

92. Der oxydative Abbau von Verrucarin A, ein weiterer Strukturbeweis

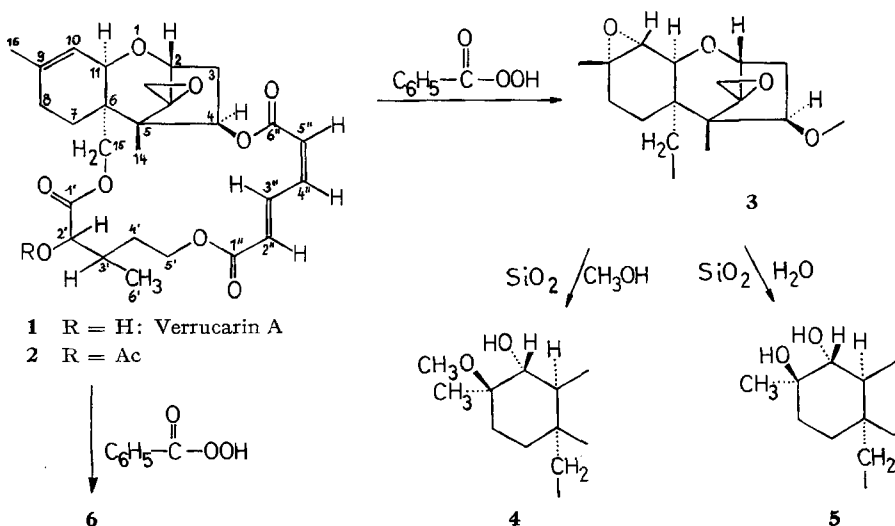
Verrucarine und Roridine, 7. Mitteilung [1]

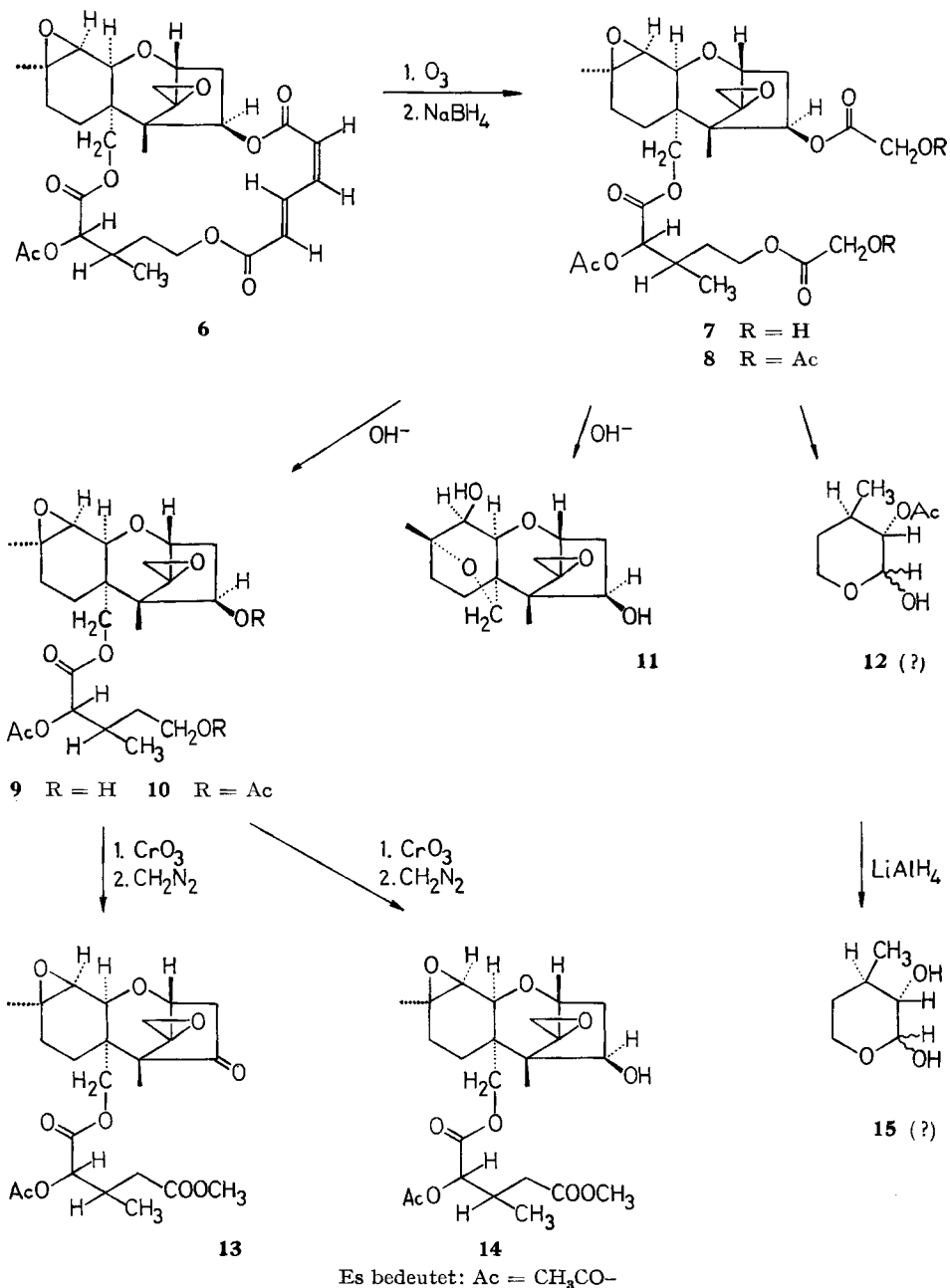
von **W. Zürcher, J. Gutzwiller** und **Ch. Tamm**

(3. IV. 65)

Das Antibioticum Verrucarin A ist aus den drei Bausteinen Verrucarol, Verrucarinsäure und *cis, trans*-Muconsäure aufgebaut, die miteinander zu einem makrocyclischen Triester verknüpft sind [2]. Auf Grund der NMR.-Spektren zahlreicher Derivate des Verrucarins A und der nahen strukturellen und biogenetischen Verwandtschaft mit Verrucarin J wurde geschlossen, dass die Verrucarinsäure mit der primären und die eine Carboxylgruppe der *cis, trans*-Muconsäure mit der sekundären Hydroxylgruppe des Verrucarols verestert ist. Daraus hatte sich für Verrucarin A die Strukturformel 1 ergeben [2].

A. Epoxydation von Mono-O-acetyl-verrucarin-A. Es ist nun gelungen, einen direkten chemischen Beweis für diese Sequenz der Bausteine durch einen gezielten oxydativen Abbau zu erbringen. Dafür schien uns der selektive Abbau des Muconsäure-Anteils des Verrucarins A mit Ozon am aussichtsreichsten; doch musste zuvor die isolierte Doppelbindung im Verrucarolteil der Molekel geschützt werden. Zu diesem Zweck wurde Mono-O-acetyl-verrucarin-A (**2**) 15 Std. mit Perbenzoesäure in Chloroform bei 22° behandelt. Es entstand ein Gemisch, das durch Chromatographie an Kieselgel weitgehend aufgetrennt werden konnte. Neben etwas Ausgangsmaterial **2** wurde in guter Ausbeute das früher beschriebene Mono-O-acetyl- β -epoxy-verrucarin A (**6**) [2] als Hauptprodukt erhalten. Die β -Konfiguration des Oxidrings konnte aus dem NMR.-Spektrum von **6** [2] und der chemischen Reaktivität (s. unten) abgeleitet





werden. An die Stelle des bei 4,5 τ auftretenden Signals des C-10-Vinylprotons von 2 trat das C-10-Proton in α -Stellung zum Oxiranring als Dublett bei 6,84 τ auf. Die Kopplungskonstante J von 5,5 cps spricht für die *cis*-ständige Anordnung der beiden vicinalen H-Atome an C-10 und C-11, woraus sich die β -Konfiguration der Epoxy-

gruppe ergibt [3]. Diese Zuordnung wird durch die NMR.-Daten des isomeren α -Oxids **3** gestützt, in welchen das entsprechende C-10-Proton bei 7,01 τ als Dublett mit einer Kopplungskonstante von ca. 1,5 cps erschien (vgl. Fig. 3 und 4 der Analogen **22** und **26**). Dieser Wert ist mit der *trans*-ständigen Anordnung der beiden H-Atome an C-10 und C-11 im Einklang [3]. Mono-O-acetyl- α -epoxy-verrucarin A (**3**) bildete sich als Nebenprodukt, konnte aber nie rein gewonnen werden. Nach dem NMR.-Spektrum enthielt das beste Präparat immer noch ca. 50% Mono-O-acetyl-verrucarin A (**2**). Es zeigte neben den üblichen charakteristischen Signalen zwei Methylsinglette bei 8,61 τ (C-16) resp. 9,16 τ (C-14); die entsprechenden Signale von **2** bei 8,23 τ (C-16) und 9,11 τ (C-14) erschienen ebenfalls. Eine weitere Schwierigkeit ergab sich aus der grossen Empfindlichkeit des α -Oxidrings, indem er sich bereits beim Chromatographieren an Kieselgel öffnete. So entstanden aus **3** zwei neue, stärker polare Folgeprodukte, nämlich der Hydroxy-methyläther **4** und das Diol **5**. Die Konstitution von **4** ergab sich aus den Analysenwerten, die zeigten, dass das α -Oxid **3** 1 Mol. Methanol addiert hatte. Das IR.-Spektrum zeigte eine neue HO-Bande bei 3610 cm^{-1} und das NMR.-Spektrum neben den üblichen Signalen vor allem ein neues Singlett einer CH_3O -Gruppe bei 6,8 τ und das von 8,6 τ nach 8,79 τ verschobene Singlett der 16-Methylgruppe. Das Proton an C-10, das bei den Oxiden in der Region von 6,7–7,3 τ auftritt, erschien jetzt bei tieferem Feld. Es ist anzunehmen, dass sich die methanolytische Öffnung des Oxidrings normal nach der FÜRST-PLATTNER-Regel [4] vollzogen hat unter Bildung des *trans*-bisaxialen Hydroxy-methyläthers. – Das Diol **5** konnte nicht ganz rein gewonnen werden. Nach dem NMR.-Spektrum enthielt das Präparat immer noch ca. 25% Hydroxy-methyläther **4**. **5** enthielt keine Methoxygruppe; die übrigen spektralen Eigenschaften, besonders die starken HO-Banden bei ca. 3500 cm^{-1} , waren mit der Struktur **5** vereinbar. Wie in **4** dürften auch in **5** die beiden Hydroxylgruppen *trans*-bisaxiale Konfiguration besitzen, indem sich in **3** neben der Methanolyse eine analoge hydrolytische Öffnung des Oxiranrings abgespielt hat. – Die Bildung des β -Oxids **6** als Hauptprodukt bei der Epoxidation von Mono-O-acetyl-verrucarin A (**2**) ist verständlich, da die sterischen Verhältnisse den Angriff des Reagens von «oben», d. h. von der β -Seite her, stark begünstigen. Der Muconsäurerest ist somit bei der Epoxydationsreaktion unversehrt geblieben.

