

S(+)-*Fusarinolsäure-benzyläther* (IX). Hergestellt wie das rac. Produkt Ib. Ausbeute 47%; gelbliches hochviskoses Öl. $[\alpha]$ bei 405 nm +105°, bei 436 nm +89,5°, bei 546 nm +51,2°, bei 578 nm +44,4° ($c = 1,6$ in Feinsprit).

Kupferkomplex von IX. Aus Wasser-Äthanol, Smp. 185–187° (Zers.). Das Analysenpräparat wurde 48 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{34}H_{36}CuN_2O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ Ber. C 63,68 H 5,82% Gef. C 63,44 H 5,80%

S(+)-*Fusarinolsäureanilid* (VIIb) aus S(+)-*Benzyläther IX*. Die Hydrogenolyse von 230 mg S(+)-*Fusarinolsäure-benzyläther* erfolgte wie beim rac. Produkt Ib, worauf nochmals 50 mg frische 10-proz. Palladiumkohle zugesetzt und 6 Std. weiter hydrogenolysiert wurde. S(+)-*Fusarinolsäure*: $[\alpha]_D = +7,66^\circ$ ($c = 2$ in Methanol). Umwandlung ins *Anilid* wie bei der natürlichen (+)-*Fusarinolsäure*. Aus Aceton-Cyclohexan-Petroläther farblose Nadeln, Smp. 101–102°. Misch-Smp. 100–101° mit dem aus natürlicher *Fusarinolsäure* gewonnenen Anilid (Smp. 99–100°). $[\alpha]$ bei 365 nm +60,8°, bei 405 nm +45,0°, bei 436 nm +34,9°, bei 546 nm +20,2°, bei 578 nm +18,6° ($c = 0,44$ in Feinsprit).

$C_{16}H_{18}N_2O_2$ Ber. C 71,09 H 6,71 N 10,36% Gef. C 71,32 H 6,76 N 10,30%

Die alternative Herstellungsweise über das S(+)-*Fusarinolsäure-benzyläther-anilid* und nachfolgende Hydrogenolyse führte zum selben Präparat.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 38. Mitt.: *E. Hardegger, Ch. Rostetter, J. Seres & R. Andreatta*, *Helv.* 52, 873 (1969).
- [2] *R. Braun*, *Phytopathol. Z.* 39, 197 (1960); Diss. ETH Zürich 1960, Prom. Nr. 3065.
- [3] *H. A. Staab, M. Lükling & F. H. Dürr*, *Chem. Ber.* 95, 1275 (1962).
- [4] *M. M. Berthelot*, *Ann. Chim.* [3] 43, 385 (1855).
- [5] *K. Steiner, U. Graf & E. Hardegger*, *Helv.* 46, 690 (1963).
- [6] *L. Feldmann & H. O. L. Fischer*, *Arch. Biochemistry* 14, 117 (1947); *L. A. Goldblatt, D. A. Yeaton & M. Brown*, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 2477 (1955).
- [7] *P. A. Levene & M. Kuna*, *J. biol. Chemistry* 113, 153 (1936).
- [8] *S. R. Landauer & H. N. Rydon*, *J. chem. Soc.* 1953, 2224.
- [9] *K. Freudenberg & F. Rhino*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 57, 1547 (1924).
- [10] *K. Bloch, P. Baronowsky, H. Goldfine, W. J. Lennarz, R. Light, A. T. Norris & G. Scheuerbrandt*, *Federation Proceedings* 20, 921 (1961).
- [11] *R. D. Hill, A. M. Unrau & D. T. Canvin*, *Canad. J. Chemistry* 44, 2077 (1966).
- [12] *T. A. Dobson*, *Canad. J. Chemistry* 45, 809 (1967).

85. Gentsinacetal und Chlorgentsinalkohol, zwei neue Metabolite einer *Phoma species*

von **M. Séquin-Frey** und **Ch. Tamm**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(10. II. 71)

Summary. From cultures of a *Phoma species* (strain S729) (*Fungi imperfecti*) gentsylalcohol (1), toluhydroquinone (3), and two new metabolites, gentsylacetal (2) and chlorgentsylalcohol (4), have been isolated. The structure of 2 was proven by cleavage to gentsylalcohol (1) and acetaldehyde, and by resynthesis from these moieties. The synthesis of chlorgentsylalcohol (2, 5-dihydroxy-3-chloro-benzyl alcohol) (4) and its two isomers 5 and 6 from chlorhydroquinone (10) via the aldehydes 7, 8, and 9 respectively established the structure of this metabolite.

