rohprodukt, das aus Äther 40 mg rohe Kristalle ergab. Nach Chromatographie an 40 g Kieselgel (Methode nach DUNCAN [25]) mit Methylenchlorid, das 3% Methanol enthielt, kristallisierten aus Aceton-Äther-Petroläther 20 mg reiner Ketoaldehyd **15** in farblosen Plättchen vom Smp. 172–175°. $[\alpha]_D^{23} = -26^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,085$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 3590, 2725 (*sw*), 1750, 1725, 1675 (*sw*), 1380, 1110, 1060 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: vgl. Tab. Zur Analyse 15 Std. bei 80° getrocknet.

C₁₅H₂₀O₄ (264,3) Ber. C 68,16 H 7,63% Gef. C 67,91 H 7,61%

Dihydroverrucarol A (16). Eine Lösung von 213 mg Verrucarol (**1**) in 30 ml Essigester wurde unter Normalbedingungen in Gegenwart von 50 mg Pd auf Kohle hydriert, bis nach 16 Std.

33 ml H₂ (1 Äquivalent) verbraucht waren. Der Katalysator wurde über eine Schicht Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vom Essigester befreit. Das farblose Rohprodukt ergab aus Aceton-Äther-Petroläther 184 mg Dihydroverrucarol A (**16**) vom Smp. 149–151°. $[\alpha]_D^{25} = -6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,101$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 3600, 3450, 1080, 1050, 965 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Äthanol): keine selektive Absorption. NMR.-Spektrum (CDCl₃) u. a. Signale bei: Singlett bei 9,17 τ (C-14); Dublett bei 9,13 τ (6) (C-16); AB-System bei 7,03 τ (4) (C-13). Für die Analysen wurde bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

C ₁₅ H ₂₄ O ₄	Ber. C 67,14	H 9,03	O 23,85	%
(268,3)	Gef. „ 67,4; 67,55; 67,22	„ 8,8; 9,17; 9,28	„ 23,8; 23,99%	

Di-O-acetyl dihydroverrucarol A (17). Eine Lösung von 50 mg Dihydroverrucarol A (**16**) in 0,6 ml Pyridin wurde mit 0,6 ml Acetanhydrid 15 Std. bei 20° stehengelassen und im Vakuum eingedampft. Der farblose Rückstand wurde mehrmals in Aceton aufgenommen und wieder eingedampft. Aus dem Rohprodukt (60 mg) wurden aus Äther-Petroläther 36 mg Di-O-acetyl-dihydroverrucarol A (**17**) in feinen Kristallen vom Smp. 97–100° erhalten. $[\alpha]_D^{24} = -13^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,620$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1735, 1370, 1240, 1200, 1085, 965 cm⁻¹. NMR.-Spektrum vgl. Tab. Zur Analyse 3 Std. bei 25° getrocknet.

C ₁₉ H ₂₈ O ₆	Ber. C 64,75	H 8,01	O 27,24	Acetyl 24,5%
(352,4)	Gef. „ 64,9	„ 7,9	„ 27,2	„ 26,0%

Tetrahydroverrucarol (18). Eine Lösung von 150 mg Dihydroverrucarol A (**16**) in 20 ml Äther-Tetrahydrofuran(3:1) wurde bei 0° zu einer Suspension von 100 mg LiAlH₄ in 20 ml abs. Äther portionenweise zugegeben und das Ganze 3 Std. unter Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde bei 0° vorsichtig mit 1N H₂SO₄ versetzt, bis beide Phasen klar waren, die wässrige Phase mit Äther extrahiert, die Extrakte mit 2N H₂SO₄ und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rohextrakt (148 mg) lieferte aus Äther 111 mg Tetrahydroverrucarol (**18**) in farblosen Plättchen vom Smp. 164–166°. $[\alpha]_D^{24} = -9^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,097$ in Chloroform). IR.-Spektrum (Nujol) u. a. Banden bei: 3400, 1220, 1130, 1075, 1060, 995, 910 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (CDCl₃): u. a. Singlette bei 8,48 τ (C-13); 8,93 τ (C-14); Dublett bei 9,13 τ (6) (C-16). Zur Analyse 3 Std. bei 100° getrocknet.

C ₁₅ H ₂₆ O ₄	Ber. C 66,64	H 9,70	O 23,66%
(270,4)	Gef. „ 66,68; 66,6	„ 9,67; 9,91	„ 23,78%

Di-O-acetyl-tetrahydroverrucarol (19). 30 mg **18** wurden wie üblich mit Acetanhydrid und Pyridin 24 Std. bei 20° stehengelassen. Übliches Aufarbeiten ergab rohes **19**, das sich beim Stehen mit 2-proz. CrO₃-Lösung in Eisessig bei 20° während 24 Std. nicht veränderte. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei 3540, 1735, 1360, 1220, 1080 und 965 cm⁻¹ (Infracord).

Ketoaldehyd 20. Eine Lösung von 90 mg Dihydroverrucarol A (**16**) in 30 ml Aceton wurde mit 0,2 ml Chromsäure-Reagens (entspr. 2 O-Äquivalenten) versetzt und 4 Min. bei 20° gerührt. Übliches Aufarbeiten wie bei **6** beschrieben ergab 85 mg rohes Neutralprodukt, wovon aus Äther-Petroläther 40 mg Ketoaldehyd **20** in Nadeln vom Smp. 115–117° kristallisierten (sublimiert ab ca. 95° als feine Nadeln). $[\alpha]_D^{29} = +55^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,870$ in Chloroform) IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 2700 (*sw*), 1750, 1730, 1050, 960 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Cyclohexan): Maxima bei 291 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,77$); 299 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,84$); 309 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,80$). NMR.-Spektrum: vgl. Tab. Zur Analyse 15 Std. bei 40° getrocknet.

C ₁₅ H ₂₀ O ₄ (264,3)	Ber. C 68,16	H 7,63%	Gef. C 67,90	H 7,85%
--	--------------	---------	--------------	---------

Ketoaldehyd 24. Eine Lösung von 122 mg Tetrahydroverrucarol (**18**) in 20 ml Aceton wurde mit 0,25 ml Chromsäure-Reagens versetzt und bei 20° 5 Min. gerührt. Aufarbeiten wie bei **6** beschrieben ergab nach Eindampfen 130 mg rohes **24**, das durch Chromatographie an 100 g Kieselgel (Methode nach DUNCAN [23]) mit Methylchlorid, das 3% Methanol enthält, von den Nebenprodukten getrennt wurde. Aus Äther-Petroläther wurden 42 mg reiner Ketoaldehyd **24** in Nadeln vom Smp. 116–118° erhalten. $[\alpha]_D^{23} = +52^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,850$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 3590, 2725 (*sw*), 1750, 1720, 1380, 1105, 1075, 1050, 1000, 915, 805 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: vgl. Tab. Zur Analyse 15 Std. bei 70° getrocknet.

C ₁₅ H ₂₂ O ₄ (266,3)	Ber. C 67,65	H 8,33%	Gef. C 67,88	H 8,54%
--	--------------	---------	--------------	---------

II. Verknüpfung mit Trichodermin und Trichothecolon

Di-O-mesylyverrucarol (27). Zur Lösung von 1,05 g Verrucarol (1) in 10 ml abs. Pyridin bei 0° wurden in Abständen von 2 Std. dreimal 0,5 ml Methansulfonylchlorid zugegeben. Anschliessend wurde 24 Std. bei 25° stehengelassen, das Reaktionsgemisch auf 100 ml Eiswasser gegossen und mit dreimal je 100 ml Methylchlorid extrahiert. Die mit zweimal 2N H₂SO₄, zweimal 5-proz. NaHCO₃ und Wasser gewaschenen Auszüge wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockne gebracht. Kristallisation aus Methylchlorid-Äther gab 1,62 g 27 in farblosen Kristallen vom Smp. 184–185°, der durch weitere Kristallisation nicht mehr erhöht wurde. $[\alpha]_D^{21} = -9^\circ$ ($c = 0,98$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1675, 1360, 1330, 1175, 1080, 960 cm⁻¹. Zur Analyse 3 Std. bei 80° getrocknet.

