

ber. für $C_{40}H_{54}N_4O_7$: 774,3992), 717 (80), 698 (17), 659 (41), 560 (22), 502 (8), 490 (8), 449 (8), 393 (8), 389 (7), 379 (9), 363 (6), 331 (17), 305 (27), 138 (100). – CR.: vgl. Tabelle 1.

13.2. 23 mg Amatain (**8**) in 50 ml Aceton wurden mit 0,3 ml 3 N Salzsäure 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum weitgehend abgedampft. Nach Zusatz von Natriumhydrogencarbonat extrahierte man mit Chloroform. Der Chloroformauszug wurde abgedampft und der Rückstand mit Chloroform/Methanol = 5/1 dünn-schichtchromatographisch gereinigt. Ausbeute: 10 mg, die nicht kristallisierten, aber sich in allen anderen untersuchten Eigenschaften als identisch mit der in Versuch 13.1. beschriebenen Base erwiesen (UV-, IR-, Massenspektrum, CR. und Rf-Werte; IR.-Spektrum ($CHCl_3$): 3367, 1675, 1610).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 53, 1355 (1970).
- [2] M. B. Patel & J. M. Rowson, *Planta medica* 13, 206, 270 (1965).
- [3] A. A. Gorman, V. Agwada, M. Hesse, U. Renner & H. Schmid, *Helv.* 49, 2072 (1966).
- [4] J. Poisson, M. Plat, H. Budzikiewicz, L. J. Durham & C. Djerassi, *Tetrahedron* 22, 1075 (1966).
- [5] G. Büchi, R. E. Manning & S. A. Monti, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 1893 (1963).
- [6] V. Agwada, A. A. Gorman, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 50, 1939 (1967).
- [7] M. Plat, N. Kunesch, J. Poisson, C. Djerassi & H. Budzikiewicz, *Bull. Soc. chim. France* 1967, 2669.
- [8] M. Hesse, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1964, Ergänzungswerk 1968.
- [9] J. J. Dugan, M. Hesse, U. Renner & H. Schmid, *Helv.* 50, 60 (1967); N. Kunesch, B. C. Das & J. Poisson, *Bull. Soc. chim. France* 1967, 2155; B. Robinson, J. M. Wilson, G. A. Starmer & J. Thomas, *J. Pharm. Pharmacol.* 19, 694 (1967).
- [10] J. Poisson, Privatmitteilung.
- [11] M. Moquet, N. Kunesch, B. C. Das, J. Poisson, V. Agwada, J. Naranjo, M. Hesse & H. Schmid, Publikation in Vorbereitung.
- [12] N. Kunesch, Dissertation Universität Paris 1968.
- [13] P. Karrer & H. Schmid, *Helv.* 29, 1853 (1946); 33, 512 (1950).

186. Die Struktur von Panepoxydon und verwandten Pilzmetaboliten

von Z. Kis, A. Clossé, H. P. Sigg

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG, Basel,

und L. Hruban¹⁾, G. Snatzke

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(I. VII. 70)

Summary. The structure of panepoxydone (**1**) and some related products, produced by two species of *Panus* (*basidiomycetes*), are proposed on the basis of chemical transformations and physical measurements.

The absolute configurations of the main products are deduced by the interpretation of CD. studies and compared with those of the structurally related compounds epoxydone (**10**), terreic acid (**11**) and terremitin (**12**).

Die Gattung *Panus* gehört zur Klasse der Basidiomyceten, Familie *Agaricales*, Unterfamilie *Leukosporae*. Unseres Wissens sind bisher keine antibiotisch oder cytostatisch wirksamen Metaboliten bei dieser Gattung gefunden worden.

¹⁾ Permanente Adresse: Chemisches Institut der Medizinischen Fakultät der Palacký-Universität in Olomouc, ČSSR.

Wir haben die Stämme *Panus rudis* Fr. und *Panus conchatus* (Bull. ex Fr.) Fr. untersucht²⁾ und dabei die in Tabelle 1 aufgeführten Metaboliten gefunden.

Tabelle 1. *Isolierte Metaboliten*

<i>Panus rudis</i> (NRRL 3821)		<i>Panus conchatus</i> (NRRL 3253)	
Panepoxydon	1	Panepoxydon	1
Panepoxydion	2	Panepoxydion	2
Neopanepoxydon	3	Isopanepoxydon	4
7-Desoxypanepoxydol	5	Neopanepoxydol	6
3,4- <i>cis</i> -Dihydroxy-6-methoxy- 2,2-dimethyl-chroman	8	6-Hydroxy-2,2-dimethyl- chroman-4-on	7
3,4- <i>trans</i> -Dihydroxy-6-methoxy- 2,2-dimethyl-chroman	9		

Es handelt sich bei diesen Substanzen um lipophile, neutrale Verbindungen. Die durch Lösungsmittlextraktion gewonnenen Rohprodukte wurden durch Verteilung und Chromatographie aufgetrennt³⁾. Die wichtigsten physikalisch-chemischen Daten sind in Tabelle 2, die Strukturformeln in den Formelschemata 1, 2 und 4 aufgeführt.

Tabelle 2. *Eigenschaften der aus P.rudis und P.conchatus isolierten Metaboliten*

Name		Brutto- formel	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$	Lösungs- mittel	UV.- Spektrum nm log ϵ	Lösungs- mittel
Panepoxydon	1	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	Öl	- 61°	CH ₂ Cl ₂	242 3,63	CH ₂ Cl ₂
Panepoxydion	2	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	Öl	+ 223°	CHCl ₃	261 3,69	CH ₂ Cl ₂
Neopanepoxydon	3	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	155–160°	- 64°	C ₂ H ₅ OH	203 3,87 310 4,31	CH ₃ OH
Isopanepoxydon	4	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	123–124°	+ 163°	CH ₃ OH	221 3,40 287 4,23	CH ₃ OH
7-Desoxypanepoxydol	5	C ₁₁ H ₁₆ O ₃	104–105°	- 42°	CHCl ₃	Endab- sorption	CH ₃ OH
Neopanepoxydol	6	C ₁₁ H ₁₆ O ₄	163–166°	+ 130°	CH ₃ OH	247 3,56	CH ₃ OH/ CH ₂ Cl ₂
6-Hydroxy-2,2-dimethyl- chroman-4-on	7	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	149°	-		227 4,22 255 3,81 360 3,60	CH ₃ OH
3,4- <i>cis</i> -Dihydroxy-6- methoxy-2,2-dimethyl- chroman	8	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	143–144°	0°	CHCl ₃	230 3,83 298 3,55	CH ₂ Cl ₂
3,4- <i>trans</i> -Dihydro-6- methoxy-2,2-dimethyl- chroman	9	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	76– 78°	- 33°	CHCl ₃	229 3,82 296 3,51	CH ₃ OH

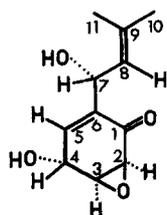
Die beiden Hauptmetaboliten dieser Stämme, Panepoxydon (**1**) und Panepoxydion (**2**), hemmen die Vermehrung des Mäuse-Mastzelltumors P-815 bei einer ED₅₀ von 1 mg/l bzw. 0,16 mg/l⁴⁾.

²⁾ Die mikrobiologischen Arbeiten verdanken wir den Herren Dres. E.Härri, Ch.Stoll und H.Thiele.

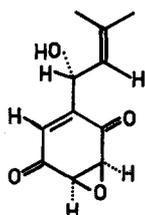
³⁾ Die Aufarbeitung und Auftrennung grösserer Ansätze erfolgte unter der Leitung von P.Furger.

⁴⁾ Wir danken den Herren Dres. H.Stähelin und P.Gradwohl bestens für die Überlassung der Resultate der Zellkulturversuche.

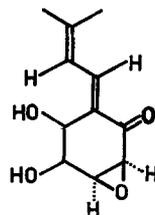
Formelschema 1



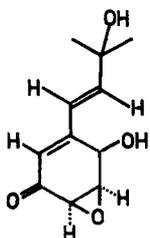
1 Panepoxydon



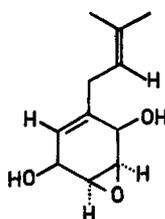
2 Panepoxydion



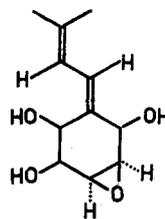
3 Neopanepoxydon



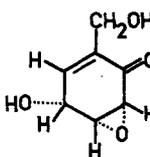
4 Isopanepoxydon



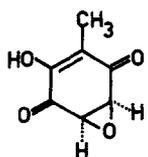
5 7-Desoxypanepoxydol



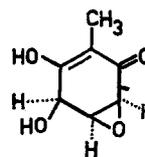
6 Neopanepoxydol



10 Epoxydon [1]

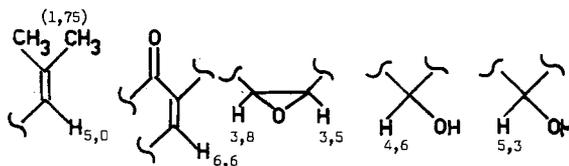


11 Terreinsäure [2] [3]



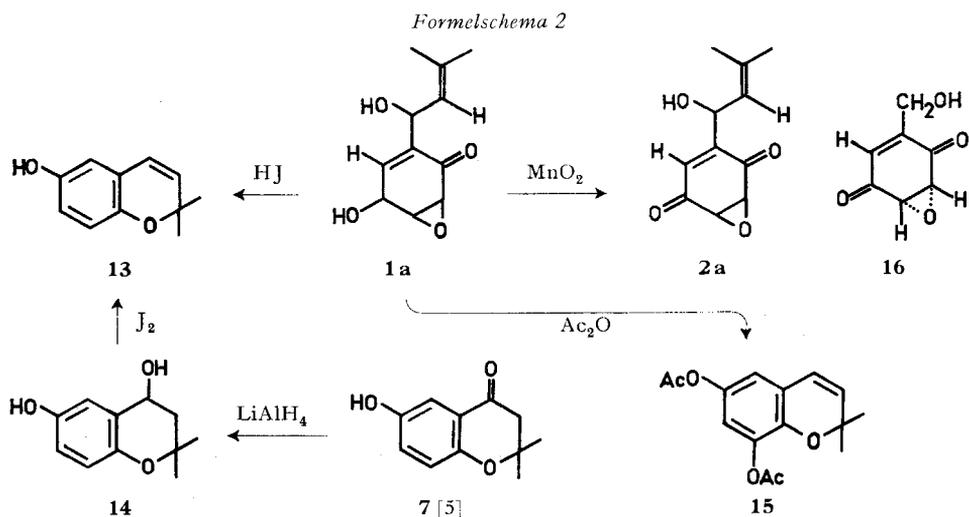
12 Terremutin [4]

1. Strukturaufklärung der isolierten Metaboliten. – 1.1. *Panepoxydon (1) und Panepoxydion (2)*. Panepoxydon (1), der Hauptmetabolit beider Stämme, ein leicht gelbliches, viskoses Öl, besitzt auf Grund von Elementaranalyse, thermoelektrischer Molekulargewichtsbestimmung und Massenspektrum die Formel $C_{11}H_{14}O_4$ (210). Das IR.-Spektrum (vgl. Fig. 1) zeigt starke OH-Banden bei 3600 und 3400 cm^{-1} . Die letztere Bande ist breit und verschwindet bei Verdünnung der Messlösung, so dass sie einer intermolekularen Wasserstoffbrücke zugeschrieben werden kann. Die Bande bei 1680 cm^{-1} und das UV.-Maximum bei 242 nm ($\log \epsilon = 3,63$) weisen auf ein α,β -ungesättigtes Keton hin. Das NMR.-Spektrum⁵⁾ (vgl. Fig. 2) integriert für 14 Protonen und erlaubt die Zuordnung folgender Strukturelemente (Zahlen = chemische Verschiebung):



⁵⁾ Die chemische Verschiebungen werden in δ -Werten (ppm relativ zu Tetramethylsilan, $\delta = 0$, als internem Standard) angegeben, die Kopplungskonstante J in Hz. S = Singulett, D = Dublett, T = Triplett, M = Multiplett. Wo nicht anders bemerkt, wurden die Spektren in $CDCl_3$ -Lösungen aufgenommen.