B. Oxydativer Abbau. Für den eigentlichen Abbau wurde Mono-O-acetyl- β -epoxyverrucarin A (**2**) bei -70° mit Ozon behandelt und das gebildete Ozonid direkt mit NaBH_4 in Tetrahydrofuran reduktiv gespalten¹⁾. Dabei entstand ein Gemisch von fünf Stoffen, von denen vier durch wiederholte Chromatographie an der Kieselgelsäule rein abgetrennt werden konnten. In nur geringer Ausbeute konnte das primäre Reaktionsprodukt, der Mono-O-acetyl-di-O-glykolsäureester **7**, isoliert werden²⁾. Unter den schwach basischen Bedingungen der NaBH_4 -Reduktion werden die beiden Glykolester-Gruppierungen sehr leicht hydrolysiert. Es entsteht der Mono-O-acetylverrucarinsäureester **9**, der als zweites Reaktionsprodukt erhalten wurde. **7** und **9**

¹⁾ Die reduktive Spaltung des Ozonids mit Zn-Eisessig und anschliessende Hydrolyse mit KHCO_3 ergab unbefriedigende Resultate.

²⁾ Von den Abbauprodukten, die noch den acetylierten Verrucarinsäurerest enthalten, kristallisierte bisher nur das Tri-O-acetylderivat **10**. Die amorphen Verbindungen **7**, **8**, **9**, **13** und **14** waren jedoch sowohl nach den Dünnschichtchromatogrammen und den NMR.-Spektren einheitlich.

lieferten mit Acetanhydrid in Pyridin die Tri-O-acetyl-Derivate **8** bzw. **10**. Die NMR.- und IR.-Spektren von **7**, **8**, **9** und **10** sowie der weiter unten diskutierten Methylester **13** und **14** zeigten eindeutig, dass in all diesen Verbindungen die β -Epoxy-verrucarol- und die acetylierten Verrucarinsäure-Reste der Molekel intakt geblieben sind. Insbesondere waren das Dublett bei ca. 6,9 τ ($J \approx 5$ cps) des H-Atoms an C-10 und bei den nicht nachacetylierten Verbindungen **7** und **9** das Methyl-Singlett der C-2'-Acetoxygruppe bei ca. 7,85 τ , ferner das Dublett der C-6'-Methylgruppe bei ca. 9 τ und schliesslich das Dublett des Protons an C-2' bei ca. 5 τ ($J \approx 3$ cps) vorhanden (vgl. Fig. 1 und 2). In den IR.-Spektren von **7** und **9** waren neben den HO-Banden bei ca. 3600 cm^{-1} die intensiven, allerdings nicht aufgespaltenen C=O-Streckschwingungen der Estergruppierungen in der Region von 1740 cm^{-1} zu erkennen. In den Tri-O-acetylderivaten **8** und **10** waren die Hydroxylschwingungen verschwunden und die C=O-Banden entsprechend verstärkt. Ausserdem wiesen alle Verbindungen die

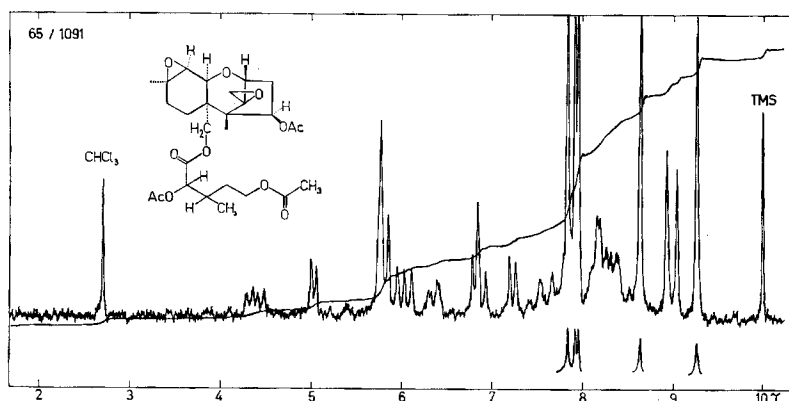


Fig. 1. NMR.-Spektrum vom Tri-O-acetyl-verrucarinsäureester **10** in Deuteriochloroform³⁾

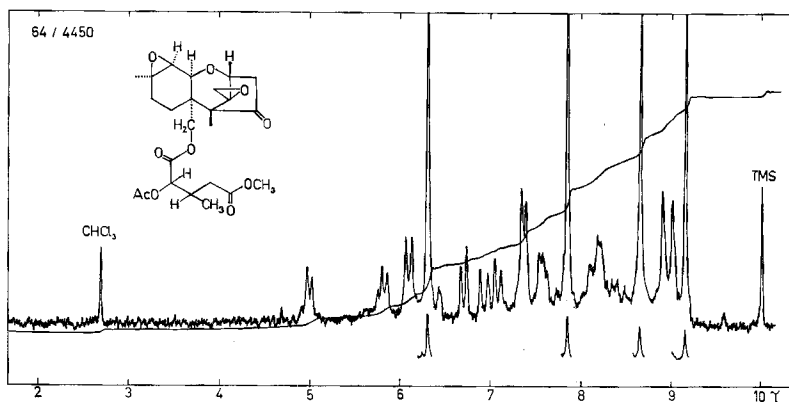


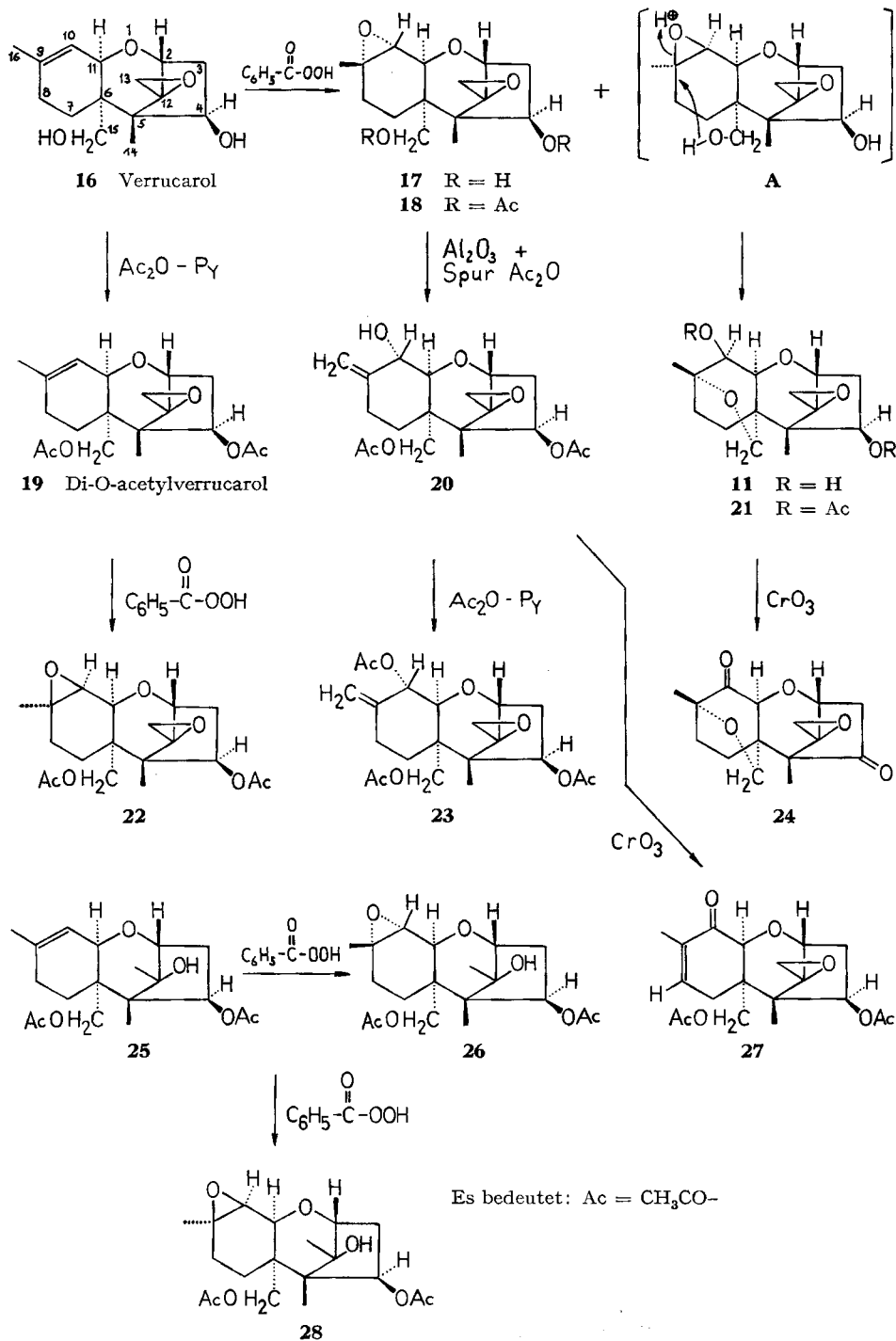
Fig. 2. NMR.-Spektrum vom Keto-methylester **13** in Deuteriochloroform³⁾

³⁾ Aufgenommen auf einem VARIAN-Spektrometer A 60 (60 MHz) im physikal.-chem. Laboratorium der SANDOZ AG, Basel, (Drs. K. FREI und P. NIKLAUS) und im Spektrollabor unseres Instituts (K. AEGERTER & W. SCHWAB). Chemische Verschiebungen in τ -Werten nach TIERS [6] mit $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ (TMS) als internem Standard.