C ₁₇ H ₂₆ O ₈ S ₂	Ber. C 48,3	H 6,2	O 30,3	S 15,2%
(422,5)	Gef. „ 48,3	„ 5,8	„ 30,4	„ 14,9%

Jodid 28. 1,19 g Di-O-mesylyverrucarol (27) und 3,0 g NaJ wurden mit 50 ml Aceton in einem Autoklaven 24 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde von ausgeschiedenem Na-Mesylyat abfiltriert, der Rückstand gut mit Chloroform nachgewaschen (250 ml) und das Filtrat mit zweimal 100 ml 0,1N Thiosulfatlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde die organische Phase eingedampft. Der Rückstand, aus Äther-Pentan kristallisiert, gab 939 mg 28 in farblosen Kristallen vom Smp. 155–156°. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1670, 1360, 1340, 1180, 1080, 960 cm⁻¹. Zur Analyse 3 Std. bei 80° getrocknet.

C ₁₆ H ₂₃ O ₅ JS	Ber. C 42,3	H 5,1	O 17,6	S 7,1	J 27,9%
(454,3)	Gef. „ 42,1	„ 5,2	„ 18,0	„ 7,3	„ 27,8%

Mono-O-mesyl-desoxy-verrucarol (29). Eine Lösung von 101 mg Jodid 28 in 2 ml 95-proz. Äthanol und 300 mg Zinkstaub wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand mit dreimal 30 ml Chloroform extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge wurden eingedampft und der Rückstand (77 mg) an 5,5 g Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform-Äthanol-(99:1) liessen sich 64 mg 29 eluieren. Zweimalige Kristallisation aus Äther-Pentan gab 25 mg 29 in farblosen Kristallen vom Smp. 168–170°. $[\alpha]_D^{21} = -22^\circ$ ($c = 0,56$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1670, 1360, 1340, 1170, 1070, 960 cm⁻¹. Zur Analyse 3 Std. bei 80° getrocknet.

C ₁₆ H ₂₄ O ₅ S	Ber. C 58,5	H 7,4	O 24,4	S 9,7%
(328,4)	Gef. „ 58,2	„ 7,1	„ 24,4	„ 9,4%

Mono-O-mesyl-desoxy-verrucarol (29) ist nach Misch-Smp., Dünnschichtchromatographie und IR.-Spektrum identisch mit Mono-O-mesyltrichodermol und Mono-O-mesylroridin C (s. die beiden nächsten Abschnitte).

Mono-O-mesyltrichodermol (29). Die Lösung von 110 mg Trichodermol (3) in 1 ml abs. Pyridin wurde bei 0° mit 0,5 ml Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 3 Std. bei 20° wurde auf 20 ml Eiswasser gegossen und dieses mit dreimal 50 ml Chloroform extrahiert. Die mit zweimal 2N HCl, zweimal 5-proz. NaHCO₃ und Wasser gewaschenen Auszüge wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab nach zweimaliger Kristallisation aus Chloroform-Äther 42 mg 29 in farblosen Kristallen vom Smp. 167–168° $[\alpha]_D^{21} = -24^\circ$ ($c = 0,85$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1670, 1360, 1340, 1170, 1070, 960 cm⁻¹.

Mono-O-mesylroridin C (29). 26 mg Roridin C wurden wie oben beschrieben mit Methansulfonylchlorid und Pyridin behandelt. Es resultierten aus Äther-Petroläther 13 mg feine Plättchen vom Smp. 166–168°. $[\alpha]_D^{25} = -29^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,735$ in Chloroform).

Oxydation von Mono-O-mesyl-desoxy-verrucarol (29) zu Mono-O-mesyltrichothecolon (30). Eine Lösung von 384 mg 29 in 40 ml abs. Dioxan wurde mit 142 mg SeO₂ 24 Std. bei 80° gerührt. Nach Filtration durch Talksicht wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml abs. Aceton gelöst und unter Rühren bei 20° mit 0,50 ml CrO₃-Reagens versetzt. Nach total 5 Min. wurde mit 100 ml Wasser versetzt und dieses dreimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben 326 mg Rückstand. Dieser wurde an 16,5 g Kieselgel chromatographiert. Die mit Chloroform eluierten Fraktionen (148 mg) waren nach Dünnschichtchromatogramm und IR.-Spektrum (in CH₂Cl₂ u. a. Banden bei: 1680, 1360, 1340, 1170, 1070, 960 cm⁻¹) identisch mit O-Mesyltrichothecolon (30).

Das NMR.-Spektrum zeigte aber neben den durch O-Mesyltrichothecolon hervorgerufenen Signalen einige zusätzliche Banden. Diese Verunreinigung (vermutlich der durch Oxydation der Methylgruppe an der Doppelbindung entstandene Aldehyd) konnte auch durch fraktionierte Kristallisation nicht entfernt werden. Das reinste, aus Äther umkristallisierte Präparat zeigt den Smp. 138–142°. Die Kristalle und Mutterlaugen (148 mg) wurden vereinigt und nach Zusatz von 2 ml 10 N HCl 20 Min. bei 20° stehengelassen. Dann wurde auf 50 ml Eiswasser gegossen und nach 15 Min. mit dreimal 50 ml Chloroform extrahiert. Die mit 5-proz. NaHCO₃-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschenen Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, mit etwas Tierkohle versetzt, über eine Talkschicht filtriert und eingedampft. Es resultierten 161 mg Rohprodukt, das an 14 g Kieselgel (MERCK, Korngrösse 0,05–0,2 mm) chromatographiert wurde. Die mit Chloroform-Methanol-(99:1) eluierten Fraktionen (63 mg) wurden aus Benzol-Äther und Benzol-Pentan fraktioniert kristallisiert. Eine der Fraktionen (8 mg) zeigte den Smp. 170–172°. Diese Kristalle waren nach Dünnschichtchromatogramm, IR.-Spektrum und Mischprobe identisch mit dem aus O-Mesyltrichothecolon (30) hergestellten Chlorhydrin (31).

O-Mesyltrichothecolon (30). Zur Lösung von 500 mg Trichothecolon (26) in 20 ml Pyridin wurden bei 0° 8 ml Methansulfonylchlorid gegeben. Nach 3 Std. bei 5° wurde auf 75 ml Eiswasser gegossen, dieses mit 37 ml kalter 2 N HCl versetzt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge wurden eingedampft und aus Methanol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle zeigten den Smp. 173–175°. $[\alpha]_D^{25} = +19^\circ$ ($c = 0,88$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1680, 1360, 1340, 1170, 1070, 960 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Methanol): Maxima bei 226 m μ (log $\epsilon = 3,94$) und 325 m μ (log $\epsilon = 1,51$). Zur Analyse 2 Std. bei 80° getrocknet.