1. Einleitung. – Die Gattung *Phoma*, die der Klasse der *Fungi imperfecti*, Ordnung *Phomales*, Familie *Sphaeroidaceae*, Subfamilie *Hyalosporae*, angehört, ist chemisch noch nicht sehr gut untersucht. Es sind bisher lediglich die folgenden Metaboliten isoliert worden: Phomazarin, ein Azaanthrachinonderivat [1], Cynodontin, ein 1,4,5,8-Tetrahydroxy-2-methyl-anthrachinon [2], Gentisinalkohol [3] und das verwandte Epoxydon [3], *p*-Hydroxybenzaldehyd [4] und Tyrosol [4] sowie Phomin [5] und 5-Dehydrophomin [5]. Wir haben deshalb weitere Stämme von *Phoma* untersucht und aus Kulturen des Stammes S 729 Gentisinalkohol (1), Toluhydrochinon (3) sowie zwei neue sekundäre Stoffwechselprodukte, Chlorgentisinalkohol (4) und Gentisinacetal (2), isoliert¹⁾.

2. Isolierung der Metabolite. – Der Stamm S 729 wurde in Standkulturen bei 27° gezüchtet. Nach 6–8 Tagen Inkubation wurde die Kulturlösung vom Mycel abfiltriert und das Filtrat mit Essigester extrahiert. Der nach Eindampfen der organischen Phase erhaltene Rohextrakt zeigte im Dünnschichtchromatogramm einen Fleck, der nach Laufstrecke und Färbung mit FeCl₃ (s. exper. Teil) Gentisinalkohol (1) entsprach, sowie zahlreiche weitere Flecke. Chromatographie des Rohextrakts an Kieselgel oder neutralem Al₂O₃ (Aktivitätsstufe I) ergab zunächst rohes Gentisinacetal (2), das erst nach wiederholten Chromatographien rein gewonnen wurde, dann reines Toluhydrochinon (3), reinen Chlorgentisinalkohol (4) und schliesslich reinen Gentisinalkohol (1). Pro Liter wurde aus verschiedenen Ansätzen durchschnittlich isoliert:

300 mg Gentisinalkohol (1); 25 mg Chlorgentisinalkohol (4);
100 mg Toluhydrochinon (3); 15 mg Gentisinacetal (2).

Eine semiquantitative Untersuchung der Bildungsgeschwindigkeiten der Metabolite über eine Periode von 15 Tagen ergab, dass sich zuerst, d. h. nach 2 Tagen, der Gentisinalkohol (1) bildet, der sein Maximum bereits nach 3 Tagen erreicht. Die Bildung des Toluhydrochinons (3) und des Gentisinacetals (2) beginnt erst nach dem 3. Tag, um nach 8 Tagen das Maximum zu erreichen. Gentisinacetal (2) wird nachher wieder abgebaut. Die Bildung des Chlorgentisinalkohols (4) setzt erst am 5. Tag ein. Das Maximum wird am 7. Tag erreicht²⁾.

3. Identifizierung resp. Strukturaufklärung der Metabolite. – 3.1. *Gentisinalkohol*, rötlich-braune Nadeln vom Smp. 100,5–101°, sowie dessen Tri-O-benzoylderivat waren nach allen üblichen Kriterien identisch mit authentischen Präparaten. Gentisinalkohol, der relativ häufig als mikrobieller Sekundärmetabolit auftritt, wurde erstmals in *Penicillium patulum* gefunden [7].