charakteristische intensive Bande des exocyclischen Oxiranrings bei ca. 965 cm^{-1} auf. Nach dem NMR.-Spektrum enthält der Di-glykolsäureester **7** keine Aldehydgruppen, d. h. der intermediäre Di-glyoxylsäureester ist durch NaBH_4 vollständig reduziert worden. Dafür spricht auch der Signalhaufen bei ca. $5,8\ \tau$, der den 8 Protonen der vier Methylengruppen von C-15, C-5', C-2'' und C-5'', die sich in α -Stellung zu einer O-Acylgruppierung befinden, zuzuordnen ist. Ferner zeigte **7** das C-4-Proton als doppeltes Dublett bei $4,2\ \tau$, das für Verrucarolderivate mit acylierter 4-Hydroxygruppe charakteristische Signal [5]. Im Verrucarinsäureester **9** hingegen war das α -Proton der Hydroxylgruppe an C-4 wie im freien Verrucarol [5] nach ca. $5,5\ \tau$ verschoben und das Signal der C-5'-Methylengruppe war ein Triplett mit $J \approx 6\text{ cps}$. Im Tri-O-acetylderivat **10** erscheinen die Protonen in α -Stellung zu den Acetoxygruppen bei tieferem Feld als im Diol **9**, nämlich die Methylengruppe an C-5' als Triplett bei $5,85\ \tau$ und das Proton an C-4 als doppeltes Dublett bei ca. $4,3\ \tau$ (vgl. Fig. 1). Aus diesen Daten folgt eindeutig, dass die freie Hydroxylgruppe des Verrucarolanteils der Molekel die sekundäre an C-4 und nicht die primäre an C-15 ist. Diese Schlussfolgerung konnte durch die weitere Oxydation des Mono-O-acetyl-verrucarinsäureesters **9** mit $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ in Aceton [7] bestätigt werden. Es entstand ein Gemisch von Säuren, das mit Diazomethan methyliert und an Kieselgel chromatographiert wurde. Es resultierten der Ketoester **13** und der Hydroxyester **14**. Nach den NMR.-Spektren (vgl. Tab. und Fig. 2) enthalten beide Ester nur eine einzige Carbomethoxygruppe und keine Aldehydgruppe. Sie erscheint als Singlett bei $6,3\ \tau$. Die beiden Protonen der zur Carbomethoxygruppe α -ständigen C-4'-Methylengruppe verursachen ein Multipllett bei ca. $7,5\ \tau$. Das Proton an C-4, das sich in α -Stellung zur freien sekundären HO-Gruppe an C-4 befindet, ist im NMR.-Spektrum von **14** wie in **9** noch als Multipllett bei $5,6\ \tau$ vorhanden. Im Ketoester **13** fehlt es jedoch. Dafür erscheint in diesem die Methylengruppe an C-3 als A_2 -Komponente eines A_2X -Systems bei ca. $7,3\ \tau$ (vgl. Fig. 2) wie im Diketoäther **24** (s. unten) (vgl. auch das ABX -System in den Oxydationsprodukten des Verrucarols [5]). Mit den Strukturen **13** und **14** stimmen auch die IR.-Spektren überein, indem der Ester **13** keine Hydroxylbande zeigte, während in **14** eine HO-Schwingung bei ca. 3600 cm^{-1} auftrat. Die C=O-Schwingung des Fünfringketons fällt mit denen der Estergruppierungen zusammen. **13** und **14** zeigten eine starke, nicht differenzierte Carbonylbande bei 1740 cm^{-1} .

Der dritte Stoff, der aus dem Produktgemisch des Ozon-Abbaus isoliert wurde – es war das Hauptprodukt – ist der Dihydroxyäther **11**. Es ist ein sekundäres Ringchlussprodukt des β -Epoxy-verrucarols, das infolge vollständiger Hydrolyse den Verrucarinsäurerest nicht mehr enthält (Konstitutionsbeweis siehe weiter unten).

Das vierte Reaktionsprodukt erwies sich als relativ leicht flüchtig. Es verhielt sich in den Dünnschichtchromatogrammen einheitlich. Nach dem NMR.-Spektrum muss es jedoch ein Isomergemisch sein, das aus dem Mono-O-acetyl-verrucarinsäure-Bruchstück stammt. Wegen Materialmangel konnten wir seine Struktur nicht sicher beweisen. Vermutlich liegt ein Gemisch von zwei anomeren Cyclohalbacetalen entsprechend der Formel **12** vor. Im IR.-Spektrum war bei ca. 3600 cm^{-1} eine HO-Bande und bei 1740 cm^{-1} die C=O-Schwingung der Acetylgruppe erkennbar. Das Dublett bei ca. $9\ \tau$ im NMR.-Spektrum ist auf die sekundäre Methylgruppe und das Signal bei $7,87\ \tau$ auf die Acetylgruppe zurückzuführen. Da ein Gemisch vorliegt, ist es sehr schwierig, die weiteren Signale (4 Protonen in α -Stellung zu Sauerstoff) eindeutig zu-



zuordnen. Der Stoff war verschieden vom bekannten Mono-O-acetyl-verrucarinolacton [2]. Mit LiAlH_4 trat lediglich Entacetylierung, vermutlich zu **15**, ein. Jedenfalls war nicht 3-Methylpentantriol-(1,2,5), das bekannte LiAlH_4 -Reduktionsprodukt des Verrucarinolactons [2], entstanden.

Die aus dem Muconsäurerest des Verrucarins A stammenden, wasserlöslichen Ozonolysenprodukte, die Glykolsäure und Glykol, wurden nicht isoliert.

C. Epoxydation von Verrucarol und Verrucarolderivaten. Um die Konstitution des oben erwähnten Dihydroxyäthers **11** sicherzustellen, war es notwendig, das Verhalten von Verrucarol (**16**) selbst, von Di-O-acetyl-verrucarol (**19**) und Di-O-acetyl-dihydroverrucarol B (**25**) gegenüber Perbenzoesäure in Chloroform näher zu studieren.

Di-O-acetyl-verrucarol (**19**) lieferte bei dieser Reaktion das β -Epoxid **22** als Hauptprodukt. Das nur in sehr geringer Menge gebildete α -Epoxid wurde nicht isoliert. Auch Di-O-acetyl-dihydroverrucarol B (**25**), das wegen der fehlenden exocyclischen

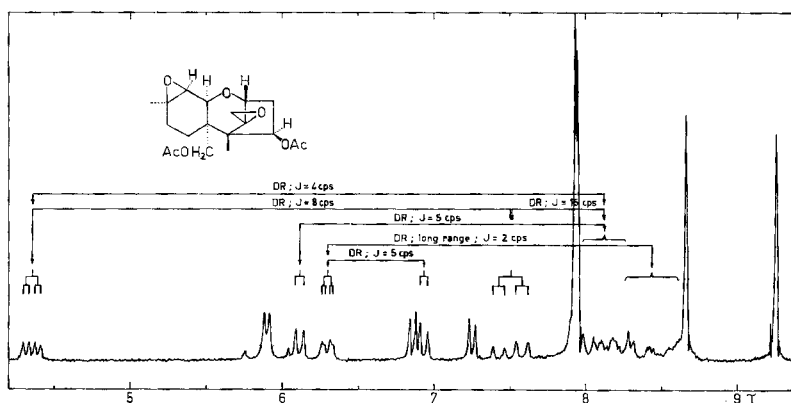


Fig. 3. NMR.-Spektrum vom β -Epoxid **22**⁴⁾

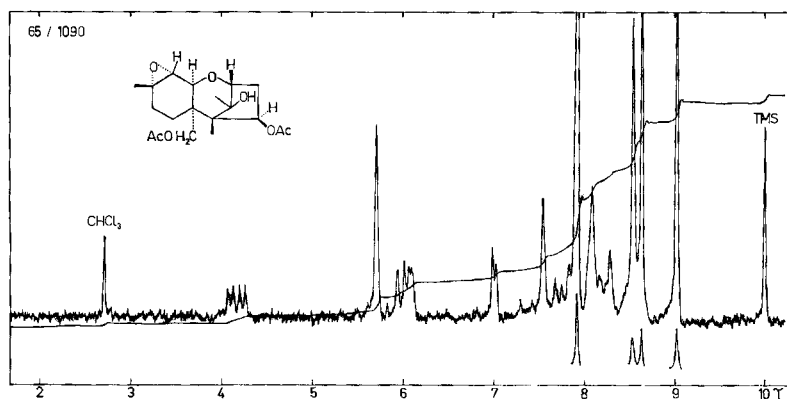


Fig. 4. NMR.-Spektrum vom α -Epoxid **26**³⁾

⁴⁾ Aufgenommen mit einem VARIAN-HA-100-Spektrometer (100 MHz). Die eingetragenen Kopplungen wurden durch Doppelresonanz (DR) nachgewiesen. Wir danken Herrn Dr. U. SCHEIDEGGER, VARIAN AG, Research Laboratory, Zürich, bestens für diese Messungen.

Epoxygruppe in die Untersuchung miteinbezogen wurde, ergab ebenfalls zur Hauptsache das β -Epoxid **28**. Allerdings bildeten sich in diesem Fall doch 30% des isomeren α -Oxids **26**, das ebenfalls isoliert wurde. Die β -Konfiguration des Oxidrings in den beiden Epoxiden **22** und **28** konnte auch hier aus den NMR.-Spektren abgeleitet werden. Wie in den oben beschriebenen Oxiden **6**, **7**, **8**, **9**, **13** und **14** war das bei ca. 6,9 τ auftretende Signal des Protons an C-10, das sich in α -Stellung zum Oxiranring befindet, in ein Dublett mit einer Kopplungskonstante J von 5 cps aufgespalten (vgl. Fig. 3), während in den isomeren α -Oxiden **17**, **18** (s. unten) und **26** das betreffende Proton die gleiche chemische Verschiebung des Dubletts verursacht, jedoch eine Kopplungskonstante von nur 2 cps aufweist (vgl. Fig. 4). Der Wert von 5 cps entspricht einem kleinen, 0° bis 45° betragenden Valenzwinkel zwischen den vicinalen H-Atomen von C-10 und C-11, und der Wert von 2 cps einem Valenzwinkel, der zwischen 45° und 90° liegt [3]. Diese experimentellen Werte stimmen sehr gut mit den an den DREIDING-Modellen des β -, resp. α -Oxids gemessenen Valenzwinkeln überein, wenn der Cyclohexanring die Sesselform einnimmt. In sämtlichen Epoxiden erscheint die benachbarte 16-Methylgruppe als scharfes Singlett bei ca. 8,65 τ . Das ursprüngliche Vinylproton fehlt. Die in Fig. 3 eingezeichneten Kopplungen von **22** wurden durch Doppelresonanz mit einem 100-MHz-Spektrometer⁴⁾ bewiesen. Dabei fielen zwei Erscheinungen auf, die auch bei anderen Derivaten dieser Reihe beobachtet wurden (vgl. Tab.): 1) Das H-Atom an C-11 erscheint als doppeltes Dublett. Es erfährt eine «long-range»-Kopplung von 2 cps, die von einem Proton herrührt, dessen Signal bei ca. 8 τ auftritt. Aus sterischen Gründen dürfte es sich um das 7 α -H handeln, weil damit am ehesten eine Kopplung über 4 σ -Bindungen mit W-artiger Struktur möglich ist, wie sie schon in anderen Fällen beobachtet wurde [8]^{4a)}. 2) Das H-Atom an C-2 tritt als scharfes Dublett mit der Kopplungskonstante $J = 5$ cps in Erscheinung. Daraus folgt, dass es mit dem 3 α -H-Atom einen Winkel von 90° bildet und daher mit ihm nicht koppelt. In **22** erscheint das nur vom 3 β -H (mit 15 cps) und vom 4 α -H (mit 8 cps) gekoppelte 3 α -H-Atom als doppeltes Dublett bei 7,51 τ , also bei relativ tiefem Feld. Dies ist auf eine Wechselwirkung mit dem räumlich benachbarten 1-Sauerstoffatom zurückzuführen.