C ₁₆ H ₂₂ O ₆ S	Ber. C 56,1	H 6,5	O 28,1	S 9,4%
(342,4)	Gef. „ 55,9	„ 6,4	„ 28,4	„ 9,3%

O-Mesyl-trichothecolon-chlorhydrin (31). 100 mg O-Mesyltrichothecolon (30) wurden bei 20° in 1 ml 10 N HCl gelöst und 15 Min. bei 20° stehengelassen. Dann wurde auf Eiswasser gegossen und nach 10 Min. dreimal mit Chloroform extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge wurden eingedampft und der Rückstand zweimal aus Benzol-Pentan kristallisiert. Es resultierten 54 mg farblose Kristalle vom Smp. 172–173°. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 3600, 1680, 1360, 1340, 1170, 960 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Methanol): Maxima bei 226,5 m μ (log $\epsilon = 3,90$) und 326 m μ (log $\epsilon = 1,40$). Zur Analyse 3 Std. bei 100° getrocknet.

C ₁₆ H ₂₃ O ₆ SCl	Ber. C 50,7	H 6,1	O 23,3	S 8,5	Cl 9,4%
(378,9)	Gef. „ 50,9	„ 6,2	„ 25,7	„ 8,5	„ 9,6%

III. Umlagerungs- und Ringschlussprodukte

Chlorhydrin 7. Eine Lösung von 261 mg Verrucarol (1) in 11 ml Methanol wurde mit 1,1 ml konz. HCl versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Die klare Lösung wurde im Vakuum vollständig eingedampft, in Chloroform aufgenommen, mit 2 N Na₂CO₃ gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (300 mg) wurde an 30 g Kieselgel (Methode nach DUNCAN) mit Methylenchlorid, das 3% Methanol enthielt, chromatographiert. Aus Aceton-Petroläther kristallisierten 180 mg Chlorhydrin 7 in farblosen Prismen vom Smp. 151–153°. $[\alpha]_D^{24} = +35^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,135$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 3590, 1670 (*sw*), 1385, 1120, 1105, 1045, 980, 945 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (CDCl₃) u. a. Signale bei: Singlette bei 8,73 τ (C-14); 8,26 τ (C-16). Zur Analyse 3 Std. bei 70° getrocknet.

C ₁₅ H ₂₃ O ₄ Cl (302,8)	Ber. C 59,5	H 7,66	Cl 11,71%	Gef. C 59,9	H 7,8	Cl 12,1%
---	-------------	--------	-----------	-------------	-------	----------

Tetrol 12. Eine Lösung von 200 mg Verrucarol (1) in 40 ml 0,5 N H₂SO₄ in Wasser-Dioxan-(3:1) wurde 16 Std. bei 20° stehengelassen, hierauf wurde das Dioxan im Vakuum entfernt und die wässrige Phase kontinuierlich während 20 Std. mit Methylenchlorid extrahiert. Das Rohprodukt (205 mg) wurde an 20 g Kieselgel (Methode nach DUNCAN) mit Methylenchlorid, das 5% Methanol enthielt, chromatographiert. Es resultierten 133 mg Rohprodukt, das aus Aceton-Äther 93 mg reines Tetrol 12 in farblosen Nadeln vom Smp. 155–157° lieferte. $[\alpha]_D^{23} = +20^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,798$ in Methanol). IR.-Spektrum (KBr) u. a. Banden bei: 1670 (*sw*), 1090, 1040, 1020, 1000, 970, 950, 875 cm⁻¹. Zur Analyse 15 Std. bei 50° getrocknet.

C ₁₅ H ₂₄ O ₅ (284,3)	Ber. C 63,36	H 8,51%	Gef. C 63,47	H 8,75%
--	--------------	---------	--------------	---------

Tetra-O-acetyltetrol 13. Eine Lösung von 37 mg **12** in 1 ml Pyridin wurde mit 1 ml Acetanhydrid versetzt und bei 20° 24 Std. stehengelassen. Übliches Aufarbeiten mit Methylenchlorid ergab 58 mg Rohprodukt, das durch Chromatographie an 2 g Al₂O₃ (Akt. Stufe IV) gereinigt wurde. Es resultierten 50 mg **13** als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,876$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1740–1730, 1670 (*sw*), 1365, 1225, 1050, 915 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: siehe Tab. Zur Analyse 4 Std. bei 60° getrocknet.

C₂₃H₃₂O₉ (452,5) Ber. C 61,05 H 7,13% Gef. C 61,07 H 7,20%

Di-O-acetyltetrol 14. Eine Lösung von 209 mg Di-O-acetylverrucarol (**10**) in 40 ml 0,5N H₂SO₄ in Wasser-Dioxan-(3:1) wurde 2,5 Std. auf 55° gehalten, hierauf wurde das Dioxan im Vakuum entfernt, die wässrige Lösung mit Methylenchlorid ausgezogen, die Auszüge mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 200 mg Eindampfrückstand, der nach grober Chromatographie an 6 g Al₂O₃ 64 mg rohes Di-O-acetyltetrol (**14**) (eluiert mit Methylenchlorid, das 1% Methanol enthielt) und 88 mg Gemisch weiterer dosacetylierter Hydrolysenprodukte (eluiert mit Methylenchlorid und Methylenchlorid 1–10% Methanol enthaltend) lieferte. Das rohe **14** (64 mg) wurde an 20 g Kieselgel (Methode nach DUNCAN) mit Methylenchlorid, das 1% Methanol enthielt, chromatographiert. Nach dreimaligem Umkristallisieren des Roheluates wurden aus Äther-Petroläther 35 mg reines **14** in farblosen Nadeln gewonnen. Smp. 147–148°. $[\alpha]_D^{23} = +36^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,955$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂, Infracord) u. a. Banden bei: 3580, 1735, 1670 (*sw*), 1355, 1225, 1000 cm⁻¹. IR.-Spektrum (CCl₄; $c = 2,5 \cdot 10^{-2}$ M und $2,5 \cdot 10^{-3}$ M): ν_{OH} frei = 3630 (*sw*) und 3585 cm⁻¹; ν_{OH} gebunden = 3540 cm⁻¹; $\Delta_r = 90$ und 45 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (CDCl₃): u. a. Singlette bei 8,80 τ (C-14); 8,26 τ (C-16); 7,95 τ und 8,0 τ (2 Acetyl) und doppeltes Dublett bei 4,47 τ (6; 11,5).

Dihydrotetrol 21. Eine Lösung von 165 mg Dihydroverrucarol A (**16**) in 25 ml 0,2N H₂SO₄ in H₂O-Dioxan-(4:1) wurde 44 Std. bei 20° stehengelassen, dann mit Chloroform-Äthanol-(4:1) ausgezogen, die Lösung mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rohextrakt (164 mg) wurde an 5 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Methylenchlorid, das 3–10% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 88 mg reines, amorphes Dihydrotetrol **21**, das im Dünnschichtchromatogramm einheitlich war. $[\alpha]_D^{22} = +38^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,150$ in Aceton). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂, Infracord) u. a. Banden bei: 3580, 3450, 1050, 1005, 990 cm⁻¹. Zur Analyse 15 Std. bei 45° getrocknet.

C₁₅H₂₆O₅ (286,4) Ber. C 62,91 H 9,15 O 27,94% Gef. C 62,88 H 9,43 O 27,79%

Dihydrochlorhydrin 22. Eine Lösung von 110 mg Dihydroverrucarol A (**16**) in 25 ml Methanol wurde mit 3 ml konz. HCl 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die farblose Lösung wurde hierauf im Vakuum eingedampft, der krist. Rückstand in Methylenchlorid-Äthanol-(9:1) gelöst, mit 2N Na₂CO₃ und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem Rohprodukt (110 mg) kristallisierten aus Aceton-Petroläther 54 mg Dihydrochlorhydrin **22** in verfilzten Nadeln vom Smp. 220° (gleichzeitige Sublimation). $[\alpha]_D^{23} = +56^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,055$ in Methanol). IR.-Spektrum (KBr) u. a. Banden bei: 1380, 1355, 1305, 1080, 1055, 1025, 800, 765 cm⁻¹. Zur Analyse 15 Std. bei 70° getrocknet.