Aus der Bruttoformel und den aufgeführten Strukturelementen folgt, dass zur Ableitung der Strukturformel von Panepoxydon nur noch eine Funktion notwendig ist, nämlich ein carbocyclischer Ring oder allenfalls noch eine Doppelbindung. Auf



Grund der vorliegenden Daten und in Analogie zur Struktur des von uns kürzlich beschriebenen Pilzmetaboliten Epoxydon (10) [1] postulieren wir für Panepoxydon die Formel **1a** (Formelschema 2).

Diese Struktur wurde durch folgende Reaktionen bestätigt: Oxydation von Panepoxydon mit MnO₂ oder mit Silbercarbonat ergab in guter Ausbeute Panepoxydion (**2a**), das auch aus den Kulturbrühen beider Stämme als gelbliches, viskoses Öl isoliert worden war. Panepoxydion lässt sich bei 0,005 Torr im Kugelrohr unzerlegt destillieren. Die Summenformel C₁₁H₁₂O₄ wurde durch das Massenspektrum bestätigt. Das UV.-Spektrum zeigt die für Endione charakteristische Absorption bei 261 nm (log ε = 3,69). Im IR.-Spektrum (vgl. Fig. 3) ist die OH-Bande scharf und zeigt keine Wasserstoffbrückenbindung. Das NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 4) ist wesentlich einfacher als das von Panepoxydon. Die Signale der Epoxidprotonen zeigen entsprechend der beinahe identischen Nachbarschaft die gleiche chemische Verschiebung. Das Signal von H-C5 ist wiederum durch Kopplung von H-C7 und H-C3 gespalten. Weitgehend ähnlich sind die Spektren von Epoxydion (**16**) (vgl. Exper. Teil), das als Vergleichssubstanz durch MnO₂-Oxydation aus Epoxydon (**10**) hergestellt wurde. Inzwischen ist **16** aus *Phyllosticta* isoliert und als Phyllostin bezeichnet worden [5].

Nach vorsichtiger Ozonolyse von Panepoxydon, gefolgt von reduktiver Aufarbeitung, liess sich als einziges definiertes Abbauprodukt Aceton fassen.

Behandlung von Panepoxydon mit KJ in Eisessig führte zu einem komplexen Gemisch, aus dem wir das Hauptprodukt C₁₁H₁₂O₂ isolierten, für das wir anhand der Spektren Struktur **13** postulieren. Diese Struktur wurde durch folgende Synthese bestätigt: 6-Hydroxy-2,2-dimethyl-chroman-4-on (**7**), das wir aus *P. conchatus* in kleinen Mengen isolieren konnten und das *Quilico et al.* synthetisiert haben [6], wurde mit Lithiumaluminiumhydrid quantitativ zum Alkohol **14** reduziert. Wasserab-

spaltung mit Jod in Benzol gab in guter Ausbeute 6-Hydroxy-2,2-dimethyl-3-chromen (**13**), das schon in einer NMR.-Studie [7], aber ohne nähere Charakterisierung, erwähnt wurde.

Die Acetylierung von Panepoxydon in Gegenwart von Natriumacetat oder Tri-äthylamin führte gleichfalls zu Gemischen, aus denen mittels Chromatographie als Hauptkomponente ein Öl isoliert wurde, dem wir auf Grund der Spektren die Struktur **15** (6,8-Diacetoxy-2,2-dimethyl-3-chromen) zuschreiben. Das UV.-Spektrum von **15** entspricht demjenigen von **13**. Die beiden Phenylacetat-Gruppen sind im IR.-Spektrum durch eine breite Bande bei 1770 cm^{-1} charakterisiert. Das NMR.-Spek-

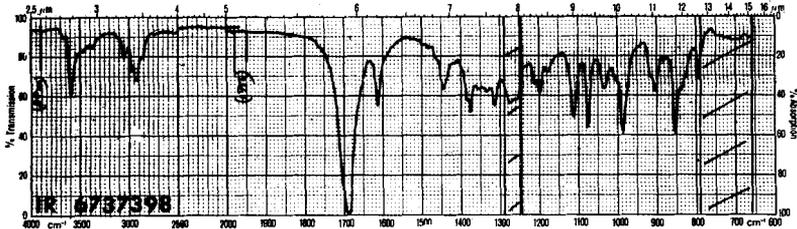


Fig. 1. IR.-Spektrum von Panepoxydon (**1**) in CH_2Cl_2

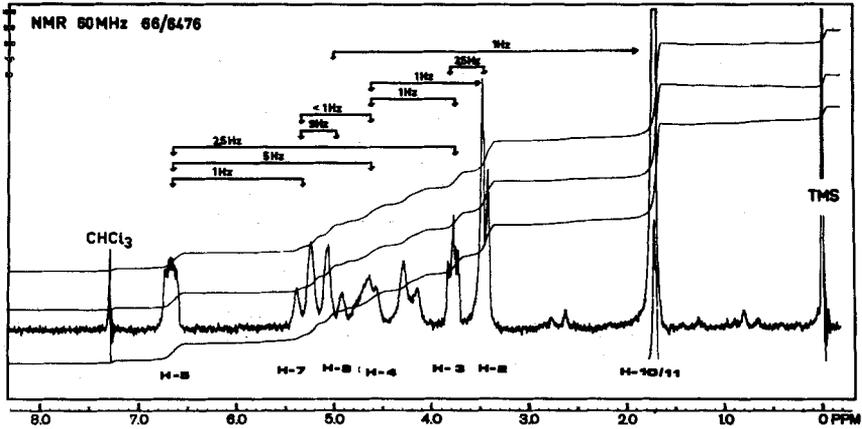


Fig. 2. NMR.-Spektrum von Panepoxydon (**1**) in CDCl_3

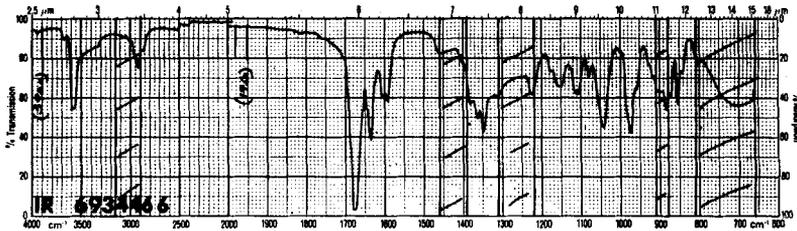


Fig. 3. IR.-Spektrum von Panepoxydon (**2**) in CH_2Cl_2

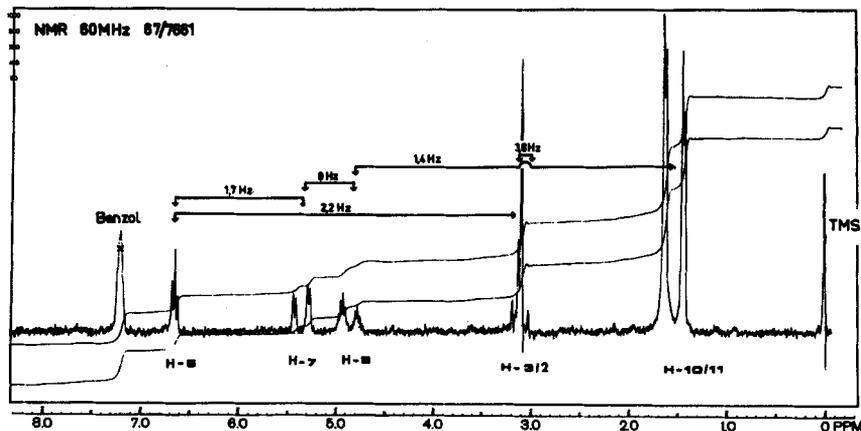
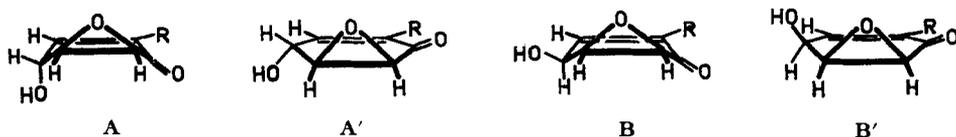


Fig. 4. NMR.-Spektrum von Panepoxydion (2) in C_6D_6

trum von **15** zeigt neben den Signalen für zwei Methyl- und zwei Acetyl-Gruppen noch zwei *AB*-Systeme, eines für die 3-Chromen-Doppelbindung ($\delta = 5,95$ und $5,25/J = 9,5$) und eines für die zwei aromatischen Protonen mit Meta-Kopplung ($\delta = 6,80$ und $6,60/J = 2,5$).

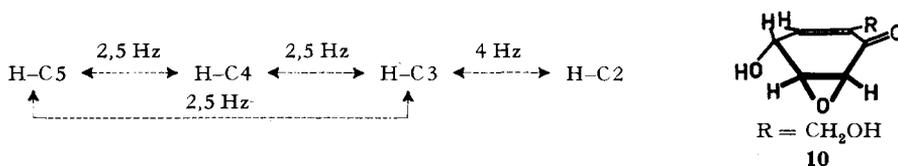
Die konfigurativen Beziehungen zwischen der Oxirangruppe und der benachbarten Hydroxylgruppe in Panepoxydon (**1**) wurden wie folgt abgeleitet: Wegen der Flexibilität dieser Strukturen müssen für die beiden möglichen Konfigurations-Isomeren jeweils zwei konformere Strukturen diskutiert werden. Von den vier Strukturen geben wir A und B bzw. deren Enantiomeren den Vorzug. Durch die parallele Anordnung der Ebene des Oxiranrings mit derjenigen der π -Orbitale der Carbonylgruppe sollte die bestmögliche Delokalisierung der Elektronen gegeben sein [8].



Eine weitere Auswahl zwischen den nunmehr verbliebenen Strukturen kann durch detaillierte Analyse der Kopplungen der Protonen H-C3, H-C4, H-C5 erfolgen, die durch Doppelresonanzversuche ermittelt wurden (vgl. Fig. 2).

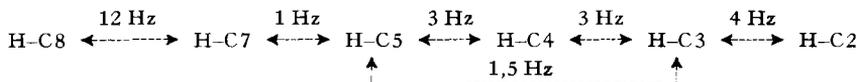
Die Kopplung $J_{2,3} = 3,5$ Hz entspricht der *cis*-Kopplung von Epoxiden und bedarf keiner weiteren Erklärung. Die Kopplungskonstante $J_{3,4} = 1$ Hz könnte nach Karplus [9] für alle Strukturen mit Ausnahme von A' in Frage kommen. Die Kopplungskonstante $J_{4,5} = 5$ Hz erlaubt ebenfalls eine Aussage für die räumliche Anordnung. Nach Garbisch [10] würde man bei einem Torsionswinkel von 30° bzw. 125° eine Kopplungskonstante von 5,5 Hz erwarten. Nur die Strukturen A und B' haben einen Torsionswinkel H-C4/H-C5 von etwa 30° . Daher schlagen wir für den carbocyclischen Ring von Panepoxydon **1** die Struktur A bzw. deren Enantiomeres vor.

Zum Vergleich sei hier das Kopplungsschema von Epoxydon **10** aufgeführt:



Der Torsionswinkel H-C4/H-C5 von etwa 90° und die Kopplungskonstante $J_{4,5} = 2,5$ Hz stimmen ebenfalls mit den Daten von *Garbisch* überein. Die in beiden Verbindungen gleich grosse Kopplungskonstante $J_{3,5} = 2,5$ Hz kann als ein Hinweis auf die gleiche Konformation der beiden carbocyclischen Ringe aufgefasst werden (W-Anordnung der Atome H-C3/C3/C4/C5/H-C5).