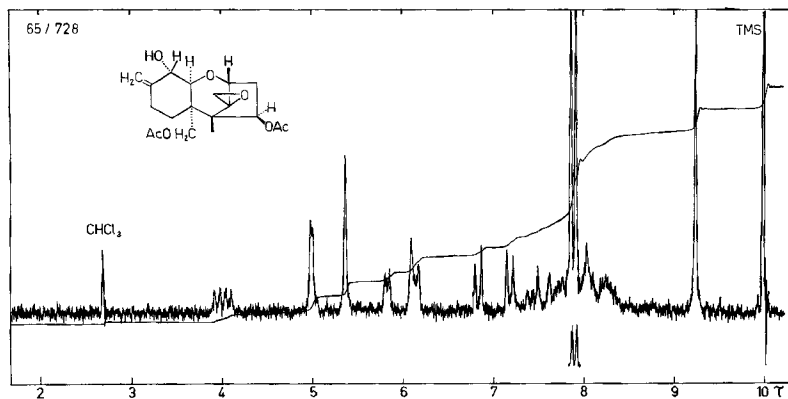
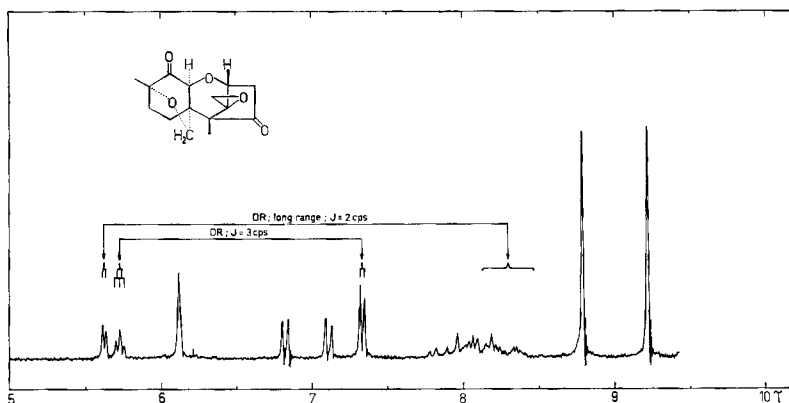
Diese Resultate sind im Einklang mit dem Verlauf der Epoxydation von Mono-O-acetyl-verrucarin A (**2**), indem auch bei den acylierten Verrucarolderivaten der Angriff der Perbenzoesäure vorwiegend «von oben» her erfolgt unter Bildung der stabilen β -Epoxyde. Sobald jedoch eine 15-Hydroxymethylgruppe zur Verfügung steht, ist die β -ständige Epoxygruppe im Gegensatz zu den α -Epoxiden nicht mehr stabil. Es tritt eine Sekundärreaktion ein. Der β -ständige 9,10-Oxiranring wird geöffnet unter Bildung einer neuen von C-15 nach C-9 führenden Ätherbrücke. So lieferte Verrucarol (**16**) mit Perbenzoesäure in Chloroform neben ca. 40% α -Epoxyverrucarol (**17**) an Stelle des erwarteten β -Epoxids A quantitativ den isomeren Dihydroxyäther **11**. Das α -Epoxid **17** lieferte das Di-O-acetylderivat **18**. In den NMR.-Spektren beider α -Oxide erscheint neben den üblichen Signalen das H-Atom an C-10 als Dublett mit der normalen Kopplungskonstante von 2 cps. Bei der Chromatographie an Al₂O₃ öffnete sich in Di-O-acetyl- α -epoxy-verrucarol (**18**) der neue 9,10-Oxiranring mit gleich-

^{4a)} Der gleiche Effekt wurde bei Diacetoxyscirpenol festgestellt. Wir danken Herrn Dr. H. P. SIGG, SANDOZ AG, Basel, für diesen Hinweis.

zeitiger Abspaltung eines Protons aus C-16 unter Bildung des Di-O-acetyl-allylalkohols **20**. Im IR.-Spektrum von **20** ist eine neue HO-Gruppe bei 3590 cm^{-1} aufgetreten. Sein NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 5) zeigt neben den Signalen der beiden Acetylgruppen auch das sekundäre Hydroxyl an, sowie zwei neue, nicht höher gekoppelte Vinylprotonen bei 5τ als Dublett mit $J \approx 1\text{ cps}$; ferner nur noch eine einzige Methylgruppe. Das Proton an C-10 hat sich nach tieferem Feld, nach $5,84\tau$ (Dublett; $J = 2\text{ cps}$) verschoben. Diese Daten besagen, dass die Doppelbindung im Allylalkohol **20** exocyclisch ist. Mit Acetanhydrid und Pyridin lieferte **20** das Tri-O-acetylderivat **23** mit der 16-Methylengruppe, welches nach dem NMR.-Spektrum aber noch das Isomere mit der endocyclischen $\Delta^{8,9}$ -Doppelbindung als Verunreinigung enthält. Die beiden Isomeren konnten nicht getrennt werden. In **23** hatte sich das Dublett des H-Atoms von C-10 wie erwartet nach $4,75\tau$ verschoben. Es zeigte die gleiche kleine Kopplungskonstante von ca. 2 cps . Dies schliesst für **20** und **23** die *trans*-bisaxiale Konfiguration der H-Atome an C-10 und C-11 aus, d. h. eine Conformation, in welcher der Cyclohexanring eine Wanne und der Tetrahydropyranring ein Sessel ist. Nach dem Modell wäre dies möglich gewesen. Beide Ringe liegen somit in der Sesselform vor, indem die H-Atome an C-10 und C-11 wohl *trans*-ständig, jedoch äquatorial bzw. axial angeordnet sind. Dafür sprechen auch die chemischen Verschiebungen der 15-Methylengruppe in **20**, **23** und **18**, die bei auffallend tiefem Feld, bei $5,36\tau$ resp. $5,52\tau$ resp. $5,59\tau$ liegen, also tiefer als bei den bisher beschriebenen Verrucarolderivaten [5]. Dies kann durch eine Wechselwirkung zwischen der 15-Acetoxy-methylgruppe und der 10α -Hydroxyl- resp. 10α -Acetoxy- resp. $9\alpha, 10\alpha$ -Oxido-Gruppe erklärt werden, was nur möglich ist, wenn der Cyclohexanring ein Sessel ist. – Mit CrO_3 in Pyridin [9] lieferte der Allylalkohol **20** in mässiger Ausbeute das α, β -ungesättigte Keton **27**, in welchem sich die Doppelbindung in die thermodynamisch stabilere endocyclische 8,9-Stellung verschoben hat [10]; denn die 16-Methylgruppe war wieder vorhanden als schwach gekoppeltes Dublett bei $8,15\tau$ ($J \approx 1\text{ cps}$). Die Tendenz zu dieser Isomerisierung war schon bei der Acetylierung von **20** zu **23** beobachtet worden. Das neue chromophore System von **27** macht sich im IR.-Spektrum durch eine neue C=O-Bande bei 1675 cm^{-1} , im UV. durch das Absorptionsmaximum bei 235 nm ($\log \epsilon = 3,7$) bemerkbar. Im NMR.-Spektrum trat ein neues Vinylproton bei $3,35\tau$ als Multiplett in Erscheinung. Die übrigen Signale waren mit der Struktur **27** sehr gut vereinbar.

Der aus Verrucarol (**16**) bereitete Dihydroxyäther **11** konnte nicht rein erhalten werden, da die vollständige Abtrennung des isomeren α -Oxids **17** nicht gelang. Einheitlich war hingegen das Di-O-acetylderivat **21**⁵⁾. Es war mit einem aus dem Ozon-Abbau von Mono-O-acetyl- β -epoxy-verrucarin A (**6**) stammenden Präparat identisch. Der Dihydroxyäther **11** besitzt an Stelle des Cyclohexanrings ein sauerstoff-homomorphes Bicyclo[2.2.2]-octan-Gerüst. Seine Konstitution wurde in folgender Weise bewiesen: **11** enthält zwei freie sekundäre Hydroxylgruppen (Banden bei $3570, 3540\text{ cm}^{-1}$ im IR.-Spektrum). Im NMR.-Spektrum erscheint das α -Proton an C-4 bei $5,63\tau$ als doppeltes Dublett und dasjenige an C-10 bei ca. $6,05\tau$ als Dublett, dessen Kopplungskonstante nicht mit Sicherheit bestimmt werden konnte. Im Di-O-acetylderivat **21** findet man diese Protonen bei um ca. 1 ppm tieferem Feld mit den gleichen

⁵⁾ Das Di-O-acetylderivat **21** war leicht vom acetylierten α -Oxid **18** durch Chromatographie an Al_2O_3 abzutrennen, da sich letzteres, wie bereits erwähnt, dabei in den polareren Allylalkohol **20** umwandelt.

Fig. 5. NMR.-Spektrum vom Di-O-acetyl-allylalkohol **20** in Deuteriochloroform³⁾Fig. 6. NMR.-Spektrum vom Diketo-äther **24**⁴⁾

Feinstrukturen, wobei das Proton an C-10 eine Kopplungskonstante von $J \simeq 8$ cps aufweist, was einem kleinen Valenzwinkel (ca. 0°) entspricht [3]. Im nicht-acetylierten **11** dürfte dieser Winkel infolge einer intramolekularen H-Brückenbildung⁶⁾ zwischen der 10β -Hydroxylgruppe und dem Brückensauerstoff des Tetrahydropyranrings, die eine Verdrehung des Gerüsts bewirkt, etwas vergrößert sein. Daraus resultiert eine kleinere Kopplungskonstante von ca. 5–8 cps. Mit $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ in Aceton [7] ging der Dihydroxyäther **11** in den neutralen Diketoäther **24** über. Er enthält keine Aldehydgruppe. Das IR.-Spektrum von **24** zeigte nur eine einzige Carbonylbande bei 1745 cm^{-1} . In den NMR.-Spektren von **11**, **21** und **24** erscheinen, abgesehen von der C-13-Methylengruppe, keine Protonen in α -Stellung zu einem Oxiran-Sauerstoff. In allen drei Verbindungen tritt die 16-Methylgruppe bei ca. $8,8\ \tau$ auf, also bei etwas höherem Feld als in den 9,10-Epoxiden.