C₁₅H₂₅O₄Cl (304,8) Ber. C 59,11 H 8,27 Cl 11,64% Gef. C 59,35 H 8,29 Cl 11,4%

Tri-O-acetyl-dihydrobromhydrin 23. Eine Lösung von 360 mg Di-O-acetyl-dihydroverrucarol A (**17**) in 6 ml Eisessig wurde mit 4 ml 33-proz. HBr in Eisessig versetzt und 4 Std. auf 55° gehalten. Die gelbe Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 2N NaOH neutralisiert und die neutrale wässrige Lösung mit Methylenchlorid ausgezogen. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (430 mg gelbes Öl) wurde in Methylenchlorid gelöst, durch eine Schicht von 20 g Al₂O₃ filtriert und eingedampft. Es resultierten 350 mg amorphes Tri-O-acetyl-dihydrobromhydrin **23**, das nach Dünnschichtchromatogramm einheitlich war. $[\alpha]_D^{24} = +7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,820$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1735, 1380, 1365, 1230, 1045 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (CDCl₃): u. a. Singlett bei 8,86 τ (C-14); Dublett bei 9,11 τ (6) (C-16); doppeltes Dublett bei 4,78 τ (6; 10) (C-4) und Singlette bei 7,97–8,02 τ (2 Acetyl). Zur Analyse 15 Std. bei 50° getrocknet.

C₂₁H₃₁O₇Br (475,5) Ber. C 53,06 H 6,57% Gef. C 53,27 H 6,55%

Cyclosulfid 32. Eine Lösung von 85 mg Verrucarol (**1**) in 1,5 ml Pyridin wurde bei 0° mit 4 Tropfen Thionylchlorid versetzt und 3 Std. bei 5° stehengelassen. Die braune Lösung wurde im Vakuum vom Pyridin befreit, mit 1N HCl bei 0° bis zur kongosauren Reaktion versetzt, die saure Phase mit Methylenchlorid ausgezogen, die Extrakte mit 2N Na₂CO₃ gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das durch Chromatographie an 1 g Al₂O₃ grob vorgereinigte Rohprodukt (50 mg) wurde an 30 g Kieselgel (Methode nach DUNCAN) mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthielt, chromatographiert. Aus Äther kristallisierten 20 mg dimeres Cyclosulfid **32** in feinen Nadeln vom Smp. 273–275° (sublimiert ab 250°). $[\alpha]_D^{25} = -60^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,318$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1675 (*sw*), 1210, 1190, 1085, 960, 920, 860, 840 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (CDCl₃): u. a. Singlette bei 8,94 τ (C-14); 8,25 τ (C-16); restliche Signale unscharf. Zur Analyse wurde 15 Std. bei 80° getrocknet.

C₃₀H₄₀O₁₀S₂ (624,7) Ber. C 57,68 H 6,46 S 10,37% Gef. C 57,89 H 6,53 S 10,09%
Mol.-Gew. Gef. 591; 647 (vaporometrische Mikromethode in CH₂Cl₂ [17]¹⁹).

Ketoester 33. Eine Lösung von 550 mg Chlorhydrin **7** in 50 ml Aceton wurde mit 3,5 ml Chromsäure-Reagens versetzt und während 40 Min. bei 20° gerührt. Aufarbeiten wie bei **6** beschrieben ergab 25 mg neutrale Anteile, die nach Dünnschichtchromatogramm uneinheitlich waren und nicht weiter untersucht wurden. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit konz. H₂SO₄ auf pH 2 eingestellt und 22 Std. kontinuierlich mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Eindampfen der Extrakte resultierten 500 mg rohe saure Anteile, welche in Äther gelöst und zweimal bei 0° mit frisch bereitetem Diazomethan in Äther versetzt und wieder eingedampft wurden. Zur Reinigung wurden 70 mg an 3 g Al₂O₃ Akt. Stufe IV chromatographiert, wobei die mit Methylenchlorid eluierten Fraktionen 55 mg amorphen Ketoester **33** ergaben, der nach Dünnschichtchromatogramm einheitlich war. $[\alpha]_D^{25} = -59^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,960$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1755, 1730, 1715, 1675 (*sw*), 1600 (*sw*), 1225, 1095, 1055, 850 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Cyclohexan): Maxima bei 190 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,08$) mit Schulter bei ca. 218 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,5$); 322 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,70$); 335 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,75$); 349 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,65$). NMR.-Spektrum: vgl. Tab. und Fig. 8. Zur Analyse 15 Std. bei 50° getrocknet.

C₁₇H₂₀O₆ (320,3) Ber. C 63,74 H 6,29% Gef. C 63,63 H 6,48%

Ketoaldehyd 34. Eine Lösung von 100 mg Ketoaldehyd **6** in 4 ml Methanol wurde auf 50° erhitzt und mit 100 mg Na₂CO₃ in 4 ml Wasser versetzt. Nach 10 Min. bei 60° wurde das Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit etwas Wasser verdünnt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben 104 mg Rückstand, der an 5,2 g Kieselgel chromatographiert wurde. Die mit Chloroform-Methanol-(99:1) eluierten Fraktionen (62 mg) gaben nach zweimaliger Kristallisation aus Äther-Pentan 40 mg **34** in farblosen Kristallen vom Smp. 132–133°. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 3550, 2750, 1715, 1600, 840 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Methanol): Maximum bei 324 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,77$), Schulter bei ca. 250 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,1$). Zur Analyse 3 Std. bei 80° getrocknet.

C₁₅H₁₈O₄ (262,3) Ber. C 68,7 H 6,9 O 24,4% Gef. C 68,6 H 6,9 O 24,4%

O-Acetylderivat 35. 128 mg Ketoaldehyd **34** wurden mit 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 20 Std. bei 20° stehengelassen. Übliches Aufarbeiten mit Äther ergab ein farbloses Öl, das auch nach Chromatographie an Kieselgel nicht kristallisierte. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1730, 1710, 1230, 1050, 850 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Methanol): Schultern bei 245 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,10$) und 337 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,76$).

O-p-Nitrobenzoylderivat 36. Die Lösung von 60 mg Ketoaldehyd **34** in 6 ml abs. Pyridin wurde mit 128 mg *p*-Nitrobenzoylchlorid versetzt und 23 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde auf 50 ml Eiswasser gegossen und nach 30 Min. mit dreimal 50 ml Äther extrahiert. Die je zweimal mit 2N HCl, 5-proz. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschenen Auszüge wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (86 mg) gab nach dreimaliger Kristallisation aus Äther 36 mg **36** in gelblichen Kristallen vom Smp. 180–182°. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) u. a. Banden bei: 1710, 1600, 1530, 1350, 1100 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Methanol): Maximum bei 257 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,16$) und Schultern bei 300 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,3$) und 350 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2,4$). Zur Analyse 3 Std. bei 80° getrocknet.