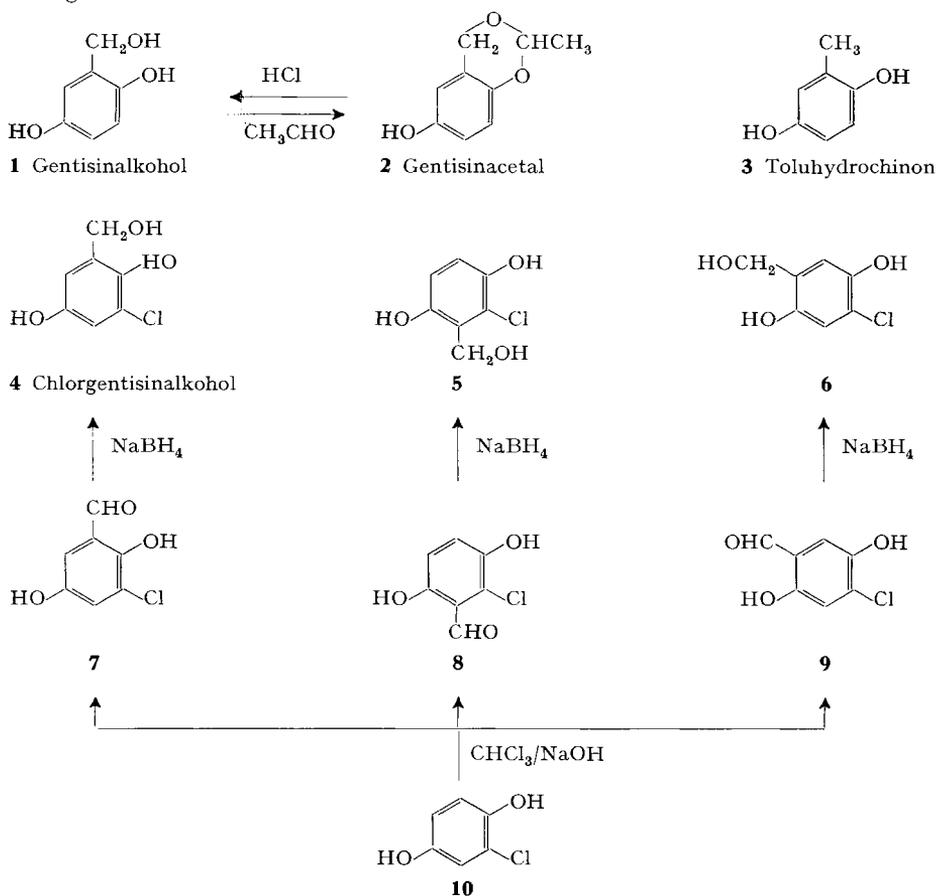
3.2. *Toluhydrochinon*, farblose, bei längerem Stehen am Licht schwarz-violett werdende Nadeln vom Smp. 119–121°, deren Elementaranalysen und Massenspektrum (Molekel-Ion bei *m/e* 124) auf die Formel C₇H₈O₂ passten. Die Identifizierung des isolierten Produkts und dessen Di-O-benzoylderivats mit authentischen Präparaten erfolgte nach den üblichen Kriterien. Toluhydrochinon (3) ist schon als Stoffwechselprodukt von *Penicillium patulum* gefunden worden [8].

3.3. *Gentisinacetal*. Das aus Dichlormethan-Cyclohexan in farblosen, zuweilen schwach rötlichen Nadeln vom Smp. 103–105° erhaltene Produkt zeigte von allen

1) Wir danken Herrn Dr. E. Härrvi, SANDOZ AG, Basel, für die Überlassung von Agarkulturen der untersuchten Stämme.

2) Für Einzelheiten s. *Séquin-Frey* [6].

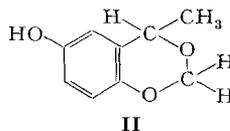
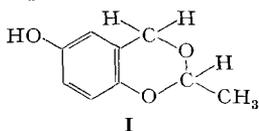
isolierten Stoffen die geringste Polarität. Die Blaufärbung mit FeCl_3 -Lösung deutete auf eine phenolische HO-Gruppe. Die Elementaranalyse und das Molekulargewicht (im Massenspektrum Molekel-Ion bei m/e 166) waren mit der Formel $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ im Einklang.