⁶⁾ Das IR.-Spektrum von **11** in CCl_4 zeigt zwei starke, konzentrationsunabhängige, intramolekular gebundene HO-Schwingungen bei 3585 und 3565 cm^{-1} , während nur eine sehr schwache freie OH-Schwingung bei 3620 cm^{-1} erscheint.

Zuordnung der H-Atome in den NMR.-Spektren (ausgewählte Daten)³⁾⁷⁾

H an Subst.	Fig.	C-2 ^{a)}	C-4 ^{b)}	C-10	C-11 ^{c)}	C-13 ^{d)}	C-14	C-15 ^{e)}	C-16	Ac ^{f)}	C-2' ^{g)}	C-5'	C-6' ^{h)}
7 ¹⁾		6,06 <i>d</i> (5)	ca. 4,2 <i>m</i>	6,90 <i>d</i> (5)	6,34 <i>m</i>	7,02	9,28 <i>s</i>	ca. 5,8	8,64 <i>s</i>	1	5,08	ca. 5,8	8,98
9		6,07 <i>d</i> (5)	ca. 5,5 <i>m</i>	6,90 <i>d</i> (5)	6,37 <i>m</i>	7,05	9,19 <i>s</i>	5,88	8,65 <i>s</i>	1	5,00	6,27 <i>t</i> (6)	8,99
10	1	6,07 <i>d</i> (5)	4,38 <i>dd</i>	6,88 <i>d</i> (5)	6,35 <i>dd</i>	7,01	9,26 <i>s</i>	5,77 <i>s</i>	8,64 <i>s</i>	3	5,02	5,85 <i>t</i> (6)	9,01
13 ¹⁾	2	5,79 <i>t</i> (2,5)	-	6,92 <i>d</i> (5)	6,37 <i>m</i>	6,89	9,15 <i>s</i>	6,09 ^{k)}	8,65 <i>s</i>	1	4,99	7,6 <i>m,n</i>	8,95
14 ^{1)m)}		6,07 <i>d</i> (5)	5,6 <i>m</i>	6,90 <i>d</i> (5)	6,40 <i>m</i>	7,03	9,17 <i>s</i>	5,89	8,65 <i>s</i>	1	5,00	7,5 <i>m,n</i>	8,95
11		ca. 6,2	5,63 <i>dd</i>	ca. 6,05	ca. 6,2	7,06	9,28 <i>s</i>	6,21	8,82 <i>s</i>	-	-	-	-
17		ca. 6,2	5,33 <i>dd</i>	6,96 <i>d</i> (2)	5,81	7,05	9,19 <i>s</i>	6,21 <i>s</i>	8,61 <i>s</i>	-	-	-	-
18		6,11 <i>d</i> (5)	4,12 <i>dd</i>	6,99 <i>d</i> (2)	5,94	7,03	9,26 <i>s</i>	5,59 <i>s</i>	8,64 <i>s</i>	2	-	-	-
20	5	ca. 6,1	4,01 <i>dd</i>	5,84 <i>d</i> (2)	ca. 6,1	7,01	9,25 <i>s</i>	5,36 <i>s</i>	5,00	2	-	-	-
21		ca. 6,1	4,43 <i>dd</i>	4,94 <i>d</i> (8)	ca. 6,1	7,06	9,37 <i>s</i>	ca. 6,1	8,90 <i>s</i>	2	-	-	-
22 ⁴⁾	3	6,12 <i>d</i> (5)	4,36 <i>dd</i>	6,94 <i>d</i> (5)	6,30 <i>dd</i>	7,06	9,26 <i>s</i>	5,90 ^{k)}	8,67 <i>s</i>	2	-	-	-
23		ca. 6,1	3,9 <i>m</i>	4,75 <i>d</i> (2)	ca. 6,1	7,01	9,25 <i>s</i>	5,52 ^{k)}	4,89	3	-	-	-
24 ^{4)m)p)}	6	5,73 <i>t</i> (3)	-	-	5,63 <i>d</i> (2)	6,96	9,21 <i>s</i>	6,12	8,79 <i>s</i>	-	-	-	-
26	4	5,97 <i>d</i> (5)	4,15 <i>dd</i>	7,00 <i>d</i> (2)	6,07 <i>d</i> (2)	8,54 <i>s</i>	9,02 <i>s</i>	5,70 <i>s</i>	8,64 <i>s</i>	2	-	-	-
27		ca. 6,05	4,21 <i>dd</i>	-	ca. 6,05	6,91	9,22 <i>s</i>	5,74 <i>s</i>	8,15 ^{o)}	2	-	-	-
28		5,95 <i>d</i> (5)	4,28 <i>dd</i>	6,93 <i>d</i> (5)	6,46 <i>m</i>	8,52 <i>s</i>	9,01 <i>s</i>	5,90 ^{k)}	8,65 <i>s</i>	2	-	-	-

a) Oft nur vom β -Proton gekoppelt (wenn Winkel zwischen 3α -H und H an C-2 $\approx 90^\circ$).

b) In den acylierten Derivaten $J \approx 4$ und 8 cps, sonst $J \approx 3$ und 7,5 cps.

c) Wegen «long-range»-Kopplung von $J \approx 2$ cps (vgl. S. 847) oft keine scharfen Signale; J in **10** und **22** ≈ 2 und 5 cps, ebenfalls in den andern β -Epoxyden.

d) Schwerpunkt eines AB-Systems mit $J = 4$ cps; Abstand der Dublette $\approx 0,3$ ppm (ausser in **26** und **28**).

e) Oft in AB-System übergehendes Singlett.

f) Anzahl Acetyl-CH₃-Gruppen bei 7,8–7,9 τ .

g) Dublett mit $J = 3$ cps.

h) Dublett mit $J = 7$ cps.

i) Weist 4 weitere H-Atome bei ca. 5,8 τ auf.

k) AB-System ($J = 12$ cps).

l) CO-OCH₃-Singlett bei ca. 7,85 τ .

m) Methylengruppe an C-3: ca. 7,3 τ *d*(3) (A_2 -Komponente eines A_2X -Systems).

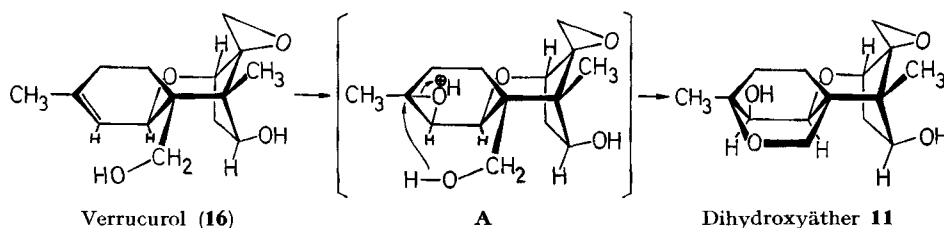
n) Allylprotonen an C-4.

o) Dublett mit $J \approx 1$ cps.

p) 3α -Proton: 7,51 τ *dd* (8; 15).

7) Alle Substanzen wurden in CDCl₃ gelöst. *s* = Singlett; *d* = Dublett; *t* = Triplet; *dd* = doppeltes Dublett; *m* = Multiplett. In Klammern sind die Spin-Spin-Kopplungskonstanten J in cps angegeben.

Das NMR.-Spektrum des Diketoäthers **24** wurde auch mit einem 100-MHz-Spektrometer aufgenommen⁴⁾, wobei mit Hilfe der Doppelresonanz (DR) die in Fig. 6 eingezeichneten Kopplungen nachgewiesen werden konnten. So wurde die Zuordnung der drei Protonen von C-2 (Triplett) und C-3 (Dublett) zu einem A_2X -System mit $J = 3$ cps verifiziert (vgl. auch den Ketoester **18**). Das Signal des C-11-Protons ist in ein Dublett mit $J = 2$ cps aufgespalten. Ausserdem tritt auch hier wieder eine «long-range»-Kopplung mit einem Proton, das bei ca. 8τ erscheint, auf. Wie beim β -Epoxid **22** diskutiert, kommt hiefür am ehesten das 7α -ständige Proton in Frage (s. Seite 847 und vgl. [8]). Die Verankerung der neuen Ätherbrücke an C-9 und C-15 und die β -Konfiguration der 10-Hydroxygruppe ist gut zu erklären, wenn man annimmt, dass sich aus Verrucarol (**16**) intermediär das β -Oxid **A**⁸⁾ bildet. Nach der Protonierung des neuen Oxiranrings erfolgt seine Öffnung durch nucleophilen Angriff der 15-Hydroxygruppe «von unten» her, wodurch es zu einem neuen Ringschluss kommt. Aus den folgenden Raumformeln geht hervor, dass die sterischen Voraussetzungen beim Vorliegen einer 9,10 β -Epoxygruppe für diesen Reaktionsablauf geradezu in idealer Weise erfüllt sind:



Damit ist die Konstitution der aus dem Ozon-Abbau erhaltenen Produkte abgeklärt. Insbesondere bestätigen die Verbindungen **7** und **9**, deren Acetylderivate **8** und **10** und die Ester **13** und **14** die Annahme, dass in Verrucarol die primäre 15-Hydroxylgruppe des Verrucarols mit der Verrucarinsäure verestert ist. Dieser chemische Beweis wird durch die RÖNTGEN-Analyse des *p*-Jodbenzolsulfonats des Verrucarins **A** erhärtet, die MCPHAIL & SIM soeben abgeschlossen haben⁹⁾. Die RÖNTGEN-Analyse bestätigte auch die von uns postulierte *cis,trans*-Sequenz des Muconsäurerests, so wie sie in der Strukturformel **1** für Verrucarol angegeben ist, und erlaubte die Bestimmung der absoluten Konfiguration.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt Nr. 2627) und der SANDOZ AG, Basel, bestens für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFER-Block 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 60–70° getrocknet. Das UV.-Spektrum wurde mit einem BECKMAN-Spektrophotometer,

⁸⁾ Bei der dem Ozonabbau von **6** folgenden NaBH_4 -Reduktion entsteht das freie β -Oxid **A** als intermediäres Hydrolysenprodukt. Bei der Epoxidation von Verrucarol hingegen kann der Ringschluss zu **11** bereits in einem früheren Zeitpunkt der Reaktion eintreten.

⁹⁾ Wir danken den Herren Prof. G. A. SIM und Dr. A. T. MCPHAIL, University of Illinois, Urbana, Ill. USA, bestens für die Mitteilung ihrer Resultate. Sie werden über ihre Untersuchungen demnächst berichten und auch Aufschluss über die Conformation des makrocyclischen Systems von Verrucarol erteilen.