C₂₂H₂₁O₇N Ber. C 64,2 H 5,1 O 27,2 N 3,4%
(411,4) Gef. „ 63,9 „ 5,4 „ 27,0 „ 3,1%

Di-O-acetyl-chlorid 37. Eine Lösung von 2,75 g Di-O-acetyl-dihydroverrucarol B (**9**) in 50 ml Pyridin wurde bei -10° mit 0,75 ml Thionylchlorid (ca. 2 Äquivalente) versetzt und 30 Min. bei -10° stehengelassen. Die braune Lösung wurde unter Kühlen bis zur kongosäuren Reaktion mit 2N H_2SO_4 versetzt, mit Methylenchlorid ausgezogen, die Lösungen mit 1N K_2CO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das ölige Rohprodukt (2,3 g) wurde in Methylenchlorid gelöst und durch eine Schicht von 6 g Al_2O_3 filtriert. Nach Eindampfen des Filtrats wurden aus Benzol-Petroläther 2,1 g reines, krist. Chlorid **37** vom Smp. $95-97^{\circ}$ (sintert bei $60-65^{\circ}$) gewonnen. $[\alpha]_D^{24} = +35^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,943$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 1735, 1670 (sw), 1490, 1460, 1230, 1085, 1055, 1035, 920 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: vgl. Tab. und Fig. 9. Zur Analyse wurde 15 Std. bei 40° getrocknet.

$C_{19}H_{27}O_5Cl$	Ber. C 61,53	H 7,34	Cl 9,56%
(370,9)	Gef. „ 61,6; 61,34	„ 7,1; 7,38	„ 9,9 %

Chlorid 38. Eine Lösung von 2,1 g Di-O-acetyl-chlorid **37** in 150 ml abs. Äther wurde bei 0° mit 1 g $LiAlH_4$ portionenweise versetzt, dann 2,5 Std. unter Rühren am Rückfluss erwärmt und bei 0° vorsichtig mit 1N H_2SO_4 versetzt, bis beide Phasen klar waren. Die ätherische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Methylenchlorid ausgezogen, die organischen Lösungen mit 2N H_2SO_4 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (1,5 g) lieferte aus Äther 1,39 g reines Chlorid **38** in farblosen Nadeln vom Smp. $160-161^{\circ}$. $[\alpha]_D^{24} = +57^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,050$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 3600, 3500, 1675 (sw), 1485, 1130, 1090, 990, 925, 805 cm^{-1} . IR.-Spektrum (CCl_4 mit $c = 4 \cdot 10^{-3}M$ und $2 \cdot 10^{-3}M$): $\nu_{OH, frei} = 3620$ cm^{-1} , $\nu_{OH, gebunden} = 3530$ cm^{-1} ; $\Delta\nu = 90$ cm^{-1} . Zur Analyse wurde 15 Std. bei 60° getrocknet.

$C_{15}H_{23}O_3Cl$ (286,8)	Ber. C 62,82	H 8,08%	Gef. C 63,08	H 8,31%
-----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Ketosäure 40. Eine Lösung von 1,22 g Chlorid **38** in 120 ml Aceton, das 1% Wasser enthielt, wurde mit 4,5 ml Chromsäure-Reagens versetzt und 20 Min. bei 20° gerührt. Aufarbeiten nach den Angaben bei **6** ergab 400 mg neutrale Anteile, die nach Dünnschichtchromatogramm uneinheitlich waren und nicht weiter untersucht wurden. Die vereinigten wässrigen Phasen ergaben nach Ansäuern mit konz. H_2SO_4 auf pH 2, Ausschütteln mit Methylenchlorid, Waschen der Extrakte mit Wasser und Trocknen über Na_2SO_4 , nach Eindampfen 670 mg krist. saure Teile. Aus Aceton-Äther-Petroläther kristallisierten 620 mg reine Ketosäure **40** in farblosen Nadeln vom Smp. $227-229^{\circ}$ (sublimiert ab ca. 190°). $[\alpha]_D^{24} = -59^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,977$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 3580, 3300-3000, 1740, 1710, 1600 (sw), 1380, 1140, 1100, 1055, 995, 845 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($CDCl_3$): Signale wie bei **41** (vgl. Tab.) ausser bei 1,5 τ (Carboxylproton an C-15). Zur Analyse wurde 15 Std. bei 80° getrocknet.

$C_{15}H_{18}O_4$ (262,3)	Ber. C 68,68	H 6,92%	Gef. C 68,70	H 6,94%
---------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Ketoester 41. Eine Lösung von 770 mg Ketosäure **40** in 30 ml Äther wurde mit frisch bereiteter, ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und sofort im Vakuum eingedampft. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt, das rohe Methylierungsprodukt in Methylenchlorid gelöst und durch eine Schicht von 2 g Al_2O_3 (Akt. Stufe I) filtriert. Aus Äther-Petroläther kristallisierten 800 mg reiner Ketoester **41** in farblosen Nadeln vom Smp. $89-91^{\circ}$ (sublimiert ab 70°). $[\alpha]_D^{24} = -34^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,920$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 1725, 1710, 1670 (sw), 1595 (sw), 1380, 1335, 1170, 1100, 1065, 1050, 1000, 845 cm^{-1} . UV.-Spektrum (Cyclohexan): Maxima bei 192 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,11$) mit Schulter bei ca. 220 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,4$); 322 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,65$); 335 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,70$); 352 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,65$). NMR.-Spektrum: vgl. Tab. Zur Analyse wurde 16 Std. bei 20° getrocknet.

$C_{16}H_{20}O_4$ (276,3)	Ber. C 69,54	H 7,30	O 23,16%	Gef. C 69,7	H 7,5	O 22,9%
---------------------------	--------------	--------	----------	-------------	-------	---------

Gesättigter Ketoester 39. Eine Lösung von 150 mg Ketoester **41** in 20 ml Essigester wurde in Gegenwart von 100 mg Pd auf Kohle bei 22° hydriert. Nach 3,5 Std. waren 2 Äquivalente H_2 aufgenommen, worauf die Hydrierung abgebrochen wurde. Der Katalysator wurde durch eine Schicht Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rohextrakt (160 mg) wurde in Methylenchlorid gelöst und durch eine Schicht von 2 g Al_2O_3 filtriert. Nach Eindampfen des Filtrats resultierten 150 mg reiner, amorpher gesättigter Ketoester **39** als farbloses Öl, das im Dünnschichtchromatogramm einheitlich war. $[\alpha]_D^{21} = -94^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,990$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 1735, 1720, 1385, 1220, 1155, 1065, 1025, 995 cm^{-1} .

UV.-Spektrum (Cyclohexan): keine selektive Absorption (absorbiert nicht unter der UV.-Lampe). NMR.-Spektrum (CDCl_3): u. a. Singlette bei 8,67 τ (C-13); 8,93 τ (C-14); 6,33 τ ($-\text{OCH}_3$); Dublett bei 9,15 τ (6) (C-16). Zur Analyse wurde 15 Std. bei 40° getrocknet.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (280,4) Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,78 H 8,74%

Cyclosulfid 42. Eine Lösung von 100 mg Chlorid **38** in 1,5 ml Pyridin wurde mit 8 Tropfen Thionylchlorid versetzt und bei 20° 80 Min. stehengelassen. Die braune Lösung wurde unter Kühlen mit 1N HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt, mit Methylchlorid extrahiert, wobei die Extrakte nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen 100 mg gelbes, öliges Rohprodukt ergaben. Nach Lösen in Methylchlorid, Filtrieren durch eine Schicht von 2 g Al_2O_3 Akt. Stufe I und Eindampfen resultierten 95 mg Cyclosulfid **42**, wovon aus Petroläther 40 mg nadelige Kristalle vom Smp. 130–134° kristallisierten (sublimiert ab ca. 90°). $[\alpha]_D^{25} = +44^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,055$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 1675, 1380, 1200, 1175, 1030, 1005, 865, 815 cm^{-1} (Infracord). Zur Analyse wurde 15 Std. bei 20° getrocknet.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4$ (352,8) Ber. C 54,13 H 6,36% Gef. C 54,22 H 6,43%
Mol.-Gew. Gef. 328 (vaporometrische Mikromethode [17]¹⁹).