1.2. *Isomere des Panepoxydons und verwandte Metaboliten.* Kristallines *Neopanepoxydon* (**3**) isolierten wir in sehr kleinen Mengen aus *Panus rudis*. Auf Grund von Analyse und Molekulargewichtsbestimmung hat die Verbindung die gleiche Summenformel C₁₁H₁₄O₄ wie Panepoxydon (**1**). Im IR.-Spektrum sind zwei Hydroxylbanden bei 3600 und 3550 sowie eine Carbonylbande bei 1680 (bzw. 1660 in Nujol) und eine ebenso stark ausgebildete Doppelbindungsbande bei 1620 cm⁻¹ zu sehen. Dies entspricht, ebenso wie die UV.-Absorption bei 310 nm (log ε = 4,31), einem mehrfach ungesättigten Keton. Der rasche Verbrauch von 1 Mol Perjodat/Mol Substanz weist auf eine vicinale Anordnung oxydierbarer Sauerstofffunktionen hin. Das NMR.-Spektrum erlaubt die Zuordnung folgender Funktionen: 2 CH₃-Gruppen (δ = 1,93 S), ein disubstituiertes Epoxid (δ = 3,4 D und δ = 3,72 M), zwei sekundäre Alkohole (δ = 4,2 M, δ = 4,43 M, 3 H, wovon eines austauschbar, und δ = 5,48 austauschbar); ferner zwei Protonen an konjugierten Doppelbindungen (δ = 6,3 M und 7,5 DD). Die Doppelresonanzversuche ergaben folgendes Kopplungsschema:



Die Signale von H-C7 und H-C8 sind gegenüber denen von Panepoxydon um etwa 1 ppm nach tieferem Feld verschoben. Die chemische Verschiebung von H-C8 entspricht derjenigen eines Protons in einem konjugierten System, diejenige von H-C7 ist relativ gross, kann aber durch die abschirmende Wirkung des Carbonyls bei einer cisiden Anordnung von C=C- und C=O-Doppelbindung erklärt werden, was die in Formel **3** wiedergegebene Anordnung der Seitenkette nahelegt.

Berücksichtigt man die Kopplungen $J_{3,4}$ und $J_{4,5} = 3$ Hz und die Fernkopplung $J_{3,5} = 1,5$ Hz, so kommen für *Neopanepoxydon* die folgenden beiden Strukturen oder ihre Enantiomeren in Frage:

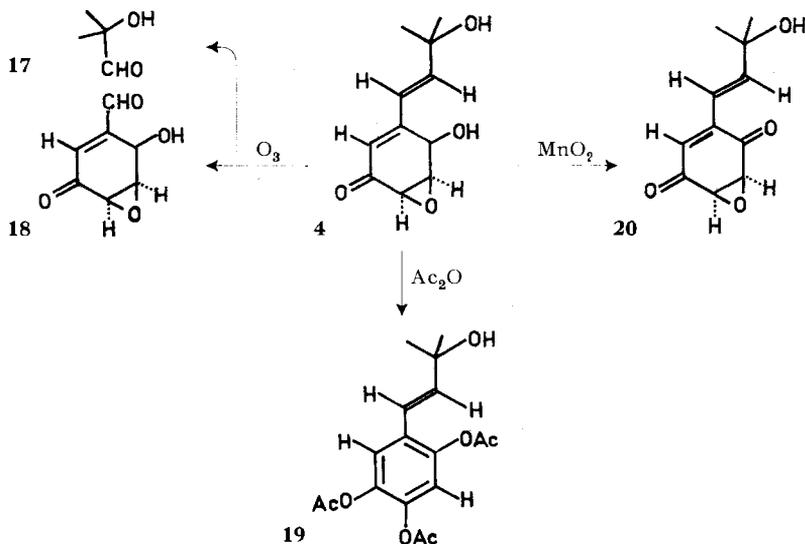


Aus biogenetischen Gründen möchten wir dabei Formel D den Vorzug geben.

Isopanepoxydon (**4**), kristallin aus den Rohextrakten von *Panus conchatus* isoliert, besitzt gemäss Elementaranalyse und thermoelektrischer Molekulargewichtsbestimmung ebenfalls die Summenformel des Panepoxydons. Das IR.-Spektrum weist eine OH-Gruppe mit Doppelspitze (keine H-Brückenbildung) und deutliche Doppelbindungsbanden um 1600 und 975 cm^{-1} auf. Das UV.-Spektrum ist gegenüber dem von Panepoxydon bathochrom verschoben und zeigt die für Dienone charakteristische Bande bei 287 nm ($\log \epsilon = 4,23$). Das NMR.-Spektrum von Isopanepoxydon ermöglicht folgende Zuordnungen: 6 Methylprotonen ($\delta = 1,23$ S), 2 vicinale Epoxidprotonen ($\delta = 3,4$ D und $\delta = 3,8$ DD), eine sekundäre Hydroxylgruppe ($\delta = 4,7$ M und $\delta = 5,7$, in D_2O austauschbar), ein α -Proton eines α,β -ungesättigten Ketons ($\delta = 5,0$ M), zwei Doppelbindungsprotonen ($\delta = 6,25$ und $6,65$, A B-System, $J = 16$ Hz) und schliesslich noch ein Proton einer tertiären Alkoholgruppe ($\delta = 5,8$). Auf Grund dieser Daten postulieren wir für Isopanepoxydon die Struktur **4**.

Nach ozonolytischem Abbau von Isopanepoxydon konnten wir 2-Hydroxy-2-methyl-propionaldehyd (**17**) als 2,4-Dinitrophenylhydrazon fassen. Aus dem Destillationsrückstand von **17** liess sich ein zweiter Aldehyd isolieren, dem wir Struktur **18** zuordnen. Dementsprechend sind im IR.-Spektrum breite Banden bei 3450 und bei 1650 cm^{-1} zu finden. Im NMR.-Spektrum ist die Aldehydgruppe für ein Singulett bei $\delta = 9,75$ verantwortlich. Das Vinylproton erscheint bei $\delta = 6,52$ als doppeltes Dublett durch Kopplung mit dem Methinproton des sekundären Alkohols ($\delta = 5,05$) und dem

Formelschema 3

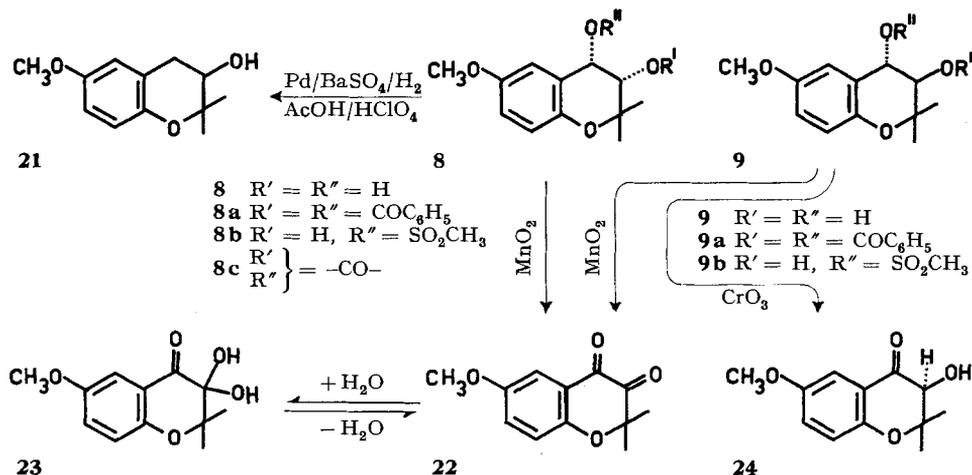


einen Proton des Epoxids ($\delta = 3,60$). Dieses koppelt wiederum mit dem vicinalen Proton des Epoxids ($\delta = 3,95$ DD), welches seinerseits mit dem Methinproton koppelt.

Die Acetylierung von Isopanepoxydon mit Essigsäureanhydrid in Anwesenheit von Triäthylamin ergab in guter Ausbeute ein Öl vom Mol-Gew. 336 (M^+ im Massenspektrum), aus dem wir die Summenformel $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_7$ ableiten. Die UV.-Absorption bei 252,5 nm ($\log \epsilon = 4,16$) und 285 nm ($\log \epsilon = 3,71$) deutet auf das Vorliegen des

Aus *Panus rudis* isolierten wir ferner 3,4-*cis*-Dihydroxy-6-methoxy-2,2-dimethylchroman (**8**) und die entsprechende *trans*-Verbindung **9** als farblose Kristalle.

Formelschema 4



Beide Produkte wurden als Dibenzoate **8a** bzw. **9a** charakterisiert. UV.- und IR.-Spektren sind mit diesen Strukturen gut vereinbar (vgl. analoge Verbindungen bei [11] und [12]). In den NMR.-Spektren von **8** bzw. **9** (vgl. Exper. Teil) sind die drei Methylgruppen und die aromatischen Protonen leicht zu identifizieren. Die beiden Methinprotonen der sekundären Alkohole zeigen in der *cis*-Verbindung **8** eine Kopplungskonstante von 4 Hz, in der *trans*-Verbindung **9** eine solche von 8 Hz. **8** verbraucht innerhalb 90 Min. 1 Mol-Äq. Perjodat, während **9** auch nach 16 Stunden diesen Wert nicht ganz erreicht. **8** bildet mit Phosgen auch leicht ein Cyclocarbonat (**8c**), **9** hingegen nicht. Beide Verbindungen liefern mit MnO_2 das Diketon **22** bzw. dessen Hydrat **23**. Die Oxydation mit Jones-Reagens gab bei der *trans*-Verbindung **9** in guter Ausbeute das Hydroxy-keton **24**, während bei der Oxydation der *cis*-Verbindung **8** das erwartete Enantiomere nur in Spuren isoliert werden konnte; zur Messung einer Drehung stand nicht genügend reines Material zur Verfügung. Als Hauptprodukt entstand das Diketon **22**. Durch katalytische Hydrierung in saurer Lösung ergab **8** vollständig racemisiertes 3-Hydroxychroman **21**. Bei der Bestimmung der Chiralität nach Horeau [13] wurde keine Selektivität festgestellt. Bei einem Versuch, **8** und **9** durch Reduktion der 4-Monomesylate mit LiAlH_4 zu verknüpfen, wurde aus beiden Produkten nur optisch inaktives **21** erhalten. Eine praktisch quantitative Isomerisierung von 3,4-*cis*-Dihydroxychroman zur *trans*-Verbindung in 10-proz. H_3PO_4 haben Baranton *et al.* beschrieben [14].

2. Bestimmung der absoluten Konfigurationen durch Circular dichroismus (CD). – Panepoxydon (**1**) und Isopanepoxydon (**4**) enthalten als Chromophor eine Ketogruppe, die auf einer Seite von einer Doppelbindung, auf der anderen von einer Epoxygruppe flankiert ist. Für beide «Partialchromophore» gibt es Regeln [8] [15]–[18], die die Chiralität der ersten Sphäre [15] [16] des Chromophors mit dem Vorzeichen der $n \rightarrow \pi^*$ -CD.-Bande verknüpfen. Beide Regeln können zu gleichen (Fig. 5a) oder

zum entgegengesetzten (Fig. 5b) Vorzeichen führen, und an einer Reihe von Beispielen liess sich zeigen [16] [18], dass in ersterem Fall tatsächlich die formale Anwendung die



Fig. 5a



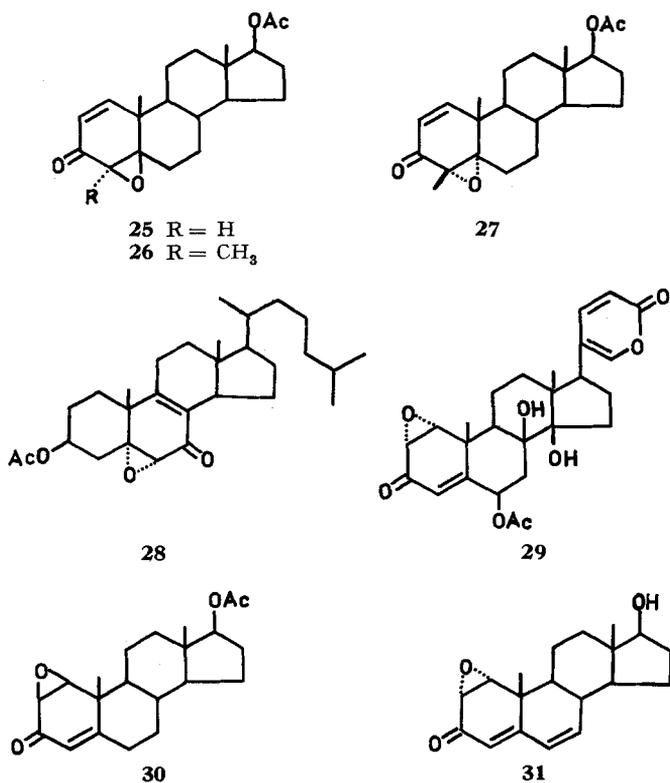
Fig. 5b

Fig. 5. Projektion eines α,β -ungesättigten α',β' -Epoxydiketons in der Richtung von O zum C der Carbonylgruppe

Der Epoxydiketon-«Partialchromophor» gibt in beiden Fällen einen negativen Beitrag zum CD., der Enon-«Partialchromophor» in Fig. 5a einen negativen, in Fig. 5b einen positiven Beitrag

richtige Voraussage liefert. So gibt z. B. die Anordnung von Fig. 5a Anlass zu einem negativen Cotton-Effekt bei etwa 340 nm, und **27** (Formelschema 5) liefert tatsächlich eine derartige Bande [16]. Das Spiegelbild von Fig. 5a lässt dementsprechend einen positiven CD. erwarten, und dieser wurde auch für **25**, **26** [16], **28** [19] und **29** [20] gefunden. Das Beispiel **30** [21] lässt erkennen, dass für ein chirales System nach Fig. 5b rein formal die Regel für den «Epoxyketon-Partialchromophor» das (hier negative) Vorzeichen bestimmt. Im Epoxydon **10** liegt nach den NMR.-Messungen im wesentlichen eine Konformation vor, die ebenfalls durch das Spiegelbild von Fig. 5a gegeben ist, und daraus wurde die absolute Konfiguration wie angegeben

Formelschema 5



abgeleitet [1]. Auch die zweite mögliche Konformation würde aber (als Spiegelbild von Fig. 5b) zum gleichen Ergebnis führen.