Modell DK 2, die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Gitterspektrophotometer, Modell 125, und einem PERKIN-ELMER-Infracord-Spektrophotometer, Modell 137, mit NaCl-Optik (wird jeweils vermerkt), aufgenommen. Substanzproben zur Elementaranalyse wurden bei 0,02 Torr bei der angegebenen Zeit und Temp. getrocknet. Wir verdanken die Analysen dem mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (E. THOMMEN). Zur Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode [11] diente neutrales Al_2O_3 der Aktivitätsstufe I der Fa. M. WOELM, Eschwege, oder Kieselgel MERCK der Korngrösse 0,05–0,2 mm, in Anlehnung an die Methodik von DUNCAN [12]. Für die Dünnschichtchromatographie nach STAHL [13] wurde Kieselgel G als Adsorbens und Chloroform mit 0,5 bis 15% Methanol als Fließmittel verwendet. Die Flecke wurden durch J_2 -Dämpfe sichtbar gemacht. Übliches Aufarbeiten bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen des Eindampfrückstands in Chloroform, Methylenchlorid oder Äther, Waschen mit 2N HCl (bei CrO_3 -Oxydat. mit 2N H_2SO_4), 2N Na_2CO_3 und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen der Lösung im Vakuum.

1. Behandlung von Mono-O-acetyl-verrucarin A (2) mit Perbenzoesäure. – Eine Lösung von 830 mg Mono-O-acetyl-verrucarin A in 2 ml Chloroform wurde wie früher beschrieben [2] mit 14 ml 0,336N Perbenzoesäure in Chloroform (entspr. 3 Äquiv.) versetzt und 15 Std. bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde mit Chloroform verdünnt und mit 20-proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, zweimal 2N Na_2CO_3 und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen der Chloroformlösung im Vakuum resultierten 867 mg Rohprodukt. Es zeigte im Dünnschichtchromatogramm (DC) (Chloroform mit 1% Methanol) neben wenig Ausgangsmaterial **2** (Rf-Wert 0,5) den schwachen Fleck des α -Oxids **3** (Rf-Wert 0,4) und den starken Fleck des β -Oxids **7** (Rf-Wert 0,3). Das Rohprodukt wurde an 250 g Kieselgel chromatographiert. Es resultierten die folgenden Hauptfraktionen:

1) Die ersten, mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 213 mg Gemisch, das aus Mono-O-acetyl-verrucarin A (**2**) und dem α -Oxid **3** bestand. Da sich das α -Oxid durch Umkristallisieren nicht rein erhalten liess, wurden 350 mg des Gemisches (ca. 100 mg α -Oxid enthaltend) mehrmals an Kieselgel chromatographiert. Die mit Methylenchlorid, das 0,15% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen ergaben schliesslich 35 mg Material, das im DC nur einen Fleck (Rf-Wert 0,5) zeigte. Nach dem NMR.-Spektrum bestand es aus ca. 50% Mono-O-acetyl- α -epoxy-verrucarin A (**3**) und ca. 50% Mono-O-acetyl-verrucarin A (**2**). Die beiden Stoffe waren nicht trennbar. NMR.-Signale (CDCl_3) von **3** u.a.: 9,16 τ s (C-14); 8,95 τ d(7) (C-6'); 8,61 τ s (C-16); 7,82 τ s (Acetyl); 7,01 τ d(1,5) (H an C-10); 7,0 τ AB (4) (C-13) usw.

2) Die nächsten, mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 540 mg Rohprodukt, das im DC nur einen Fleck zeigte. Aus Methylenchlorid-Äther wurden 362 mg reines β -Epoxy-mono-O-acetyl-verrucarin A (**6**) in Nadeln vom Smp. 190–192° erhalten. Nach Misch-Smp., DC, IR.- und NMR.-Spektrum identisch mit dem früher beschriebenen Präparat [2].

3) Die folgenden, mit Methylenchlorid, das 1% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 66 mg Rohprodukt, das im DC (Chloroform mit 3% Methanol) zwei gleich starke Flecke mit den Rf-Werten 0,3 und 0,4 zeigte. Nach dem NMR.-Spektrum bestand es aus ca. 75% Hydroxymethyläther **4** und ca. 25% Diol **5**. Das Gemisch wurde an 20 g Kieselgel chromatographiert. Die mit Äther eluierten Fraktionen ergaben 31 mg Rohprodukt, das im DC (Chloroform mit 5% Methanol) nur einen Fleck vom Rf-Wert 0,4 zeigte. Aus Methylenchlorid-Äther wurden 22 mg reiner Hydroxymethyläther **4** in flachen Nadeln vom Smp. 242–243° erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +102^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,875$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2): u.a. Banden bei: 3610, 2950, 1740, 1710, 1370, 1230, 1190, 1090, 1030, 960, 875, 855, 820 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei: 9,17 τ s (C-14); 8,96 τ d(7) (C-6'); 8,79 τ s (C-16); 7,82 τ s (Acetat); 6,80 τ s ($-\text{OCH}_3$); 6,99 τ AB (4) (C-13); 5,10 τ d(2) (C-2'); übliche 11 Signale des *cis-trans*-Muconsäureteiles [2]. – Zur Analyse wurde 3 Std. bei 90° getrocknet.



Die späteren, mit Äther eluierten Fraktionen ergaben 19 mg Gemisch, nach dem NMR.-Spektrum aus ca. 50% Hydroxymethyläther **4** und ca. 50% Diol **5** bestehend, das nicht weiter aufgetrennt wurde. NMR.-Signale (CDCl_3) von **5**: u.a. bei 9,15 τ s (C-14); 8,95 τ d(7) (C-6'); 8,76 τ s (C-16); 7,82 τ s (Acetyl); 6,97 τ AB (4) (C-13) usw.

2. Abbau von β -Epoxy-mono-O-acetyl-verrucarin A (6) mit Ozon usw. – Durch eine Lösung von 450 mg β -Epoxy-mono-O-acetyl-verrucarin A in 45 ml Äthylacetat wurde während 5 Min. bei -70 bis -80° ein Strom von O_3 -haltigem O_2 geleitet. Die hellviolette Lösung wurde hierauf bei möglichst niedriger Temp. im Vakuum vollständig eingedampft. Der Eindampfdruckstand (rohes Ozonid) wurde in 45 ml Tetrahydrofuran (frisch über Na destilliert) gelöst, bei 22° unter Rühren mit 450 mg $NaBH_4$ versetzt und noch 20 Min. weiter gerührt. Hierauf wurde KJ-Stärke-Papier nicht mehr gefärbt. $NaBH_4$ war nur teilweise in Lösung gegangen. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0° mit 60 ml $0,5N$ H_2SO_4 versetzt (kongosaure Reaktion), worauf vollständige Lösung eintrat. Nach Zugabe von 20 ml Wasser wurde das Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt und die wässrige Lösung dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden einmal mit $2N$ Na_2CO_3 und zweimal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 289 mg Rohprodukt, das im DC drei Flecke zeigte. Die wässrigen Phasen wurden mit $NaCl$ -Lösung versetzt und viermal mit Chloroform-Alkohol-(4:1) ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum resultierten noch 41 mg Rohprodukt, das im DC die gleichen 3 Flecke zeigte wie der Chloroformextrakt und deshalb mit diesem vereinigt wurde. Das so erhaltene Rohprodukt (330 mg) wurde an 250 g Kieselgel chromatographiert. Es resultierten die folgenden Fraktionen:

1) Die ersten, mit Methylchlorid, das 2% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 44 mg Öl, das bei 80° Badtemperatur und 0,02 Torr destilliert wurde. Das Destillat zeigte im DC (Chloroform mit 3% Methanol und Äther) nur einen Fleck: *Mono-O-acetyl-cyclohalbactal* **12** (?). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2 , Infracord): u. a. Banden bei: 3600, 3450, 1740, 1725, 1365, 1230, 1130, 1080, 1040, 970, 910 und 865 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 9,13 und 9,15 τ $d(6)$ (2 sek. CH_3 -Gruppen, total 3 H); 8–8,5 τ (3 H); 7,87 τ s (Acetyl; 3 H); 5,5–7 τ (4–5 H); 4,71 τ $d(3,5)$ (< 1 H).

LiAlH₄-Reduktion: Eine Lösung von 19 mg Destillat in 10 ml abs. Äther wurde mit 60 mg $LiAlH_4$ unter Rühren 3,5 Std. unter Rückfluss erwärmt. Anschliessend wurde mit Eis und $2N$ H_2SO_4 bis zur kongosauren Reaktion, dann mit $2N$ $NaOH$ versetzt bis ein pH-Wert von 4–5 erreicht war, und im KURTSCHEK-STREUDEL-Apparat mit Methylchlorid extrahiert. Es resultierten 5 mg Rohprodukt, das im DC (Chloroform mit 10% Methanol) einen Hauptfleck vom Rf-Wert 0,5 und einen Nebenfleck vom Rf-Wert 0,25 zeigte: *Cyclohalbactal* **15** (?). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2 , Infracord): u. a. Banden bei: 3600, 3400, 2900, 1725, 1370 und 1060 cm^{-1} . Längeres Extrahieren mit Methylchlorid ergab noch weitere 7 mg des Nebenflecks mit Rf-Wert 0,25. Wegen der geringen Löslichkeit konnte kein IR.-Spektrum in Methylchlorid aufgenommen werden.

2) Die nächsten, mit Methylchlorid, das 2% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 113 mg Rohprodukt, das im DC (Chloroform mit 3% Methanol) einen Fleck vom Rf-Wert 0,23 zeigte. Aus Methylchlorid-Äther resultierten 90 mg reiner *Dihydroxyäther* **11** in Stäbchen vom Smp. 188 – 190° ; $[\alpha]_D^{25} = -46^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,899$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei: 3570, 3540, 2930, 1080, 1065, 955, 835 und 820 cm^{-1} . IR.-Spektrum (CCl_4) ($c = 4 \cdot 10^{-3}$ und $2 \cdot 10^{-3}$): $\nu_{OH, frei} = 3620\text{ cm}^{-1}$ (sehr schwach); $\nu_{OH, gebunden} = 3585$ und 3665 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle. – Nach Misch-Smp., DC, IR.- und NMR.-Spektrum identisch mit dem aus Verrucarol (**16**) bereiteten Präparat. Zur Analyse wurde 14 Std. bei 120° getrocknet.