42 ergab nach 4stdg. Stehen mit 10-proz. K_2CO_3 in 90-proz. Methanol bei 20° wieder **38** zurück, das nach Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm und IR.-Spektrum mit Ausgangsmaterial **38** identisch war.

Reaktion von Di-O-acetyl-dihydroverrucarol B (9) mit Trifluoressigsäure: Alkohol 44 und Äther 46. Eine Lösung von 250 mg **9** in 30 ml Trifluoressigsäure wurde bei 20° stehengelassen. Nach 6 Std. war nach Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Die leicht gelbe Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen, mit 2N Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (260 mg) gab im Dünnschichtchromatogramm nur einen Fleck und zeigte im IR.-Spektrum u. a. eine starke Bande bei 1785 cm^{-1} . Bei der Chromatographie an Al_2O_3 (Akt. Stufe I) wurden aus den mit Methylchlorid eluierten Fraktionen 112 mg Äther **46** und aus den mit Methylchlorid-Methanol-(99:1) eluierten Fraktionen 61 mg des freien Alkohols **44** gewonnen. **44** kristallisierte aus Äther-Petroläther in feinen Nadeln vom Smp. 130–132°. $[\alpha]_D^{25} = +44^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,051$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 3600, 1735, 1670 (*sw*), 1365, 1230, 1035, 980 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: vgl. Tab. Zur Analyse wurde 14 Std. bei 50° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6$ (352,4) Ber. C 64,75 H 8,01% Gef. C 64,55 H 8,12%

46 kristallisierte aus Pentan-Heptan in feinen Nadeln vom Smp. 110–111° (sublimiert ab ca. 100°) $[\alpha]_D^{25} = -3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,718$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 1735, 1670 (*sw*), 1380, 1230, 1040, 1030 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: vgl. Tab. Zur Analyse wurde 15 Std. bei 50° getrocknet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (292,4) Ber. C 69,83 H 8,27% Gef. C 70,08 H 8,41%

Ketoäther 45. Eine Lösung von 70 mg Äther **46** in 50 ml abs. Äther wurde bei 0° mit LiAlH_4 im Überschuss versetzt und 16 Std. unter Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde bei 0° mit Eis und 2N Schwefelsäure versetzt bis beide Phasen klar waren. Die Ätherphase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylchlorid ausgezogen. Das nach Waschen der organischen Phasen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen resultierende Rohprodukt (54 mg) wurde mit 20 ml Aceton und 0,1 ml Chromsäure-Reagens versetzt und 15 Min. bei 20° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung analog **6** resultierten 55 mg neutrales Rohprodukt. Nach Lösen in Methylchlorid und Filtrieren durch 3 g Al_2O_3 (Akt. Stufe I) kristallisierten aus Äther-Petroläther 37 mg **45** in Nadeln vom Smp. 114–116° (sublimiert ab ca. 105°). $[\alpha]_D^{25} = -7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,125$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 1750, 1670 (*sw*), 1385, 1330, 1045, 1005 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: vgl. Tab. Zur Analyse wurde 5 Std. bei 40° getrocknet.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (248,3) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,32 H 8,27%

Keton 47. Eine Lösung von 72 mg Alkohol **44** in 25 ml Aceton wurde mit 0,1 ml Chromsäure-Reagens 20 Min. bei 20° gerührt. Übliche Aufarbeitung analog **6** ergab 75 mg rohes Keton **47**. Aus Äther 31 mg sternförmige Kristalle vom Smp. 102–104° (sublimiert ab ca. 90°). $[\alpha]_D^{25} = -3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,980$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 1755, 1730, 1675,

1605, 1365, 1235, 1050, 990 und 980 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: vgl. Tab. Zur Analyse wurde 5 Std. bei 40° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (350,4) Ber. C 65,12 H 7,48% Gef. C 65,6 H 7,6%

Reaktion von Di-O-acetylverrucarol (10) mit Wasser: Hydrat 48. 345 mg **10** wurden in 100 ml Chloroform gelöst, dann wurden 50 ml Wasser zugegeben und das Chloroform während 30 Min. bei 80° abdestilliert. Anschliessend wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Extraktion mit Äther gab 367 mg Rückstand, der aus Äther 167 mg **48** in farblosen Kristallen vom Smp. 247–249° lieferte. IR.-Spektrum (Chloroform): u. a. Banden bei: 3600, 1730, 1260, 1060 cm^{-1} . UV.-Spektrum (Methanol): leer. NMR.-Spektrum (in Dimethylsulfoxid): u. a. Singlette bei 9,03 τ (C-14); 8,92 τ (C-16); 8,03 τ und 7,97 τ (2 COCH_3) sowie ein *AB*-System bei ca. 5,7 τ (12) (C-15). Zur Analyse 2 Std. bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_7$ (368,4) Ber. C 61,9 H 7,7 O 30,4% Gef. C 62,0 H 7,9 O 30,8%

Aus den Mutterlaugen liessen sich noch 158 mg krist. Ausgangsmaterial vom Smp. 144–146° isolieren.

Dehydratisierung von Hydrat 48. Eine Lösung von 120 mg Hydrat **48** in 1,8 ml abs. Pyridin wurde bei 0° mit 0,45 ml POCl_3 versetzt und 22 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde in 50 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit Äther extrahiert. Nach üblichem Aufarbeiten resultierten 116 mg Rohprodukt, das aus Äther 85 mg **49** in farblosen Kristallen vom Smp. 166–168° lieferte. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 3550, 1730, 1250, 1060, 1030 cm^{-1} . Zur Analyse 4 Std. bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (350,4) Ber. C 65,1 H 7,5 O 27,4% Gef. C 64,7 H 7,7 O 27,3%
Mol.-Gew. Gef. 332 (vaporometrische Mikromethode [17]).

Hydrierung von 49. Eine Lösung von 93 mg **49** in 25 ml Essigester wurde in Gegenwart von 100 mg 10-proz. Pd-Kohle hydriert. Wasserstoffaufnahme: 7,2 ml (1,2 Mol.-äqu.). Nach Filtration wurde eingedampft und der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Es resultierten 58 mg **50** in Kristallen vom Smp. 180–182°. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 3600, 1730, 1070, 1050, 1030 cm^{-1} . Zur Analyse 3 Std. bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6$ (352,4) Ber. C 64,8 H 8,0 O 27,2% Gef. C 64,4 H 7,7 O 26,7%
Mol.-Gew. Gef. 338 (vaporometrische Mikromethode [17]).

IV. Abbaureaktionen

Oxydation von Di-O-acetyl-dihydroverrucarol B (9) zum Keton 51. Eine Lösung von 204 mg **9** in 15 ml Eisessig wurde mit einer Lösung von 100 mg Selendioxid (ca. 1,7 Äquivalente) in 10 ml 90-proz. Essigsäure versetzt und 6 Std. bei 80° gerührt. Nach Erkalten wurde vom schwarzen Selen abfiltriert und das gelbrote Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylchlorid aufgenommen, mit 2N Na_2CO_3 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das gelbrote Rohprodukt (228 mg) wurde in 20 ml Aceton gelöst, mit 0,4 ml Chromsäure-Reagens versetzt und 20 Min. bei 20° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung analog **6** resultierten 202 mg rohes **51**, die nach Chromatographie über 220 g Kieselgel (Methode nach DUNCAN) mit Methylchlorid, das 0,5% Methanol enthielt, 130 mg amorphes **51** ergaben, welches nach dem NMR.-Spektrum noch ca. 15% Ausgangsmaterial **9** enthielt. $[\alpha]_D^{25} = +51^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,194$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 3580, 1745, 1680, 1605 (*sw*), 1370, 1220, 1090, 1025, 925 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: vgl. Tab. UV.-Spektrum (Cyclohexan): Maximum bei 222 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,68$). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 40° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (366,4) Ber. C 62,3 H 7,2% Gef. C 62,6 H 7,3%