Für ein Endion vom Typ der Terreinsäure (**11**) darf man zwei $n \rightarrow \pi^*$ -Banden erwarten, falls die beiden Ketochromophore nicht miteinander eine Exciton-Kopplung geben, was aber nach den Untersuchungen von *Read* [3b] nicht der Fall ist. Auf Grund der entgegengesetzten Chiralitäten der beiden «Partialchromophore» müssen diese beiden *R*-Banden entgegengesetzte Vorzeichen des *Cotton*-Effekts aufweisen, so dass sie sich weitgehend kompensieren werden, wenn die λ_{max} -Werte praktisch identisch sind. Kleine Unterschiede in den Bandenlagen können durch eine unterschiedliche Substitution hervorgerufen werden, eine Voraussage ist aber im allgemeinen nicht eindeutig möglich. Nur im Falle einer H-Brücke zu einem der beiden Carbonyle sind die Unterschiede gross genug, um die 2 Banden entgegengesetzten Vorzeichens deutlich nebeneinander erkennen zu lassen. Aus den von *Read* [3b] publizierten CD.-Daten folgt demnach bei Anwendung der erwähnten Regeln die absolute Konfiguration **11** für Terreinsäure, die später auch von *Miller* [4] abgeleitet wurde. Die gemessenen λ_{max} -Werte für diese beiden Partialbanden entsprechen allerdings nicht den tatsächlichen Maxima, sondern liegen weiter auseinander als diese [22]. Daher ist der angegebene Wert für den Energiegewinn durch die H-Brücke zu hoch gerechnet [3b].

Für das Terremutin (**12**), dessen Absolutkonfiguration aus dem CD. der *R*-Bande bei 318 nm (unter alleiniger Diskussion der Konfiguration nach Fig. 5a) abgeleitet wurde [4], gilt im übrigen genau die gleiche Argumentation, wie für das Epoxydon.

Panepoxydon (**1**) gibt im Bereich der $n \rightarrow \pi^*$ -Absorption einen negativen CD., die Absolutkonfiguration folgt daher nach Fig. 5, so wie in der Formel angegeben. Bei den übrigen *Cotton*-Effekten handelt es sich um *K*-Banden, über deren Verknüpfung mit der Chiralität des Chromophors in einem derartigen System noch nichts bekannt ist. Aus dem IR.-Spektrum von **1** und **2** folgt, dass die OH-Gruppe an C7 keine H-Brücke zum Carbonyl C1 bildet. Daraus lässt sich die Konformation an diesem Chiralitätszentrum C7 wahrscheinlich machen. Für ein Olefin ist bekannt [23], dass in der bevorzugten Konformation die C=C-Doppelbindung ekliptisch zu einer C-X-Einfachbindung angeordnet ist, und daraus ergeben sich die drei in Fig. 6 gezeichneten Möglichkeiten, wenn eine (7*R*)-Konfiguration zugrunde gelegt wird und man für den Ring eine Konformation mit quasiaxialem OH an C4 annimmt. In b und c würde eine H-Brücke zum Carbonyl möglich sein, die tatsächliche Konformation wird also im wesentlichen Fig. 6a entsprechen, und diese scheint wegen der *trans*-Anordnung von

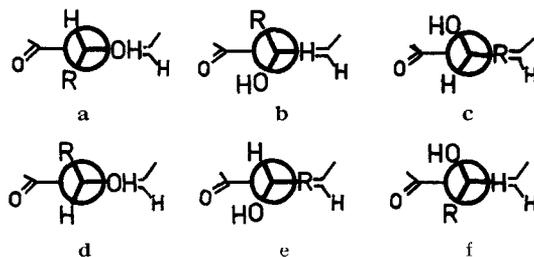


Fig. 6. Die Konformationen mit ekliptischer Lage einer C-X-Bindung zur Doppelbindung 5:6 von Panepoxydon (**1**) bei Anordnung einer (7*R*)-Konfiguration (a, b, c) bzw. einer (7*S*)-Konfiguration (d, e, f)

Epoxidring und Isobutenylrest R auch bevorzugt zu sein. Bei einer (7S)-Konfiguration hingegen wären diese beiden Gruppen in dem Rotameren, das keine H-Brücke gibt, in *cis*-Anordnung (Fig. 6d), und die günstigste Form (f aus Fig. 6) müsste eine interne Wasserstoffbrücke geben.

Die Konfiguration von Panepoxydion (**2**) folgt einfach aus der chemischen Verknüpfung mit **1**. Die zwei möglichen R-Banden liegen etwa an gleicher Stelle, und der positive CD. bei 376 nm ist als Differenz der beiden zu verstehen.

Der CD. des Isopanepoxydions (**4**) weist bei 344 nm eine sehr starke positive Bande ($\Delta\epsilon_{max} = 4,30$) auf, die einer Schulter im UV.-Spektrum entspricht. Es muss sich hierbei wieder um die R-Bande des Dienon-Systems handeln, und für eine solche findet man im allgemeinen einen grösseren Cotton-Effekt als bei den entsprechenden Enonen [16]. Dass auch für solche Epoxy-dienone die gleiche Regel nach Fig. 5 gilt, wie für die Epoxy-enone folgt aus dem CD. von **31** [24], der ebenfalls stark positiv ist.

Die Konfiguration von Isopanepoxydion (**20**) folgt wieder aus der chemischen Verknüpfung mit **4**, lässt sich aber auch aus dem CD. ableiten. Für gekreuzt konjugierte Dienone, bei denen nur auf einer Seite eine weitere Doppelbindung in Konjugation steht, liess sich zeigen, dass das Vorzeichen des CD. durch das lineare Dienonsystem bestimmt wird [16] [18]. Auf **20** angewandt, bedeutet dies, dass der vom Carbonyl C4 herrührende CD. wesentlich grösser sein muss als der von C1 stammende, und aus dem positiven Cotton-Effekt bei 381 nm lässt sich damit ableiten, dass die Konfiguration dieses «Teilchromophors» dem Spiegelbild von Fig. 5 entsprechen muss.

Im Neopanepoxydon (**3**) liegt ein cisoides Enonsystem vor. Nimmt man an, dass auch in diesem Falle die Chiralität des Epoxyketon-«Partialchromophors» das Vorzeichen des CD. bestimmt, dann ergibt sich daraus die angegebene Absolutkonfiguration.

Im Epoxydion (**16**) liegt nach dem IR.-Spektrum wieder keine interne H-Brücke vor. Die beiden «Partialbanden» sind damit bei etwa gleichen Wellenlängen zu erwarten, und eine Verknüpfung des (hier negativen) CD. bei 379,5 bzw. 396,5 nm mit der Absolutkonfiguration ist nicht möglich. Aus dem gleichen Grund kann man aus der (positiven) R-Bande von 7-Desoxypanepoxydion nichts über dessen Konfiguration aussagen.

Neopanepoxydol (**6**) und 7-Desoxypanepoxydol (**5**) geben zwar CD.-Banden im Bereich der Olefin-Absorption, eine Verknüpfung mit der Stereochemie ist aber derzeit wegen Fehlens entsprechender Regeln noch nicht möglich.

Gleiches gilt für den CD. des *trans*-Glykols **9**, während sich auf den seines Dibenzoats **9a** die Regel von *Nakanishi* [25] anwenden lässt. Das Exciton-Couplet [26] des Dibenzoats gibt die positive Bande bei längerer, die negative bei kürzerer Wellenlänge, und daraus lässt sich die absolute Konfiguration zu (3R, 4S) bestimmen. An C4 ist dies somit dieselbe wie für C7 von Panepoxydon (**1**) oben wahrscheinlich gemacht.

Das *cis*-Glykol **8** gab ebenso wie sein Dibenzoat **8a** keinen messbaren Cotton-Effekt, was sicherlich darauf zurückzuführen ist, dass die beiden möglichen Halbsesselkonformationen des Dihydropyranringes etwa gleich stark populiert sind, wodurch sich die CD.-Banden kompensieren.

G. S. und L. H. danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft sehr für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

unter Mitarbeit von B. Egli und R. Werder

1. Allgemeines. – Die Smp. wurden im Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Die UV.-Spektren wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer Modell DK 2, die IR.-Spektren mit einem Perkin-Elmer-IR.-Zweistrahlenspektrophotometer, Modell 21 mit NaCl-Optik, bzw. mit einem Unicam SP. 200, und die NMR.-Spektren mit einem Varian-Spektrometer A-60 aufgenommen. Zur Aufnahme der Massenspektren diente ein CEC-21-110 B Massenspektrometer mit Direktionssystem.

2. Züchtung der Pilze und Isolierung der Metaboliten. – 2.1. *Panus rudis*. 500 l einer Nährlösung [pro l 20 g Cerelese, 2 g KH_2PO_4 , 2 g $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 2 g Malzextrakt (Wander AG, Bern), 2 g Hefeextrakt (Gistex-X-II), 2 g Pepton und entmineralisiertes Wasser] werden mit 50 l einer Vorkultur von *Panus rudis* Fr. NRRL 3821, die in der gleichen Nährlösung wie die Hauptkultur 3 Tage gewachsen war, angeimpft. Die Inkubation der Hauptkultur verläuft in einem Gärtank bei 18° mit einer Blattrührer-Drehzahl von 100 UPM und unter ständiger Belüftung mit 1,2 l Luft pro Min. pro l Medium. Die optimale Inkubationszeit liegt zwischen 240 und 320 Std.

340 l Kulturfiltrat wurden dreimal mit 350 l Äthylenchlorid extrahiert. Die Äthylenchlorid-extrakte ergaben nach Trocknen und Eindampfen 400 g Rohextrakt. Dieser wurde dreimal zwischen je 4,5 l 90proz. wässrigem Methanol und 4,5 l Petroläther verteilt. Die wässrig-methanolischen Phasen wurden auf 5 l eingengt und dreimal mit je 5 l Chloroform extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen verblieben 339 g Öl. 307 g davon wurden an Kieselgel chromatographiert.