$C_{15}H_{22}O_5$ (282,3) Ber. C 63,81 H 7,85% Gef. C 63,79 H 7,93%

3) Die weiteren, mit Methylchlorid, das 3% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 149 mg Rohprodukt, das im DC einen Hauptfleck des *Mono-O-acetyl-verrucarinsäureesters* **9** vom Rf-Wert 0,25 und einen Nebenfleck des *Mono-O-acetyl-di-O-glykolsäureesters* **7** vom Rf-Wert 0,34 zeigte. Nach nochmaligem Chromatographieren des Rohprodukts (149 mg) an 250 g Kieselgel mit Methylchlorid, das 3% Methanol enthielt, resultierten:

a) 18 mg Material, das im DC nur den Fleck vom Rf-Wert 0,34 zeigte. Es liegt der reine, bisher nicht kristallisierende *Mono-O-acetyl-di-O-glykolsäureester* **7** vor. Im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2 , Infracord) u. a. Banden bei: 3600, 2950, 1740, 1360, 1210 (breit, stärker als bei **9**), 1080, 960 und 855 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle.

Acetylierung: 18 mg des Di-glykolsäureesters **7** wurden mit 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 48 Std. bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde mit Eis versetzt und nach 30 Min. mit Chloroform ausgeschüttelt. Das nach weiterem üblichem Aufarbeiten erhaltene Rohprodukt wurde an 20 g Kieselgel chromatographiert. Die mit Methylchlorid, das 1% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 15 mg reinen amorphen *Tri-O-acetyl-di-O-glykolsäureester* **8**. Im IR.-

Spektrum (CH_2Cl_2 , Infracord) u. a. Banden bei: 2940, 1760–1730, 1365, 1190, 1080, 1030, 960, 855 cm^{-1} .

b) 103 mg Material, das im DC nur den Fleck vom Rf-Wert 0,25 zeigte. Es liegt der amorphe *Mono-O-acetyl-verrucarinsäureester* **9** vor. Im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2 , Infracord) u. a. Banden bei: 3600, 3450, 2900, 1740, 1360, 1235 (*br*), 1080, 963 und 855 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle.

Acetylierung: 25 mg des *Mono-O-acetyl-verrucarinsäureesters* **9** wurden mit 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 15 Std. bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde mit Eis versetzt und nach 30 Min. mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach weiterem üblichem Aufarbeiten resultierten 28 mg Rohprodukt. Aus Äther-Pentan reiner *Tri-O-acetyl-verrucarinsäureester* **10** in Nadeln vom Smp. 122–123°; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,918$ in Chloroform). Im DC (Äther 2mal) 1 Fleck vom Rf-Wert 0,23. IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei: 2960, **1740**, **1365**, **1240**, **1220**, 1090, 1020, 965, 850 und 650 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle. – Zur Analyse wurde 14 Std. bei 60° getrocknet.

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_{11}$ (538,6) Ber. C 60,21 H 7,11% Gef. C 60,23 H 7,25%

3. CrO₃-Oxydation des Mono-O-acetyl-verrucarinsäureesters (9). – Eine Lösung von 70 mg Mono-O-acetyl-verrucarinsäureester in 17 ml Aceton wurde mit 0,16 ml Chromsäurelösung nach JONES [7] (Stammlösung: 2,67 g CrO_3 + 2,3 ml konz. H_2SO_4 + Wasser *ad* 10 ml) versetzt (entspr. 1,33 O-Äquiv.) und die orange Lösung 60 Min. bei 22° gerührt. Hierauf wurde mit 20 ml Wasser versetzt, das Aceton im Vakuum entfernt und dreimal mit Chloroform-Alkohol-(9:1) ausgeschüttelt. Nach Waschen mit 2N H_2SO_4 , 2N Na_2CO_3 und NaCl-Lösung, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum resultierten 8 mg Neutralprodukt. Es zeigte im DC (Chloroform mit 5% Methanol) 3 Flecke. Es wurde nicht weiter untersucht. Die Na_2CO_3 -Lösungen wurden mit konz. HCl bis zur kongosauen Reaktion versetzt und mit Chloroform-Alkohol-(9:1) ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum resultierten 57 mg saures Rohprodukt. Das IR.-Spektrum (CH_2Cl_2 , Infracord) zeigte u. a. Banden bei: 3500, 2950, 1745, 1705, 1370, 1230–1190, 1080, 1025, 962 und 850 cm^{-1} . Das saure Rohprodukt (57 mg) wurde in Äther, der etwas Methanol enthielt, gelöst und bei 0° 10 Min. mit einer ätherischen Diazomethanolösung stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde diese Behandlung wiederholt. Der rohe Methyl ester wurde an 20 g Kieselgel chromatographiert. Die ersten mit Chloroform, das 0,5% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 26 mg einheitlichen amorphen *Keto-methylester* **13**. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,966$ in Chloroform). Im DC (Äther, 2mal) Rf-Wert = 0,46. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2 , Infracord): u. a. Banden bei: 2950, 1740, 1360, 1220, 1195, 1170, 1085, 1060, 960 und 835 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tab. und Fig. 2. – Zur Analyse wurde 14 Std. bei 60° getrocknet (leicht hygroskopisch).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$ (480,5) Ber. C 59,99 H 6,71% Gef. C 59,81 H 7,02%

Die folgenden mit Methylchlorid, das 1% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen lieferten 13 mg einheitlichen amorphen *Hydroxy-methylester* **14**. Im DC (Äther, 2mal) Rf-Wert = 0,11. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2 , Infracord): u. a. Banden bei: 3600, 2950, 1740, 1360, 1220–1190, 1080, 960, 850 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle.

4. Behandlung von Verrucarol (16) mit Perbenzoesäure. – Eine Lösung von 325 mg Verrucarol in 1 ml Chloroform wurde mit 25 ml 0,336N Perbenzoesäurelösung in Chloroform versetzt und 40 Std. bei 22° stehengelassen. Die klare Lösung wurde mit 20-proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und 2N Na_2CO_3 gewaschen und die wässerigen Phasen mehrmals mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Chloroform- und Methylchlorid-Lösungen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum resultierten 340 mg Rohprodukt, das im DC (Chloroform mit 5% Methanol) nur *einen* Fleck aufwies, der etwas weniger polar als Verrucarol war. Aus Äther wurden 65 mg Kristalle erhalten, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther reines α -Epoxy-verrucarol (**17**) in Rhomben vom Smp. 176–178° lieferten. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,75$ in Chloroform). IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei: 3520, 3060 (*sw*), 1380, 1285, 1125, 1090, 1030, 965, 945, 875, 775 und 645 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle. – Zur Analyse wurde 14 Std. bei 150° getrocknet.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_8$ (282,3) Ber. C 63,81 H 7,85% Gef. C 63,65 H 7,92%

Der in den Mutterlaugenrückständen enthaltene Dihydroxyäther **11** konnte durch Kristallisation nicht rein gewonnen werden. Die Mutterlaugenrückstände wurden deshalb acetyliert (s. unten).

5. Di-O-acetyl- α -epoxy-verrucarol (18) aus α -Epoxy-verrucarol (17). – 62 mg α -Epoxy-verrucarol (z. T. Mutterlaugenrückstände, die noch Spuren Dihydroxyäther **11** enthiel-

ten), wurden mit 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 48 Std. bei 22° stehengelassen. Übliches Aufarbeiten ergab 75 mg Rohprodukt, das an 3 g Kieselgel chromatographiert wurde. Die mit Methylenchlorid eluierten Fraktionen (65 mg) zeigten im DC noch Spuren von Diacetoxyäther **21**, die nicht abgetrennt werden konnten, weshalb das *Di-O-acetyl- α -epoxy-verrucarol* (**18**) bisher nicht kristallisierte. $[\alpha]_D^{25} = -13^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,770$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei: 1735, 1365, 1230, 1190, 1100, 1085, 1030 und 965 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle. – Zur Analyse wurde 12 Std. bei 50° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (366,4) Ber. C 62,28 H 7,15% Gef. C 62,25 H 7,40%

6. Acetylierung der Mutterlaugenrückstände der Epoxidation von Verrucarol (16). – 250 mg amorphes Gemisch, das α -Epoxy-verrucarol (**17**) und Dihydroxyäther **11** enthielt (nach teilweiser Abtrennung von **17** durch Kristallisation (s. oben)), wurden mit je 5 ml Acetanhydrid und Pyridin 24 Std. bei 22° stehengelassen. Nach üblichem Aufarbeiten resultierten 320 mg Rohprodukt, das im DC (Äther) zwei sehr nahe zusammenliegende Flecke vom Diacetoxyäther **21** und *Di-O-acetyl- α -epoxy-verrucarol* (**18**) aufwies, die chromatographisch nicht aufgetrennt werden konnten. Durch Kristallisation aus Äther konnte **21** teilweise abgetrennt, jedoch nicht ganz gereinigt werden. Das gesamte Gemisch wurde deshalb an 3,2 g Al_2O_3 (Akt.-Stufe I) unter Zusatz von 4 Tropfen Acetanhydrid chromatographiert. Die mit Methylenchlorid eluierten Fraktionen (160 mg) ergaben aus Äther-Petroläther 120 mg reinen krist. *Diacetoxy-äther* **21** vom Smp. 150–153°. Nach Misch-Smp., DC und IR.-Spektrum identisch mit dem aus **11** bereiteten Präparat. – Die mit Methylenchlorid, das 1% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen (70 mg) ergaben nach nochmaliger Chromatographie an Kieselgel aus Äther-Petroläther 35 mg Kristalle. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther wurde reiner *Di-O-acetyl-allylalkohol* **20** in Nadeln vom Smp. 171–173° erhalten. $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,910$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei: 3590, 1730, 1650 (*sw*), 1365, 1230, 1190, 1100, 1085, 965 und 915 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle. – Zur Analyse wurde 13 Std. bei 70° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (366,4) Ber. C 62,28 H 7,15% Gef. C 62,09 H 7,38%

7. Di-O-acetyl-keton 27 aus dem Di-O-acetyl-allylalkohol (20). – Eine Lösung von 70 mg *Di-O-acetyl-allylalkohol* **20** wurde mit einem Überschuss an frisch bereitetem CrO_3 -Pyridin-Komplex [8] versetzt und 15 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit 10 ml Wasser versetzt und die braune Lösung mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit 2N H_2SO_4 und mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten ca. 80 mg braunes Rohprodukt, das an 8 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthielt, wurden zuerst 16 mg rohes *Di-O-acetyl-keton* **27**, und mit Methylenchlorid, das 1% Methanol enthielt, 48 mg unverändertes Ausgangsmaterial **20** eluiert. Das rohe **27** enthielt ca. 25% einer polareren Substanz, die im UV. nicht absorbierte und die das starke Methylsinglett bei 8,84 τ des Gemisches im NMR.-Spektrum verursachte. Durch chromatographische Trennung an einer Dickschichtplatte (Kieselgel МЕРСК 5–25 μ HF 254, Schichtdicke 1 mm; Fließmittel: Äther) konnte das *Di-O-acetyl-keton* **27** abgetrennt, jedoch nicht vollständig gereinigt werden. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei: 1735, 1675, 1645 (*sw*), 1365, 1230, 1080, 1040, 960 cm^{-1} . UV.-Spektrum (Cyclohexan): Maximum bei 235 nm ($\log \epsilon = 3,73$). NMR.-Spektrum vgl. Tabelle. – Auch nach einer Reaktionszeit von 2 Tagen bei 40° erhöhte sich die Ausbeute an **27** nicht.