Oxydation des Ketoesters 33 zum Diketoester 52. Eine Lösung von 500 mg **33** in 80 mg Eisessig wurde mit 220 mg Selendioxid in 20 ml 90-proz. Essigsäure versetzt und 6,5 Std. bei 75° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der gelbrote Rückstand in Methylchlorid aufgenommen und das Selen über Celite abfiltriert. Das nach Waschen mit 2N NaHCO_3 -Lösung und Wasser und Trocknen über Na_2SO_4 bei Eindampfen resultierende gelbrote Rohprodukt (540 mg) wurde in 80 ml Aceton gelöst, mit 2,3 O-Äquivalenten Chromsäure-Reagens versetzt und 30 Min. bei 20° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung analog **6** resultierten 430 mg rohes **52**, das über 10 g Al_2O_3 (Akt. Stufe IV) chromatographiert wurde, wobei mit Petrol-

äther-Methylenchlorid-(1:1) 290 mg amorphes **52** eluiert werden konnten. Dieses enthielt nach NMR.-Spektrum noch ca. 15% Ausgangsmaterial **33**, welches nicht abgetrennt werden konnte. $[\alpha]_D^{25} = +0,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,60$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 1755, 1735, 1720, 1690, 1600 (*sw*), 1380, 1220, 1095, 845, 935 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: vgl. Tab. UV.-Spektrum (Äthanol): Maximum bei 215 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,03$). Zur Analyse wurde 2 Std. bei 80° getrocknet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (334,3) Ber. C 61,07 H 5,43% Gef. C 61,13 H 6,15%

Hydrierung des Diketoesters 52 zum Diketoester 53. Eine Lösung von 250 mg **52** in 40 ml Essigester wurde über 42 mg Palladium auf Kohle unter Normalbedingungen hydriert, wobei nach 1 Std. 38,5 ml H_2 (1,1 Äquivalente) verbraucht waren. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert. Aus dem Filtrat resultierten nach Eindampfen 245 mg amorphes **53**, das noch Spuren von hydriertem **33** enthielt, welche durch wiederholte Chromatographie an Kieselgel nicht abgetrennt werden konnten. $[\alpha]_D^{27} = -7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,20$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 1745–1730, 1715, 1380, 1220, 1080, 1020 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): u. a. Singlett bei 8,85 τ (C-14); Dublett bei 9,1 τ (6) (C-16). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 80° getrocknet.

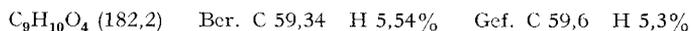
$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (338,3) Ber. C 60,35 H 6,55% Gef. C 60,4; 60,8 H 6,9; 6,8%

Alkalische Spaltung des Diketoesters 53. Eine Lösung von 206 mg **53** in 3 ml Methanol wurde mit 7 ml 10-proz. NaOH versetzt, die zuvor 20 Min. im N_2 -Strom gekocht worden war. Unter N_2 -Atmosphäre wurde die Reaktionslösung 4 Min. auf 90° erwärmt und nach Abkühlen auf 0° mit 2 N H_2SO_4 auf pH 1 eingestellt. Die gelbe Lösung wurde mehrmals mit Äther ausgezogen, die ätherische Phase mit 2 N NaHCO_3 -Lösung und mit NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 resultierten beim Eindampfen 7 mg Neutralteile. Die NaHCO_3 -Auszüge ergaben nach Ansäuern mit konz. H_2SO_4 auf pH 1 und kontinuierlicher Extraktion mit Äther während 24 Std. insgesamt 170 mg saure Anteile. Die Neutralteile ergaben nach Chromatographie an 200 mg Al_2O_3 (Akt. Stufe IV) aus den mit Pentan eluierten Fraktionen aus Pentan 3 mg 2-Methyl-cyclohexandion-(1,4) (**55**) vom Smp. 45–46° [21]. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 3050, 1720, 1410, 1380, 1145, 990 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): Dublett bei 8,81 τ (6) (CH_3); Singlett bei 7,26 τ (4 H); Multipllett bei 7,3 τ (3 H). Die sauren Anteile ergaben nach Behandlung mit Diazomethan in Äther bei 0° und nach Chromatographie an 5 g Al_2O_3 (Akt. Stufe IV) aus den mit Pentan-Methylenchlorid-(4:1) eluierten Fraktionen 80 mg rohen 2-Methyl-3-oxo- Δ^1 -cyclopentencarbonsäuremethylester, und aus den mit Methylenchlorid-Methanol-(99:1) eluierten Fraktionen 80 mg amorphes Gemisch (Verarbeitung s. unten). Die 80 mg roher Ester wurden in 3,5 ml Methanol gelöst und mit 2,5 ml 2 N K_2CO_3 -Lösung 15 Std. bei 22° stehengelassen. Nach Entfernen des Methanols im Vakuum wurde die Lösung mit 2 N H_2SO_4 auf pH 1 eingestellt und viermal mit Äther ausgeschüttelt. Die mit 2 N NaHCO_3 -Lösung und NaCl-Lösung gewaschenen Auszüge ergaben nach Eindampfen 11 mg neutrale Anteile (nicht weiter untersucht). Die NaHCO_3 -Lösung wurde mit konz. H_2SO_4 angesäuert und mit Äther gründlich extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen ergaben die Ätherextrakte 70 mg Rohprodukt, das aus Äther die 2-Methyl-3-oxo- Δ^1 -cyclopentencarbonsäure (**56**) in Nadeln vom Smp. 176–177° (sublimiert ab 120° ; deshalb wurde die Probe zur Smp.-Bestimmung auf den auf 160° vorgeheizten KOFLER-Block gegeben) lieferte. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 3470, 3300–3100, 2900–2600, 1710, 1695, 1635 (*sw*), 1605 (*sw*), 1230, 1075 cm^{-1} . UV.-Spektrum (Äthanol): Maximum bei 243 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,1$). NMR.-Spektrum (Deuteropyridin): Triplett bei 7,77 τ (2) (CH_3); Multiplets bei ca. 7,25 und 7,6 τ (CH_2); Singlett bei $-0,08 \tau$ (Carboxyl). Die Säure **56** war nach Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm, IR.- und UV.-Spektren identisch mit einem authent. Präparat [19]¹⁸. – Zur Analyse wurde 3 Std. bei 50° getrocknet.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$ (140,1) Ber. C 60,0 H 5,75% Gef. C 60,4 H 5,6%

Das bei der obigen Chromatographie erhaltene amorphe Gemisch (80 mg) wurde erneut mehrmals an Al_2O_3 (Akt. Stufe IV) chromatographiert. Aus den mit Methylenchlorid-Methanol-(99:1) eluierten Fraktionen wurden aus Benzol-Petroläther 15 mg 2,5-Dihydroxy-4-methyl-benzoesäuremethylester (**54**) in feinen Nadeln vom Smp. 122–123° erhalten. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) u. a. Banden bei: 3590, ca. 3250–3150, 1680, 1630, 1510, 1440, 1350, 1220, 1180, 1070 cm^{-1} . UV.-Spektrum (Äthanol): Maxima bei 203 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,20$); 220 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,28$); 249 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,90$); 335 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,66$). NMR.-Spektrum (CDCl_3): Singlette bei 7,74 τ (CH_3); 6,07 τ (OCH_3); 3,18 und 2,78 τ (Phenylprotonen); $-0,33 \tau$ (*o*-Hydroxyl); ca. 5,2 τ (breit, *m*-Hydroxyl). Der Ester

54 war nach Mischsm., Dünnschichtchromatogramm, IR-, UV- und NMR.-Spektren identisch mit einem synthetischen Präparat. – Zur Analyse wurde 3 Std. bei 20° getrocknet.