Mit Chloroform-Methanol-(99:1) wurden 51,4 g rohes Panepoxydion (2) eluiert. Von diesem wurden 23 g nochmals an Kieselgel chromatographiert. Benzol-Äther 99:1 eluierten 12,6 g fast reines Panepoxydion. Von diesem wurde eine Probe im Kugelrohr destilliert: Sdp. 76°/0,005 Torr. $[\alpha]_D^{22} = +173^\circ$ ($c = 0,1$ in Methanol); $+223^\circ$ ($c = 0,1$ in Chloroform). UV.-Spektrum: vgl. Tab. 1. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3600, 2800, 1690, 1615, 1445, 1385, 1375, 1310, 1200, 1110, 1075, 1030, 990, 900, 855 cm^{-1} (vgl. Fig. 3). NMR.-Spektren (C_6D_6): 6,65 *DD* ($J = 1,7 + 2,2/1\text{H}$), 5,35 *DD* ($J = 1,7 + 9/1\text{H}$), 4,86 *M* ($J = 1,7 + 9 + 1,4/2\text{H}$), 3,1 *DD* ($J = 3,8 + 2,2/1\text{H}$), 3,1 *D* ($J = 3,8/1\text{H}$), 1,62 *D* ($J = 1,4/3\text{H}$), 1,44 *D* ($J = 1,4/3\text{H}$) (vgl. Fig. 4). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 20° im HV. getrocknet.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (208,2) Ber. C 63,5 H 5,8 O 30,7% Gef. C 62,0 H 5,5 O 30,5%

Ebenfalls mit Chloroform-Methanol-(99:1) wurden aus dem Hauptchromatogramm 24,6 g eines teilweise kristallisierenden Öls isoliert, das nach Kristallisation und Umkristallisation aus Benzol 11,5 g *cis-3,4-Dihydroxy-6-methoxy-2-dimethyl-chroman* (8) in farblosen Kristallen vom Smp. 143–144° ergab. $[\alpha]_D^{25} = 0^\circ$ ($c = 0,1$ in Chloroform); $[\alpha]_{578}^{25}; 436; 313 = 0^\circ$ ($c = 0,1$ in Äthanol). $M^+ = 224$. UV.-Spektrum: vgl. Tab. 1. IR.-Spektrum (Nujol): u. a. Banden bei 3450, 3410, 1510, 1430, 1410, 1395, 1385, 1340, 1300, 1255, 1205, 1160, 1140, 1100, 1035, 1010, 995, 950, 930, 880, 855, 835, 815, 790 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 6,5–7,1 *M* (3H), 5,1 *D* ($J = 7,5/1\text{H}$ austauschbar), 4,73 *D* ($J = 4,5/1\text{H}$ austauschbar), 4,68 *M* ($J = 4,3/1\text{H}$), 3,72 *S* (3H), 3,59 *DD* ($J = 4,5 + 4,3/1\text{H}$), 1,35 *S* (3H), 1,2 *S* (3H). Zur Analyse wurde 2 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (224,2) Ber. C 64,3 H 7,2 O 28,5% Gef. C 64,7 H 7,1 O 28,3%

Mit Chloroform-Methanol-(98:2) wurden 22,9 g einer Mischfraktion erhalten. 10,9 g davon wurden in 21 Stufen zwischen Ober- und Unterphase des Systems Äther-Wasser-Methanol-(90:51:39) verteilt. Dabei wurden 1,14 g neopanepoxydon-haltiger Fraktion erhalten. Diese lieferte durch nochmalige Chromatographie an Kieselgel 70 mg kristallines, farbloses Neopanepoxydon (3), welches zur Analyse nochmals aus Methanol umkristallisiert wurde. Smp. 155–160°. $[\alpha]_D = -63,9^\circ$ ($c = 0,544$ in Äthanol). $M^+ = 210$. UV.-Spektrum: vgl. Tab. 1. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3600, 3550, 3400, 2850, 1680, 1620, 1575, 1385, 1370, 1330, 1300, 1220, 1065, 1030, 1000, 940, 920, 880, 855, 840 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO} + \text{CDCl}_3$): 7,5 *DD* ($J = 12 + 1/1\text{H}$), 6,3 *M* ($J = 12/1\text{H}$), 5,48 (1H austauschbar), 4,43 *M* ($J = 3 + 1,5 + 1/1\text{H}$), 4,2 *DD* ($J = 3 + 3/2\text{H}$, wovon eines austauschbar), 3,72 *M* ($J = 4 + 3 + 1,5/1\text{H}$), 3,4 *D* ($J = 4/1\text{H}$), 1,93 *S* (6H). Zur Analyse wurde 1 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (210,3) Ber. C 62,8 H 6,7% Gef. C 62,6 H 6,6%

Ebenfalls mit Chloroform-Methanol-(98:2) wurden 32,4 g einer Fraktion erhalten, von der 9,1 g an 450 g Kieselgel rechromatographiert wurden. Mit Chloroform-Äthanol-(90:10) wurden die

Metaboliten **9** und **5** erhalten. Aus den Fraktionen 8–10 (5,5 g) wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie [Chrom AR-Sheet-Mallinkrodt 1000, Benzol-Isopropanol (99:1)] 2,2 g trans-3,4-Dihydroxy-6-methoxy-2,2-dimethyl-chroman (**9**) als farbloses Öl erhalten, das beim Stehen kristallin erstarrte: Smp. 76–78°. $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ ($c = 0,46$ in CHCl_3). $M^+ = 224$. UV.-Spektrum (Methanol): Maxima bei 229,5 nm ($\log \epsilon = 3,82$), 296,5 nm ($\log \epsilon = 3,51$). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3600, 3570, 1490, 1150, 1035 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 6,95 M (1H), 6,7 M (2H), 4,3 D mit Feinstruktur ($J = 8/1\text{H}$), 3,7 S (3H), 3,35 D ($J = 8/1\text{H}$), 1,35 und 1,1 S (6H). Zur Analyse bei 20° und 0,001 Torr 2 Std. getrocknet.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (224,25) Ber. C 64,2 H 7,2 O 28,6% Gef. C 63,9 H 7,4 O 29,5%

Aus den Fraktionen 11–12 (1,35 g) wurden durch Kristallisation aus Äther 210 mg reines 7-Desoxypanepoxydol (**5**) vom Smp. 104–105° erhalten. $M^+ = 196$. $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ ($c = 0,64$ in CHCl_3). UV.-Spektrum (Methanol): Endabsorption. IR.-Spektrum (Nujol): u. a. Banden bei 3320, 3250, 1430, 1240, 1130, 890, 850 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 5,25 M (2H), 5,15 D (1H austauschbar), 5,1 M (1H), 5,00 D (1H austauschbar), 4,25 und 4,15 (2H), 3,35 M und 3,25 M (2H), 2,75 D mit Feinstruktur ($J = 7/2\text{H}$), 1,72 und 1,62 S (6H). Zur Analyse bei 20° und 0,001 Torr 2 Std. getrocknet.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (196) Ber. C 67,4 H 8,3 O 24,4% Gef. C 67,6 H 8,2 O 24,3%

Eine weitere Fraktion von 57,7 g enthielt praktisch reines Panepoxydon (**1**). $[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$ ($c = 0,4$ in CH_2Cl_2) (weitere Daten s. 2.2.).

2.2. *Panus conchatus*. 10 l einer Nährlösung (pro l 20 g Cerelose, 2 g Malzextrakt (Schweiz. Ferment AG., Basel), 2 g Bacto-Yeast, 2 g Pepton, 2 g KH_2PO_4 , 2 g $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ und entmineralisiertes Wasser) wurde mit einer Mycel-Sporen-Suspension von *Panus conchatus* (Bull. ex Fr., NRRL 3253) angeimpft und in einem Fermenter Typ FS 314 (New Brunswick Co., USA) 88 Std. bei 27° unter Rühren (300 U./Min.) und Belüftung (10 l Luft/Min.) inkubiert. Die Kulturbrühe wurde filtriert und das Filtrat vom pH 4 bis 4,5 mit dreimal 5 l Essigester extrahiert. Der Essigesterextrakt gab nach Waschen, Trocknen und Eindampfen 9,4 g Öl, das in einem 19stufigen Verteilungsprozess (20 250-ml-Scheidetrichter, 70 ml Äther, 38 ml Wasser und 29 ml Methanol pro Trichter, untere Phase weitertransportiert) aufgetrennt wurde.

Trichter	Gewicht	Metaboliten
1– 2	3,2 g	nicht näher charakterisiertes Fett
3– 4	0,5 g	Panepoxydion und 6-Hydroxy-2, 2-dimethyl-chroman-4-on
5–11	3,4 g	Panepoxydon
12–15	1,5 g	Panepoxydon, Isopanepoxydon und Neopanepoxydol
16–20	0,75 g	Isopanepoxydon und Neopanepoxydol

Das aus den Trichtern 3–4 stammende Gemisch von 6-Hydroxy-2,2-dimethyl-chroman-4-on (**7**) und Panepoxydion (**2**) wurde an 25 g Kieselgel chromatographiert. Panepoxydion (**2**) eluierte man mit Chloroform-Methanol-(98:2) aus der Säule. Das reine Panepoxydion (341 mg) war mit dem aus *Panus rudis* isolierten und mit dem durch Oxydation aus Panepoxydon erhaltenen Produkt identisch.

Die Fraktionen, die **7** enthielten, wurden vereinigt und das Rohprodukt mehrmals aus Chloroform und Methanol-Wasser umkristallisiert. Die leicht rosagefärbten Kristalle lieferten durch Sublimation bei 100°/0,01 Torr reines 6-Hydroxy-2, 2-dimethyl-chroman-4-on (**7**) in farblosen Kristallen vom Smp. 149°. $M^+ = 192$. UV.-Spektrum: vgl. Tab. 1. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3480, 1685, 1485, 1135, 1180, 1035, 1025 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): 7,45 D ($J = 3/1\text{H}$), 7,15 DD ($J = 9 + 3/1\text{H}$), 6,85 D ($J = 9/1\text{H}$), 6,8 M (1H austauschbar), 2,87 S (2H), 1,48 S (6H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (192,21) Ber. C 68,7 H 6,3 O 24,9% Gef. C 69,4 H 6,2 O 24,2%

Die Hauptmenge von Panepoxydon (**1**) befand sich in den Trichtern 5–11 und war nur wenig verunreinigt. Zur Reinigung wurden 3 g an 150 g Kieselgel chromatographiert. 2,7 g reines Panepoxydon wurden mit Chloroform/Äthanol-(93:7) aus der Säule eluiert. $[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$ ($c = 0,4$ in Methylchlorid). UV.-Spektrum: vgl. Tab. 1. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3580, 3400, 1680, 1035 cm^{-1} (vgl. Fig. 1). NMR.-Spektrum (CDCl_3): 6,65 M (1H), 5,35 D und 4,98 D

($J = 9/2\text{H}$), 4,6 M (1H), 4,2 M (1H austauschbar), 3,75 M (1H), 3,45 und 3,4 M (2H, eines davon austauschbar), 1,75 S (6H) (vgl. Fig. 2). – $M^+ = 210$. Zur Analyse 24 Std. bei 20° getrocknet.

$C_{11}H_{14}O_4$ (210,22) Ber. C 62,8 H 6,7 O 30,5% Gef. C 62,5 H 7,1 O 30,4%

Aus dem Gemisch, das sich in den Trichtern 12–15 befand, wurden durch Kristallisation aus Hexan/Essigester 350 mg dünn-schichtchromatographisch reines *Isopaneoxydon* (**4**) erhalten. Nach Umkristallisation aus Essigester 250 mg farblose Kristalle vom Smp. 123–124°. $[\alpha]_D^{20} = +163^\circ$ ($c = 0,32$ in Methanol). UV.-Spektrum: vgl. Tab. 1. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3580, 1675, 1635, 1350, 1045, 975 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 6,6 D und 6,3 D (AB, $J = 16/2\text{H}$), 5,9 M (1H), 5,8 M (1H austauschbar), 4,8 S (1H austauschbar), 4,7 M (1H), 3,9 M (1H), 3,5 M (1H), 1,2 S (6H). Zur Analyse 12 Std. bei 20° getrocknet.

$C_{11}H_{14}O_4$ (210,22) Ber. C 62,8 H 6,7 O 30,5% Gef. C 62,9 H 6,6 O 30,5%

Das in apolaren Lösungsmitteln wenig lösliche *Neopaneoxydol* (**6**) kristallisierte sofort, nachdem der Eindampfrückstand aus den Trichtern 16–20 in Chloroform aufgenommen wurde. Einmalige Umkristallisation aus Chloroform ergab 13 mg dünn-schichtchromatographisch reines Produkt vom Smp. 163–166° und $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$ ($c = 0,32$ in Methanol). $M^+ = 212$. UV.-Spektrum: vgl. Tab. 1. IR.-Spektrum (Nujol): u. a. Banden bei 3550, 3450, 1460, 930, 845 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (Py-d_6): 7,8 D und 6,92 D ($J = 12/2\text{H}$), 4,9 M (1H), 4,55 D und 4,3 D ($J = 7/2\text{H}$), 3,62 M (2H), 1,62 S und 1,72 S (6H).