8. Diacetoxy-äther 21 aus dem Dihydroxy-äther 11. – 33 mg Dihydroxyäther **11** wurden mit 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 14 Std. bei 22° stehengelassen. Das Gemisch wurde mit Eis versetzt und in Chloroform aufgenommen. Übliches Aufarbeiten ergab 42 mg Rohprodukt, das aus Äther-Petroläther 22 mg reinen *Diacetoxy-äther* **21** in Plättchen vom Smp. 153–155° (subl. ab 120°; Smp. variiert mit der Heizgeschwindigkeit) lieferte. $[\alpha]_D^{25} = +18,6^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,168$ in Chloroform). IR.-Spektrum (KBr); u. a. Banden bei: 3040 (*sw*), 1725, 1370, 1235, 1150, 1105, 1065, 955, 835 und 650 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle. – Zur Analyse wurde 15 Std. bei 45° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (366,4) Ber. C 62,28 H 7,15% Gef. C 62,33 H 7,19%

9. Behandlung von Di-O-acetyl-verrucarol (19) mit Perbenzoesäure. – Eine Lösung von 120 mg *Di-O-acetyl-verrucarol* in 1 ml Chloroform wurde mit 5 ml 0,336N Perbenzoesäurelösung in Chloroform versetzt und bei 20° stehengelassen. Nach 46 Std. wurde Methylenchlorid zugegeben und die Lösung mit 20-proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, dann mit 2N Na_2CO_3 gewaschen und über Na_2SO_4

getrocknet. Nach Eindampfen im Vakuum resultierten 110 mg Rohprodukt, das nach dem DC neben Di-O-acetyl- β -epoxy-verrucarol (**22**) noch Spuren Di-O-acetyl- α -epoxy-verrucarol (**18**) enthielt. Das Rohprodukt wurde an 30 g Kieselgel chromatographiert. Die mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen ergaben zuerst 15 mg unpolares Material (**18** enthaltend), dann 80 mg Material, das nach Umkristallisieren aus Äther reines Di-O-acetyl- β -epoxy-verrucarol (**22**) in Rhomben vom Smp. 132–134° lieferte. $[\alpha]_D^{24} = -4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,665$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei: 1730, 1360, 1225, 1085, 1035, 960 und 850 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle. – Zur Analyse wurde 12 Std. bei 60° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (366,4) Ber. C 62,28 H 7,15% Gef. C 62,54 H 7,44%

10. Diketo-äther 24 aus dem Dihydroxy-äther 11. – Eine Lösung von 83 mg Epoxidationsgemisch, bestehend aus α -Epoxy-verrucarol (**17**) und Dihydroxyäther **11** in 20 ml Aceton wurde mit 0,4 ml CrO_3 -Lösung (Stammlösung siehe bei 3.) in Aceton versetzt und 25 Min. bei 20° gerührt. Nach Versetzen mit einigen Tropfen Methanol wurde das Aceton im Vakuum entfernt und die grüne wässrige Lösung mehrmals mit Methylenchlorid ausgezogen. Nach Waschen mit 1N K_2CO_3 , Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen resultierten 41 mg Neutralprodukt, das spontan kristallisierte. Der K_2CO_3 -Extrakt ergab nur ca. 5 mg saure Anteile, deren Menge sich auch nach kontinuierlicher Extraktion mit Methylenchlorid nicht vermehrte (nicht untersucht). Aus dem Neutralteil resultierten nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther 25 mg reiner Diketo-äther **24** in Nadeln vom Smp. 245–247°. $[\alpha]_D^{25} = -21,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,167$ in Chloroform). IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei: 3060 (*sw*), 1745, 1455, 1390, 1165, 1065, 1050, 1040, 955, 835, 800 und 705 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle und Fig. 6. – Zur Analyse wurde 2 Std. bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (278,3) Ber. C 64,73 H 6,52 O 28,75% Gef. C 64,47 H 6,53 O 28,6%

Ein durch analoge Dehydrierung mit CrO_3 in Aceton gewonnenes Präparat, das aus dem Ozonabbau von Mono-O-acetyl- β -epoxy-verrucarin A (**7**) stammte, war nach Misch-Smp., DC, spez. Drehung und IR.-Spektrum mit dem obigen Produkt identisch.

11. Behandlung von Di-O-acetyl-dihydroverrucarol B (25) mit Perbenzoesäure. – Eine Lösung von 83 mg Di-O-acetyl-dihydroverrucarol B in 1 ml Chloroform wurde mit 3 ml 0,336N Perbenzoesäurelösung in Chloroform versetzt und 40 Std. bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde mit Chloroform verdünnt, die Lösung mit 20-proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, 2N K_2CO_3 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 90 mg Rohprodukt, das im DC (Chloroform-Methanol-98:2) zwei Flecke mit den Rf-Werten 0,35 und 0,45 zeigte. Zur Trennung wurde an 30 g Kieselgel mit Methylenchlorid, das 1% Methanol enthielt, chromatographiert. Die ersten Fraktionen ergaben 30 mg Rohprodukt, das aus Äther-Petroläther reines α -Epoxyd **26** in Prismen vom Smp. 123–125° lieferte. $[\alpha]_D^{25} = -2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,645$ in Chloroform). IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei: 3560, 1735, 1365, 1290, 1240, 1115, 1080, 1020, 910 und 840 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle und Fig. 4. – Zur Analyse wurde 13 Std. bei 60° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_7$ (368,4) Ber. C 61,94 H 7,66% Gef. C 62,20 H 7,74%

Die späteren Fraktionen lieferten 50 mg reines amorphes β -Oxid **28**. $[\alpha]_D^{24} = +17^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,765$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei: 3580, 1735, 1360, 1220, 1120, 1085, 965, 925, 915 und 840 cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle und Fig. 3. – Zur Analyse wurde 13 Std. bei 50° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_7$ (368,4) Ber. C 61,94 H 7,66% Gef. C 61,78 H 7,83%

SUMMARY

The structure of verrucarin A (**1**) has been confirmed by a stepwise oxidative degradation of mono-O-acetyl- β -epoxy-verrucarin (**6**).

The reactions of mono-O-acetyl-verrucarin A (**2**), verrucarol (**16**), di-O-acetyl-verrucarol (**19**) and of di-O-acetyl-dihydroverrucarol B (**25**) with perbenzoic acid led to the expected epoxides, but in the case of verrucarol (**16**) a new tetrahydropyran ring was also found. Thus an O-analogue of a bicyclo[2.2.2]octane skeleton was formed.

Institut für Organische Chemie
der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 6. Mitteilung: J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 177 (1965).
 [2] J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 157 (1965).
 [3] M. KARPLUS, *J. chem. Physics* **30**, 11 (1959).
 [4] A. FÜRST & PL. A. PLATTNER, *Abstr. Papers*, p. 409, 12th Internat. Congr. Pure and Appl. Chemistry, New York 1951. Vgl. auch D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc.* **1953**, 1027.
 [5] J. GUTZWILLER, R. MAULI, H. P. SIGG & CH. TAMM, *Helv.* **47**, 2234 (1964).
 [6] G. V. D. TIERS, *J. physic. Chemistry* **62**, 1151 (1958).
 [7] Methodik nach K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* **1946**, 39.
 [8] A. RASSAT, C. W. JEFFORD, J. M. LEHN & B. WAEGELL, *Tetrahedron Letters* **1964**, 233; weitere Lit. daselbst. Vgl. auch NORMAN S. BHACCA & DUDLEY H. WILLIAMS, *Applications of NMR. Spectroscopy in Organic Chemistry*, Holden-Day, Inc., San Francisco, London and Amsterdam 1964, p. 115, S. STERNHELL, *Rev. Pure and Appl. Chemistry (Australia)* **14**, 15 (1964).
 [9] G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER & L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 422 (1953).
 [10] Vgl. R. B. TURNER & R. H. GARNER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1424 (1958), sowie J. E. HAWKINS & W. T. ERIKSEN, *ibid.* **76**, 2669 (1954).
 [11] Vgl. T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, *Discuss. Farad. Soc.* Nr. 7, 305 (1949).
 [12] G. R. DUNCAN, *J. Chromatography* **8**, 37 (1962).
 [13] Vgl. E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; K. RANDEARTH, «Dünnschichtchromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.

93. Struktur der Drevogenine¹⁾

Glykoside und Aglykone, 267. Mitteilung²⁾

von H. H. Sauer, Ek. Weiss und T. Reichstein

(5. IV. 65)

Aus den Samen von *Dregea volubilis* (L.) BENTH. (*Asclepiadaceae*) isolierten WINKLER & REICHSTEIN [2] ein Gemisch von Glykosiden (Drevoside A–D), von denen bisher keines kristallisierte und deren Einheitlichkeit fraglich ist. Nach milder saurer Hydrolyse wurden drei einheitliche, kristallisierte Genine (die Drevogenine A, B und D) erhalten, sowie ein weiteres amorphes Präparat («Drevogenin C»), das sich aber inzwischen als Gemisch erwiesen hat. Drevogenin A (das Hauptprodukt) enthielt veresterte Isovaleriansäure. Die Konstitution der Drevogenine wurde nicht aufgeklärt. Auf Grund der Analysenresultate wurde für die esterfreien Genine ein Kohlenstoffgerüst von ca. 22 C-Atomen abgeleitet. Bei der Dehydrierung von Drevogenin A mit Selen konnte jedoch der JACOBS'sche Kohlenwasserstoff **16** isoliert werden. Nachdem dessen Struktur erkannt war [3], wurde die Vermutung ausgesprochen [4] [5], dass es sich bei den Drevogeninen um Pregnanderivate oder um C-Nor-D-homopregnanderivate handeln müsse.

Wir haben die Untersuchungen neu aufgenommen. Zunächst konnte aus den von früher her [2] noch vorhandenen Extrakten nach milder saurer Hydrolyse ausser

¹⁾ Auszug aus der Diss. H. H. SAUER, Basel, die demnächst erscheint.

²⁾ 266. Mitt. vgl. DUNCAN *et al.* [1].