Synthese des 2,5-Dihydroxy-4-methyl-benzoessäure-methylesters (54). 16 g Toluhydrochinol und 25 g KHCO_3 wurden in 40 g Glycerin unter Rühren unter CO_2 -Atmosphäre 15 Std. auf 170° erwärmt. Die warme zähe Reaktionslösung wurde nach Zugabe von 1 g NaHSO_3 in 3N HCl gegossen und die saure Lösung mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung wurde mit NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt und diese mit konz. HCl angesäuert und erneut mit Äther extrahiert. Nach Eindampfen der Ätherextrakte resultierten ca. 3,5 g rohe Säure. Eine Probe wurde zweimal mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan bei 0° behandelt, worauf nach Chromatographie an Al_2O_3 aus Benzol-Petroläther 2,5-Dihydroxy-4-methyl-benzoessäure-methylester (**54**) in Kristallen vom Smp. 121–123° erhalten wurde, die nach Dünnschichtchromatogramm, Misch-Smp. und IR-, UV- und NMR.-Spektren mit obigem isoliertem Ester **54** identisch waren. Zur Analyse wurde 3 Std. bei 20° getrocknet.



SUMMARY

Verrucarol ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$), the sesquiterpenoid moiety of the verrucarines and roridines, has been linked with trichodermin (**2**) and with trichothecolon (**26**). On the basis of further degradation to known fragments structure **1** is assigned to verrucarol.

Roridin C ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$) is shown to be identical with trichodermol (**3**), the hydrolysis product of trichodermin (**2**).

Institut für Organische Chemie
der Universität Basel
Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ A.G., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 3. (vorläufige) Mitteilung: J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **46**, 1786 (1963).
- [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**, 1727 (1962).
- [4] Vgl. CH. TAMM, The Institute of Applied Microbiology, University of Tokyo, Japan, *Symposia on Microbiology*, No. 6. «Chemistry of Microbial Products», **24./25.** April 1964, p. 194.
- [5] Vgl. auch J. GUTZWILLER, Dissertation, Basel 1963.
- [6] G. G. FREEMAN & R. I. MORRISON, *Nature* **162**, 30 (1948); *Biochem. J.* **44**, 1 (1949).
- [7] G. G. FREEMAN, J. E. GILL & W. S. WARING, *J. chem. Soc.* **1959**, 1105.
- [8] J. FISHMAN, E. R. H. JONES, G. LOWE & M. C. WHITING, *J. chem. Soc.* **1960**, 3948.
- [9] S. ABRAHAMSSON & B. NILSSON, *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 188.
- [10] W. O. GODTFREDSSEN & S. VANGEDAL, *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 188.
- [11] Methodik nach K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* **1946**, 39.
- [12] D. S. TARBELL, R. M. CARMAN, D. D. CHAPMAN, S. E. CREMER, A. D. CROSS, K. R. HUFFMAN, M. KUNSTMANN, N. J. MCCORKINDALE, J. G. McNALLY, JR., A. ROSOWSKY, F. H. L. VARINO & R. L. WEST, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 3096 (1961).
- [13] K. L. RINEHART, JR., J. R. BECK, W. W. EPSTEIN & L. D. SPICER, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 4035 (1963).
- [14] H. S. GUTOWSKY, M. KARPLUS & D. M. GRANT, *J. chem. Physics* **31**, 1278 (1959).
- [15] Vgl. NMR.-Spectra Catalog, VARIAN ASSOCIATED, Palo Alto, Calif., U.S.A., 1962, Nr. 33 und 193 und Vol. 2, 1963.
- [16] Vgl. L. J. BELLAMY, «Infra Red Spectra of Complex Molecules», London 1958, p. 108; K. NAKANISHI, «Infrared Absorption Spectroscopy», San Francisco-Tokyo 1962, p. 36.

- [17] Vgl. W. SIMON & W. TOMLINSON, *Chimia* 14, 305 (1960); W. SIMON, *Internat. Sympos. on Microchemical Techniques*, 13.–18. Aug. 1961, The Pennsylvania State University; CH. CHYLEWSKI & W. SIMON, *Helv.* 47, 515 (1964).
- [18] Methodik nach L. P. KUHN, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 2492 (1952).
- [19] M. SUTTER & E. SCHLITTLER, *Helv.* 32, 1860 (1949).
- [20] Vgl. H. SCHMID, *Monatshefte der Chem.* 32, 440 (1911).
- [21] B. HELFERICH, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 54, 155 (1921).
- [22] Vgl. T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, *Discuss. Farad. Soc.* Nr. 7, 305 (1949).
- [23] G. R. DUNCAN, *J. Chromatographie* 8, 37 (1962).
- [24] Vgl. E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; K. RANDERATH, «Dünnschichtchromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.

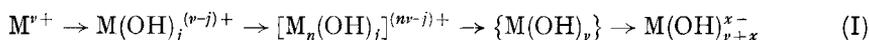
251. Metallmethyle und deren Bildungsgleichgewichte [1]¹⁾

von Rudolf Gut

(15. X. 64)

I. Einführung

Das Vermögen der Metall-Ionen, mit Hydroxyl-Ionen zu reagieren, ist eine ihrer grundlegenden Eigenschaften. Man hat vielfach versucht, das Ausmass solcher Reaktionen zu bestimmen, um die Aquometallionen nach ihrer Azidität, bzw. die Metallhydroxide nach ihrer Basizität einteilen zu können. Die Metallionen bilden aber mit OH⁻ im Gegensatz zu vielen anderen Liganden nicht einfach mononucleare Komplexe, sondern über eine komplizierte Reihe von polynuclearen Zwischenstufen unlösliche Hydroxide.



Einige Metallhydroxide, wie etwa Aluminium- und Zinkhydroxid, vermögen in alkalischem Milieu unter Anlagerung von OH⁻ lösliche Hydroxokomplexe zu bilden. Das Auftreten polynuclearer und z. T. schwerlöslicher Zwischenstufen macht die exakte Aufklärung solcher Reaktionen zu einer der schwierigsten Aufgaben der Komplexchemie. So gestattet die Schwerlöslichkeit der Hydroxide das quantitative Verfolgen der OH⁻-Anlagerung z. B. an Co²⁺ oder Fe²⁺ nur bei sehr kleinen Hydrolysegraden, was natürlich die Sicherheit der Resultate sehr beeinträchtigt. Bei höher geladenen Metallionen, wie etwa Ti⁴⁺ oder Nb⁵⁺, lassen sich in wässrigen Medien solche Gleichgewichte überhaupt nicht mehr erfassen, weil über das ganze pH-Gebiet Polynucleare vorliegen.

Die entsprechenden Vorgänge lassen sich aber in einem methanolischen Medium untersuchen. Viele Metallmethyle sind methanollöslich und meist nur wenig assoziiert, so dass die Möglichkeit besteht, Metallmethyle oder Metallchloride mit Methylat zu titrieren und in analoger Weise wie im Wasser mit Hilfe von pH-Messungen unter Verwendung einer Wasserstoffelektrode die Gleichgewichte der Metallmethoxokomplexbildung in homogener Lösung quantitativ zu erfassen. Wegen der viel geringeren Tendenz zur Bildung von Polynuclearen bei den Metallmethoxiden werden die Gleich-

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2278.

²⁾ Im folgenden stets: R = CH₃.