3. Umsetzungen von Panepoxydon (1). – 3.1. *Ozonolyse.* Eine Lösung von 4,75 mMol Panepoxydon in 100 ml Essigester wurde bei -70° mit 3,6 mMol O_3 ozonisiert. Dann wurde Stickstoff durchgeblasen, mit 7 mMol Dimethylsulfid versetzt und 10 Std. bei 20° stehengelassen. Das Lösungsmittel wurde in eine Vorlage mit 1,2 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 32 ml 2N HCl destilliert. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Essigester-Hexan umkristallisiert. Die gelben Kristalle (972 mg; 86% d. Th.) vom Smp. 119–120° waren identisch mit authentischem *Aceton-dinitrophenylhydrazon*.

3.2. *Oxydation mit MnO_2 (1 \rightarrow 2).* Eine Lösung von 1,28 g Panepoxydon in 200 ml Chloroform wurde mit 6 g MnO_2 16 Std. bei 20° gerührt. Dann wurde über Talk filtriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand (1,2 g braunes Öl) wurde durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel G, Benzol-Isopropanol (90:10)) 630 mg (49%) reines *Panepoxydion* (**2**) erhalten. UV.-Spektrum (CH_2Cl_2): Maximum bei 261 nm ($\log \epsilon = 3,69$). $[\alpha]_D^{20} = +225^\circ$ ($c = 0,6$ in CHCl_3).

3.3. *Umsetzung mit HJ (1 \rightarrow 13).* Eine Lösung von 1 g Panepoxydon (**1**) in 30 ml Eisessig wurde mit 2,5 g feinpulverisiertem Kaliumjodid versetzt (braune Lösung), unter Rühren 40 Min. auf 80° erwärmt, dann auf Eis gegossen, mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ entfärbt, mit KHCO_3 auf pH = 4,5 eingestellt, mit NaCl gesättigt und mit Äther kontinuierlich extrahiert. Der über Na_2SO_4 getrocknete Extrakt gab nach Eindampfen 555 mg Schaum. Nach Kristallisation aus Chloroform-Aceton und Sublimation bei 70°/0,01 Torr, farblose Kristalle von *6-Hydroxy-2,2-dimethyl-3-chromen* (**13**) vom Smp. 86 bis 89°. $M^+ = 176$. UV.-Spektrum (CH_2Cl_2): Maxima bei 262 nm ($\log \epsilon = 3,59$), 329 nm ($\log \epsilon = 3,54$) und Schultern bei 270 und 400 nm. – IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3580, 1495, 1210, 1165, 1120, 1105 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): 6,5 M ($J = 10 + 2,5/3\text{H}$), 6,25 D und 5,62 D ($J = 9,5/2\text{H}$), 5,05 S (1H austauschbar), 1,42 S (6H). Synthese siehe unter 8. Zur Analyse 20 Std. bei Raumtemp. und 0,001 Torr getrocknet.

$C_{11}H_{12}O_2$ (176,20) Ber. C 74,97 H 6,86% Gef. C 74,8 H 7,0%

3,5-Dinitrobenzoat von **13**: Smp. 134–136°. Zur Analyse 3 Std. bei 50° getrocknet. $M^+ = 370$.

$C_{18}H_{14}N_2O_7$ (370,28) Ber. C 58,4 H 3,8 N 7,6% Gef. C 57,6 H 3,9 N 7,2%

3.4. *Acetylierung (1 \rightarrow 15).* Eine Lösung von 1 g Panepoxydon in 5 ml Essigsäureanhydrid wurde mit 100 mg feinpulverisiertem Natriumacetat versetzt, 10 Min. unter Rückfluss gekocht und i. V. eingedampft. Der Rückstand, wie üblich aufgearbeitet, ergab 1,2 g öligen Neutralteil, der bei 125°/0,01 Torr destilliert wurde. Das Destillat wurde an 75 g Kieselgel chromatographiert und die Hauptkomponente mit Chloroform-Äthanol (98:2) eluiert. Die dünn-schichtchromatographisch reinen Fraktionen von *6,8-Diacetoxy-2,2-dimethyl-3-chromen* (**15**) waren auch gas-chromatographisch einheitlich (Aerograph 1520. Säule: FS 1265, 3% belegt auf Chromosorb G [AW/DMCS behandelt, Mesh 80–100]. Ofentemperatur 215°, Einspritzblock und Detektor (FID) 250°). $M^+ = 276$. UV.-Spektrum (CH_2Cl_2): Maxima bei 225 nm ($\log \epsilon = 4,41$), 264 (3,70), 311 (3,49), und Schultern bei 255, 273, 323, 355 nm. IR.-Spektrum (Film): u. a. Banden bei 1770, 1475, 1370, 1200 cm^{-1} .

NMR.-Spektrum (C_6D_6): 6,8 *D* ($J = 2,5/1H$), 6,6 *D* ($J = 2,5/1H$), 5,95 *D* und 5,25 *D* ($J = 9,5/2H$), 1,85 *S* (3H), 1,75 *S* (3H), 1,25 *S* (6H).

3.5. *Oxydation von Epoxydon zu Epoxydion (10 → 16)*. Eine Lösung von 100 mg Epoxydon in 50 ml Dioxan wurde 24 Std. bei Raumtemp. mit 600 mg MnO_2 gerührt. Nach Abfiltrieren vom MnO_2 wurde die Lösung i. v. eingedampft. Aus dem gelben öligen Rückstand wurde durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel G, Benzol-Isopropanol-(90:10)) und Kristallisation aus Essigester 27 mg (28%) *Epoxydion* vom Smp. 48–50° isoliert. $[\alpha]_D^{20} = -135^\circ$ ($c = 0,51$ in $CHCl_3$). UV.-Spektrum (CH_2Cl_2): Maxima bei 260 nm ($\log \epsilon = 3,63$), 359 nm ($\log \epsilon = 2,07$). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3600, 1690, 1120, 1090, 1000, 850 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($CDCl_3$): 6,7 *M* (1H), 4,5 *M* (2H), 3,8 zwei *S* (2H), 2,35 *M* (austauschbar 1H).

4. *Neopanepoxydon (3)*. – 4.1. *Perjodsäureoxydation*. Eine Lösung von 4,08 mg **3** in 5 ml Methanol wurde mit einem Überschuss wässriger 0,1M $NaJO_4$ -Lösung versetzt. Nach 30 und 60 Min. wurde in aliquoten Proben nach Zusatz von KJ und Borsäure-Ammoniak-Puffer vom pH 6,2 das ausgeschiedene Jod titriert. Pro Mol Substanz waren verbraucht worden: 0,8 Mol Perjodat nach 30 Min. und 1,1 Mol Perjodat nach 60 Min.

5. *Umsetzung mit Isopanepoxydon (4)*. – 5.1. *Ozonolyse (4 → 17 + 18)*. Eine Lösung von 100 mg Isopanepoxydon in 50 ml Essigester wurde bei -70° bis zur Aufnahme von 24 mg O_3 ozonisiert. Nach Durchblasen von Stickstoff wurde die Lösung mit 45 mg Dimethylsulfid versetzt und bei 20° über Nacht stehengelassen. Das Lösungsmittel wurde bei Normaldruck in 300 ml *Brady*-Reagens (0,3-proz. 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2N HCl) destilliert. Die saure Reagenzlösung wurde mit Essigester extrahiert. Der Rohextrakt (120 mg) ergab nach Schichtchromatographie (Kieselgel, Benzol-Isopropanol-(99:1)) durch Kristallisation aus Essigester-Hexan das 2,4-Dinitrophenylhydrizon des 2-Hydroxy-2-methyl-propionaldehyds (**17**) als orangefarbene Kristalle vom Smp. 122–126°. IR.-Spektrum ($CHCl_3$): u. a. Banden bei 3300, 1620, 1600, 1530, 1340, 1140 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($CDCl_3$): 11,0 breites *S* (1H), 9,1 (1H), 8,3 *DD* (1H), 7,85 *M* (1H), 2,2 und 2,1 *S* (6H), 1,7 breites Signal (austauschbar 1H).

Ein *authentisches Vergleichspräparat* wurde wie folgt hergestellt: In einer N_2 -Atmosphäre wurden 0,03 Mol $LiAlH_4$ unter Rühren in 30 ml Äther suspendiert. Zu dieser Suspension wurden 0,045 Mol Äthylacetat innerhalb 1 Std. bei $3-7^\circ$ getropft. Jetzt gab man 0,03 Mol α -Hydroxy-isobutyronitril innerhalb 5 Min. zu, rührte 1 Std. bei 0° und versetzte dann mit 30 ml 5N Schwefelsäure. Die Ätherlösung wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 5 ml Äther extrahiert. Die vereinigte Ätherlösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und dann vorsichtig abgedampft. Der Rückstand wurde in Äthanol gelöst und mit 0,003 Mol 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2N wässriger HCl versetzt. Die Lösung wurde eingedampft. Der Rückstand ergab aus Hexan/Essigester 124 mg (15%) Kristalle vom Smp. 125–127°, die mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrizon von **17** identisch waren (IR., DC., Misch-Smp.). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 20° im HV getrocknet.

$C_{10}H_{12}N_4O_5$ Ber. C 43,4 H 4,7 N 23,1% Gef. C 43,8 H 4,5 N 22,9%

Der Destillationsrückstand (95 mg) wurde durch Dünnschichtchromatographie (Chrom AR-Sheet 1000, Benzol-Isopropanol-(99:1)) gereinigt. Das Hauptprodukt ergab aus Essigester-Hexan 25 mg 4,5-Epoxy-6-hydroxy-3-oxo-1-cyclohexen-1-carbaldehyd (**18**) als farblose Kristalle vom Smp. 95–97°. IR.-Spektrum (Nujol): u. a. Banden bei 3400, 1690 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($CDCl_3$): 9,75 *S* (1H), 6,52 *DD* ($J = 3 + 1,5/1H$), 5,05 *M* ($J = 4 + 2/1H$), 3,95 *DD* ($J = 4 + 3/1H$), 3,6 *M* ($J = 4 + 2/1H$).

5.2. *Acetylierung (4 → 19)*. Eine Suspension von 100 mg Isopanepoxydon in 2 ml Triäthylamin wurde mit 146 mg Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 20 Std. Stehen bei 20° wurde wie üblich aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt (180 mg) zweimal aus Äther kristallisiert: 83 mg *Triacetylderivat 19* vom Smp. 117–119°. $M^+ = 336$. UV.-Spektrum (CH_2Cl_2): Maxima bei 252,5 nm ($\log \epsilon = 4,16$), 285 nm ($\log \epsilon = 3,71$). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3600, 1770 breit, 1500, 1380, 1200 breit, 1155, 1010 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($CDCl_3$): 7,35 *S* (1H), 7,05 *S* (1H), 6,65 *D* und 6,25 *D* ($J = 16/2H$), 2,3 drei *S* (9H), 1,7 *S* (austauschbar 1H), 1,4 *S* (6H). Zur Analyse 10 Std. bei 20° getrocknet.

$C_{17}H_{20}O_7$ (336,34) Ber. C 60,6 H 6,0 O 33,4% Gef. C 60,7 H 5,9 O 33,4%

5.3. *Oxydation (4 → 20)*. Eine Lösung von 25 mg Isopanepoxydon **4** in 5 ml Chloroform wurde 30 Min. mit 750 mg MnO_2 bei 20° gerührt. Das Gemisch wurde durch Talk filtriert und das Filtrat

i.V. eingedampft. Der Rückstand (19,5 mg – 78% – hellgelbes Öl) war dünnschichtchromatographisch rein, konnte aber nicht kristallisiert werden. *Isopanepoxydion* ist schon nach wenigen Stunden bei 0° sowohl in Lösung als auch in Substanz zersetzt. $[\alpha]_D^{20} = +8,6^\circ$ ($c = 0,42$ in CHCl_3). UV.-Spektrum (CHCl_3): Maximum bei 316,5 nm ($\log \epsilon = 3,76$). IR.-Spektrum (CHCl_3): u.a. Banden bei 3600, 1700, 1680, 1000, 910 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): 6,8 D und 6,35 D ($ABJ = 16/2\text{H}$), 6,5 S (1H), 3,8 M (2H), 2,0 S (austauschbar 1H), 1,38 S (6H).

6. Umsetzungen von 7-Desoxypanepoxydol (5). – 6.1. *Acetylierung.* Eine Suspension von 20 mg 5 in 1 ml Triäthylamin wurde mit 16 mg Essigsäureanhydrid 48 Std. bei 20° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Reinigung durch Schichtchromatographie (Kieselgel G, Benzol-Isopropanol-(99:1)) erhielten wir 19 mg *Diacetylderivat*. $[\alpha]_D^{20} = -138^\circ$ ($c = 1,1$ in CHCl_3). IR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Banden bei 1745, 1380, 1250, 1030 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): 5,85 D ($J = 1,5/1\text{H}$), 5,5 M (2H), 5,0 (1H), 3,55 T (1H), 3,3 M (1H), 2,75 D (2H), 2,2 und 2,1 zwei S (6H), 1,75 und 1,6 zwei S (6H).

6.2. *Oxydation.* Eine Lösung von 33 mg 5 in 10 ml Chloroform wurde 20 Std. mit 125 mg MnO_2 bei 20° gerührt. Nach Filtrieren über Talk und Eindampfen der Lösung blieben 21 mg gelbes Öl zurück. Nach Schichtchromatographie (Kieselgel G, Benzol-Isopropanol-(90:10)) wurden 14 mg reines 7-Desoxypanepoxydion erhalten. $M^+ = 192$. $[\alpha]_D^{20} = +84^\circ$ ($c = 0,30$ in CHCl_3). UV.-Spektrum (CH_2Cl_2): Maximum bei 259 nm ($\log \epsilon = 3,54$). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 1685, 1615, 1000 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): 6,3 M (1H), 5,1 T mit Feinstruktur (1H), 3,8 M (2H), 3,0 M (2H), 1,6 S und 1,7 S (6H).

7, Acetylierung von Neopanepoxydol (6). – Eine Suspension von 30 mg 6 in 1 ml Triäthylamin wurde mit 22 mg Essigsäureanhydrid 48 Std. bei 20° stehengelassen. Der durch übliche Aufarbeitung erhaltene Rückstand (55 mg) ergab nach Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G, Äther) 39 mg (82%) *Triacetylderivat*. $M^+ = 338$. $[\alpha]_D^{20} = +33,6^\circ$ ($c = 1,4$ in CHCl_3). UV.-Spektrum (Methanol): Maximum bei 247 nm ($\log \epsilon = 4,36$). IR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Banden bei 1740, 1380, 1035 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): 6,6 D und 6,15 D mit Feinstruktur ($J = 12/2\text{H}$), 5,75 D ($J = 3/1\text{H}$), 5,6 D ($J = 4/1\text{H}$), 5,3 DD ($J = 4 + 2/1\text{H}$), 3,55 M ($J = 3 + 3/1\text{H}$), 3,3 M ($J = 3 + 2/1\text{H}$), 2,1 drei S (9H), 1,8 zwei S (6H).

8. Umsetzungen der Chromane 7, 8 und 9. – 8.1. *Reduktion von 6-Hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-on mit LiAlH_4 (7 \rightarrow 14).* Zu einer Lösung von 1,6 mMol (60 mg) LiAlH_4 in 40 ml Äther wurde eine Lösung von 192 mg (1 mMol) 7 [6] in 20 ml Äther getropft. Nach zweistündigem Kochen unter Rückfluss wurde wie üblich aufgearbeitet. Die dünnschichtchromatographisch reinen Rohkristalle lieferten aus Essigester-Hexan 174 mg (90%) kristallines 4,6-Dihydroxy-2,2-dimethylchroman (14) vom Smp. 149–150°. $M^+ = 194$. UV.-Spektrum (Methanol): Maxima bei 229 nm ($\log \epsilon = 3,74$) und 300 nm ($\log \epsilon = 3,55$). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3600, 1490, 1200 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 8,85 S (1H austauschbar), 6,85 M (1H), 6,5 D (2H), 5,2 D ($J = 6,5/1\text{H}$ austauschbar), 4,6 M ($J = 15 + 6,5/1\text{H}$) und 1,9 M ($J = 6,5 + 8 + 13 + 15/2\text{H}$), 1,21 S und 1,17 S (6H). Zur Mikroanalyse 10 Std. bei 50° getrocknet.



8.2. *Dehydratisierung von 4,6-Dihydroxy-2,2-dimethylchroman (14 \rightarrow 13).* 0,5 mMol (97 mg) 14 wurden in 50 ml abs. Benzol gelöst und mit einem Körnchen Jod versetzt. Zur Bindung von entstehendem Wasser wurde die Lösung in einem Soxhlet-Apparat, dessen Papierhülse mit ausgeglühtem Molekularsieb (Schuchardt Typ 3 A) gefüllt war, 24 Std. gekocht. Dann wurde eingedampft und der Rückstand bei 70°/0,01 Torr sublimiert. Die erhaltenen Kristalle waren mit denen von 6-Hydroxy-2,2-dimethyl-3-chromen (13) aus Panepoxydon (1) identisch (vgl. 3).

8.3. *Benzoylierung von 8 zu 8a.* Eine Lösung von 100 mg Chroman 8 in 5 ml abs. Pyridin wurde mit 77,5 mg Äthyl-di-isopropyl-amin und 725 mg Benzoylchlorid versetzt und 117 Std. bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Methanol aufgenommen, zur Abtrennung der entstandenen Benzoesäure mit ätherischem Diazomethan gerührt, wieder eingedampft und im HV. getrocknet. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und von unlöslichem weissem Produkt abfiltriert. Ausbeute 204 mg farblose Kristalle vom Smp. 128–129°. $[\alpha]_D = 0^\circ$; $[\alpha]_{364} = +15^\circ$ ($c = 0,2$ in CH_2Cl_2). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3050, 1720, 1605, 1500, 1470, 1460, 1395, 1375, 1315, 1210, 1175, 1145, 1115, 1070, 1040, 1025, 985, 955, 870, 825 cm^{-1} . UV.-Spektrum (CH_2Cl_2): Maxima bei 230 nm ($\log \epsilon = 4,5$), 276 (3,47), 283,5 (3,54), 299 (3,62). NMR.-Spektrum (CDCl_3): 7,75–8,0 M (4H), 7,15–7,65 M (6H), 6,85 M (3H), 6,53 D

($J = 4,5/1\text{H}$), $5,65 D$ ($J = 4,5/1\text{H}$), $3,7 S$ (3H), $1,52 S$ (3H), $1,48 S$ (3H). Zur Analyse wurde in Methylenchlorid mit Kohle gerührt, filtriert, mit Methanol verdünnt, filtriert und 1 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (432,47) Ber. C 72,2 H 5,6% Gef. C 72,0 H 5,3%

8.4. *Cyclisches Carbonat 8c aus 8*. Eine Lösung von 300 mg Chroman **8** in 300 ml abs. Benzol wurde mit 0,81 ml 20proz. Phosgenlösung in Toluol und 0,3 ml abs. Pyridin versetzt. Nach 10 Min. Rühren bei Raumtemp. wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Vom ausgefallenen Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Die 432 mg Rückstand wurden an Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol/Essigester-(9:1) wurden 104 mg Carbonat und 190 mg Ausgangsmaterial erhalten (die restlichen Fraktionen enthielten ebenfalls noch von diesen beiden Komponenten, dazu jedoch noch zahlreiche Nebenprodukte in kleinen Mengen). Mit dem zurückgewonnenen Ausgangsmaterial wurde nochmals die gleiche Reaktion durchgeführt, wobei 76 mg Carbonat und 95 mg Ausgangsmaterial erhalten wurden. – Umkristallisation des *Carbonats* aus Essigester/Pentan gab **8c** in farblosen Kristallen vom Smp. $99\text{--}100^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$; $[\alpha]_{364} = +29^\circ$ ($c = 0,1$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 1805, 1620, 1505, 1475 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): $6,87 S$ (3H), $5,65 D$ ($J = 8/1\text{H}$), $4,73 D$ ($J = 8/1\text{H}$), $3,8 S$ (3H), $1,52 S$ (3H), $1,27 S$ (3H). Zur Analyse wurde 2 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (250,25) Ber. C 62,4 H 5,6 O 32,0% Gef. C 63,0 H 5,8 O 31,8%

8.5. *Oxydation von 8 mit Mangandioxid* ($\rightarrow 22 + 23$). Eine Lösung von 300 mg Chroman **8** in 90 ml Aceton wurde unter Stickstoff mit 6 g Mangandioxid (*Merck*, gefällt, aktiv) $4\frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration und Eindampfen verblieben 259 mg orangefarbenes kristallisierendes Produkt das in Aceton aufgenommen wurde. Nach Filtration und Eindampfen ergab der Rückstand aus Essigester/Pentan *6-Methoxy-2,2-dimethyl-chroman-3,4-dion* (**22**) in orangen Kristallen vom Smp. $124\text{--}126^\circ$. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3580 und 3480 (schwach) $1735, 1680, 1620, 1580, 1495, 1470, 1440, 1390, 1370, 1165, 1140, 1070, 1035, 955, 835, 790\text{ cm}^{-1}$. UV.-Spektrum (CH_2Cl_2): Maxima bei 228,5 nm ($\log \epsilon = 4,13$), 267,5 (3,63), 289,5 (3,70), 410 (3,36). UV.-Spektrum (MeOH): Maxima bei 227,5 nm ($\log \epsilon = 4,19$), 257,5 (3,78), 357,5 (3,52). NMR.-Spektrum (CDCl_3): $7,4\text{--}6,9$ (3H), $3,87 S$ (3H), $1,65 S$ (6H). Zur Analyse wurde 1 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$ Ber. C 65,4 H 5,5 O 29,1% Mol.-Gew. 220,2
Gef. „ 66,2 „ 5,4 „ 29,2% „ 220,2 (massenspektrometrisch)

Aus den Mutterlaugen wurde durch Kristallisation aus Äther-Pentan das hellgelbe *Produkt 23* erhalten. Dieses schmilzt bei $58\text{--}64^\circ$, färbt sich orange, erstarrt bei 72° und schmilzt endgültig bei $124\text{--}126^\circ$. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3480, 1680, 1620, 1580, 1495, 1470, 1440, 1390, 1150, 1105, 1080, 1035, 1000, 975, 950, 855, 835 cm^{-1} . UV.-Spektrum (CH_2Cl_2): Maxima bei 261,5 nm ($\log \epsilon = 3,80$), 289,5 (3,37), 366 (3,49). NMR.-Spektrum (CDCl_3): $7,3\text{--}6,75$ (3H), $4,03 S$ (2H), $3,7 S$ (3H), $1,45 S$ (6H). Zur Analyse wurde 2 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (238,2) Ber. C 60,5 H 5,9 O 33,6% Gef. C 60,5 H 5,9 O 33,0%

8.6. *Hydrierung von 8 zu 21*. Eine Suspension von 300 mg 10proz. Palladium auf Bariumsulfat in 35 ml Eisessig wurde nach Zusatz von einigen Tropfen 70proz. Perchlorsäure vorhydriert. Dazu wurden 504 mg Chroman **8** gegeben und bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert; dann wurde filtriert, mit Natronlauge neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der organischen Phase blieben 575 mg Substanz zurück, die an Chrom AR Sheet 1000 aufgetrennt wurden (Laufmittel Chloroform-Methanol-(98:2)). Ausbeuten: 132 mg 3-Hydroxy-6-methoxy-2,2-dimethyl-chroman (**21**), 192 mg 3-Acetoxy-6-methoxy-2,2-dimethyl-chroman sowie 116 mg Mischfraktion.

3-Acetoxy-6-methoxy-2,2-dimethyl-chroman: IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 1735, 1615, 1505, 1475, 1440, 1380, 1330, 1150, 1040, 995, 970, 955, 925, 905, 875, 855, $825, 800\text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (CDCl_3 , 100 MC): $6,5\text{--}6,85$ (3H), $4,98 M$ (1H), $3,72 S$ (3H), $3,12 DD$ ($J = 2,5 + 8,5/1\text{H}$), $2,72 DD$ ($J = 2,5 + 8,5/1\text{H}$), $2,05 S$ (3H), $1,3 S$ (6H).

Das *3-Hydroxy-6-methoxy-2,2-dimethyl-chroman* (**21**) wurde nach Behandlung mit Aktivkohle aus Benzol/Hexan fraktioniert kristallisiert und gab farblose Kristalle vom Smp. $73\text{--}74^\circ$. $[\alpha]_D = +3,5^\circ$ ($c = 0,1$ in Chloroform). Drehwert nach der Reaktion von *Horeau* [13] = 0° . IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3580, 1610, 1500, 1470, 1440, 1385, 1375, 1320, 1140, 1060, 1040, 960,

925, 905, 870, 855, 820, 795 cm^{-1} . UV.-Spektrum (Methanol): Maxima bei 220,5 nm ($\log \epsilon = 3,84$), 228,5 (3,87), 294 (3,56). NMR.-Spektrum ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$, 100 Hz): 6,45–6,8 (3H), 3,77 (1H), 3,7 S (3H), 2,55 *DD* ($J = 8,5 + 2,5/1\text{H}$), 2,2 *DD* ($J = 8,5 + 2,5/1\text{H}$), 1,32 S (3H), 1,27 S (3H). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (208,7) Ber. C 69,2 H 7,7 O 23,0% Gef. C 69,3 H 7,9 O 22,9%

8.7. *Benzoylierung von 9 zu 9a*. Eine Lösung von 128 mg **9** in 20 ml trockenem Pyridin wurde mit 0,6 ml Benzoylchlorid versetzt. Nach 60 Std. Stehen bei 20° wurde wie üblich aufgearbeitet. Die erhaltenen 500 mg Rohprodukt wurden zur Abtrennung der entstandenen Benzoesäure mit ätherischem Diazomethan versetzt und dann bei 0,01 Torr vollständig getrocknet. Der Rückstand (140 mg) lieferte durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel G, Benzol-Isopropanol (90:10)) das *Dibenzoylderivat 9a* als Öl mit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92^\circ$ ($c = 0,6$ in CHCl_3). $M^+ = 432$. UV. Spektrum (CHCl_3): Maxima bei 231,5 nm ($\log \epsilon = 4,39$), 276 (3,37), 283,5 (3,42), 299 (3,47). IR. Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 1725, 1500, 1100 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): ca. 8 *M* (4H), ca. 7,5 (6H), 6,9 *M* (3H), 6,45 *D* ($J = 6/1\text{H}$), 5,65 *D* ($J = 6/1\text{H}$), 3,7 S (3H), 1,5 zwei S (6H).

8.8. *Oxydation von 9 mit Jones-Reagenz zu 24*. Eine Lösung von 150 mg **9** in 10 ml Aceton wurde mit *Jones*-Reagenz austitriert. Das Gemisch wurde mit wenig Methanol versetzt und am Rotavapor ohne Erwärmung abgedampft. Das Rohprodukt wurde nach Zugabe von Wasser mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt (155 mg) ergab durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel G, Benzol-Isopropanol (90:10)), gefolgt von Kristallisation aus Äther, *3-Hydroxy-6-methoxy-2,2-dimethyl-chroman-4-on (24)* als farblose Kristalle vom Smp. 61–62°. $M^+ = 222$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +77,5^\circ$ ($c = 0,67$ in CHCl_3). UV.-Spektrum (Methanol): Maxima bei 225,5 nm ($\log \epsilon = 4,28$), 255,5 (3,75), 356 (3,53). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3475, 1685, 1480, 1135, 1100, 1035, 1025 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): etwa 7 *M* ($J = 8,5 + 3 + 1/3\text{H}$), 4,45 S (1H), 3,81 S (3H), 3,8 breites Signal (austauschbar 1H), 1,65 S und 1,20 S (6H).

8.9. *Konfigurationsbestimmung nach Horeau*. 14 mg **24** wurden mit 0,5 ml Pyridin und 150 mg α -Phenylbuttersäureanhydrid 20 Std. bei Raumtemp. stehengelassen. Aufarbeitung nach *Horeau* [13] gab folgende Daten: Umsatz: 87%. $[\alpha]_{\text{D}} = -0,02^\circ$. Optische Ausbeute: 0,18%.

8.10. *Oxydation von 9 mit MnO_2 ($\rightarrow 22$)*. Die Oxydation wurde durchgeführt wie bei **8** angegeben. Als Rohprodukt erhielten wir orangefarbene Kristalle, die nach Umkristallisation aus Essigester-Hexan mit **22** identisch waren.

8.11. *Perjodsäureoxydation der Chromandiole 8 und 9*. Eine Lösung von 5 mg Substanz in 5 ml MeOH wurde mit wässriger 0,1N- NaJO_4 -Lösung im Überschuss versetzt. Nach 90 und 120 Min. wurde in aliquoten Proben nach Zusatz von KJ und Borsäure-Ammoniak-Puffer von pH = 6,2 das ausgeschiedene Jod titriert. Pro Mol Substanz waren verbraucht worden: bei **8** 1,03 Mol Perjodat nach 90 Min. und 1,27 Mol Perjodat nach 120 Min.; bei **9** 0,78 Mol Perjodat nach 3 und auch nach 16 Std.

8.12. *Reduktion von 8 bzw. 9 $\rightarrow 21$* . Eine Lösung von 100 mg 3,4-Dihydroxychroman **8** in 10 ml abs. Pyridin wurde bei 0° unter Rühren mit 51 mg Mesylchlorid in 5 ml abs. Pyridin versetzt, 4 Std. bei 0° und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach Abziehen des Pyridins wurde der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, die Lösung rasch mit eiskalter 1N-Schwefelsäure, mit Eiswasser, mit kalter 1N- NaHCO_3 -Lösung und wieder mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 56 mg rohes **8b** als Öl. – 100 mg **9**, analog umgesetzt, gaben 70 mg rohes **9b** als Öl.

42 mg **8b** wurden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst, zu 11,5 mg LiAlH_4 in 2 ml Tetrahydrofuran gegeben und 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zersetzen des LiAlH_4 -Überschusses mit Essigester wurde mit 5 ml gesättigte Natriumchloridlösung versetzt und mit Essigester extrahiert. Die gewaschene Esterlösung ergab nach Trocknen und Eindampfen 36 mg Öl. – Aus 52 mg **9b** wurden nach dem gleichen Verfahren 53 mg Öl erhalten.

Diese Öle wurden mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Aluminiumoxid, Laufmittel Chloroform, aufgetrennt. Aus **8b** wurden 3,8 mg **21**, aus **9b** 5,6 mg **21** erhalten. Die Produkte wurden durch dünnschichtchromatographischen Vergleich in verschiedenen Laufmitteln mit **21** aus der Hydrierung von **8** (siehe S.40) sowie durch IR.- und Massenspektrum identifiziert. **21** aus **8**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0^\circ$; **21** aus **9**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0^\circ$.

9. Circulardichroismus (CD.)-Daten. – Alle CD.-Spektren wurden bei 20° mit einem Dichrographen Modell 185 von *Roussel-Jouan* in Äthanol (A) oder Dioxan (D) bei einer Konzentration von 0,1 bis 1 mg/ml und Schichtdicken von 0,01 bis 2,00 cm gemessen. Angaben in λ_{max} ($\Delta \epsilon$).

- 1** (D): 227 (0), 246 (–4,85), 265 (0), 274 (+0,49), 288 (0), 341 (–1,81), 395 (0).
2 (D): 218 (+7,63), 238 (0), 255 (–2,48), 275 (0), 297 (+2,26), 338 (0), 370 (–0,42), 440 (0).
3 (A): 218 (–2,58), 235 (0), 253 (+1,35), 280 (0), 290 (–0,23), 333 (–1,83).
4 (A): 208 (0), 215 (+1,10), 222 (0), 240 (–1,48), 289 (–4,18), 313 (0), 345 (+5,04), 410 (0).
5 (A): 207 (–8,2), 244 (0).
6 (A): 216 (–1,0), 230 (0), 244 (+1,86), 265 (0).
8 (A): Keine Drehung.
8a (A): Keine Drehung.
9 (A): 202 (–10,3), 220 (0), 227 (+1,59), 237 (0), 300 (+0,16), 315 (0).
9a (A): 196 (+12,0), 201 (0), 206 (–7,2), 224 (–10,5), 232 (0), 237 (+11,02), 246 (0).
10 (D): 227 (0), 341 (+4,70), 392 (0).
16 (A): 200 (0), 215 (–4,95), 230 (0), 246 (+4,69), 260 (infl. +3,82), 294 (0), 373 (–1,42), 440 (0).
20 (A): 217 (–6,40), ~230 (0), 240 (+7,40), 257 (0), 266 (infl. –0,82), 313 (–9,76), 350 (0), 381 (+4,26), 445 (0).
 7-Desoxypanepoxydion (D): 215 (+4,2), 218 (0), 230 (–1,96), 236 (0), 238 (+0,35), 240 (0), 258 (–4,79), 294 (0), 307 (infl. +0,26), 378 (+1,73), 440 (0).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Closse, R. Mauli & H. P. Sigg*, *Helv.* **49**, 204 (1966).
 [2] *J. C. Sheehan, W. B. Lawson & R. J. Gaul*, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 5536 (1958).
 [3] a) *G. Read & L. C. Vining*, *Chemistry & Ind.* **1963**, 1239; b) *G. Read*, *J. chem. Soc.* **1965**, 6587.
 [4] *M. W. Miller*, *Tetrahedron* **24**, 4839 (1968).
 [5] *S. Sakamura, J. Ito & R. Sakai*, *Agr. biol. Chemistry* **34**, 153 (1970).
 [6] *A. Quilico, C. Cordani & L. Panizzi*, *Gazz. chim. ital.* **80**, 325 (1950).
 [7] *A. Arnone, G. Cardillo, L. Merlini & R. Mondelli*, *Tetrahedron Letters* **1967**, 4201.
 [8] *C. Djerassi, W. Klyne, T. Norin, G. Ohloff & E. Klein*, *Tetrahedron* **21**, 163 (1965).
 [9] *M. Karplus*, *J. chem. Physics* **30**, 11 (1959).
 [10] *E. W. Garbisch Jr.*, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 5561 (1964).
 [11] *A. Birch, M. Maung & A. Pelter*, *Austral. J. Chemistry* **22**, 1923 (1969).
 [12] *W. D. Ollis, J. O. Sutherland*, «*Chemistry of Natural Phenolic Compounds*», Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris 1961.
 [13] *A. Horeau*, *Tetrahedron Letters* **1961**, 506, 654.
 [14] *F. Baranton, G. Fontaine & P. Maitte*, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci. C*, **264**, 410 (1967).
 [15] *W. B. Whalley*, *Chemistry & Ind.* **1962**, 1024.
 [16] *G. Snatzke*, *Tetrahedron* **21**, 413, 421, 439 (1965).
 [17] *M. Legrand, R. Viennet & J. Caumartin*, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci. C*, **253**, 2378 (1961).
 [18] *G. Snatzke* in «*Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*», S. 208, *G. Snatzke*, Editor, Heyden & Son, London 1967.
 [19] *J. Suzuki & K. Tsuda*, *Chem. pharmaceut. Bull.* **11**, 1028 (1963).
 [20] *P. R. Enslin, T. W. Naudé, D. J. J. Potgieter & A. J. van Wyk*, *Tetrahedron* **22**, 3213 (1966).
 [21] *G. Eggart, P. Keller, C. Lehmann & H. Wehrli*, *Helv.* **51**, 940 (1968).
 [22] *Th. Bürer*, *Helv.* **46**, 2388 (1963); *K. M. Wellman, P. H. A. Laur, W. S. Briggs, A. Moscowitz & C. Djerassi*, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 66 (1965).
 [23] *D. R. Herschbach & L. C. Krisher*, *J. chem. Physics* **28**, 728 (1958); *A. A. Bothner-By, C. Naar-Colin & H. Günther*, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2748 (1962).
 [24] *B. Pelc, J. Hodkova & J. Holubek*, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **31**, 1363 (1966).
 [25] *N. Harada & K. Nakanishi*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 3989 (1969).
 [26] *J. A. Schellman*, *Acc. chem. Res.* **1**, 144 (1968).