Das IR.-Spektrum zeigte eine breite Hydroxylbande bei $3500\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$. Die Absorptionen bei 2990 , 2910 und 2850 cm^{-1} stammen von Methylene- bzw. Methylgruppen. Letztere wurden durch die Bande bei 1370 cm^{-1} (symmetrische C–H-Beugung) bestätigt. Die Banden bei 1610 , 1585 und 1490 cm^{-1} sowie bei $900\text{--}800\text{ cm}^{-1}$ wiesen auf einen aromatischen Ring mit 1,2,4-Substitution hin. Die starken Absorptionen bei 1315 , 1105 , 1100 und 1080 cm^{-1} deuteten auf eine Acetalstruktur. Die Schwingungen bei 1280 , 1210 und 1030 cm^{-1} sprachen für einen Aryläther.

Das 60-MHz-NMR.-Spektrum in CDCl_3 zeigte bei $\delta = 1,52\text{ ppm}$ ein Dublett ($J = 5\text{ Hz}$), das drei Protonen entsprach. Mit der gleichen Kopplungskonstanten erschien bei $\delta \sim 5,1\text{ ppm}$ ein Proton als Quartett. Ein Singulett bei $\delta = 4,95\text{ ppm}$ (1 Proton) verschwand beim Deuterieren. Mit diesen Daten waren eine Hydroxylgruppe und das Strukturelement $>\text{CHCH}_3$ gesichert. Drei aromatische Protonen

erschienen bei $\delta = 6,42$ und $6,65$ ppm. Nach diesen Daten kamen die Strukturformeln I und II in Frage:



Die beiden geminalen Methylenprotonen traten als *AB*-System mit den zentralen Signalen bei $\delta = 4,80$ und $4,85$ ppm auf (wahre chemische Verschiebungen bei $\delta = 4,74$ und $4,91$ ppm). Das Intensitätsverhältnis der inneren zu den äusseren Signalen betrug 11:1. Die relativ grosse Kopplungskonstante von 15 Hz setzt sich aus folgenden Werten zusammen: Die Kopplungskonstante für geminale Methylenprotonen neben Sauerstoff in cyclischen Sechsring-Äthern beträgt (-10) bis (-14) Hz (vgl. [9]). Für Methylenprotonen in Nachbarschaft zu einem π -System kommt bei einem Winkel von ca. 45° zwischen den Protonen und dem π -Orbital ein zusätzliches Inkrement von ($-4,5$) Hz dazu. Die beobachtete Kopplungskonstante von 15 Hz spricht also deutlich für Struktur I.

Im Massenspektrum erschien das Molekel-Ion (m/e 166) mit einer relativen Intensität von 21,4%. Abspaltung von Acetaldehyd ergibt ein Ion bei m/e 122 (Basis-Signal). Dieser Zerfall wird durch das Übergangssignal bei m/e 89,7 bestätigt. Durch zweimalige Abspaltung von CO entstehen Signale bei m/e 94 (relative Intensität: 54,3%, m^*/e 72,4) und bei m/e 66 (relative Intensität: 13,6%, m^*/e 46,5). Durch Abspaltung von HCO aus dem Molekel-Ion bildet sich das Signal bei m/e 137 (relative Intensität: 1,0%).

Auch diese Ergebnisse sprachen für die Strukturformel I. Damit im Einklang ist das Resultat der hydrolytischen Spaltung des Metaboliten mit Säure. Das nach kurzem Erwärmen mit verdünnter Salzsäure erhaltene Rohprodukt zeigte im Dünnschichtchromatogramm einen Fleck, der Gentsinalkohol (**1**) entsprach. Wurden die Reaktionsprodukte direkt in eine Dimedonlösung destilliert, so war in deren Dünnschichtchromatogramm Acetaldimedon nachweisbar. Dieses wurde durch nochmaliges kurzes Erwärmen mit verdünnter Salzsäure in Acetaldimedonanhydrid übergeführt, welches massenspektrometrisch und dünnschichtchromatographisch identifiziert wurde.

Die Resynthese des Gentsinacetals (**2**) gelang durch Umsetzung von Gentsinalkohol (**1**) mit Acetaldehyd in Gegenwart von konz. H_2SO_4 . Das synthetische Produkt war mit dem natürlichen identisch. Damit ist die Struktur des neuen Metaboliten bewiesen. Obwohl Gentsinacetal³⁾ ein chirales C-Atom besitzt, wies das aus dem Pilz auch unter besonders schonenden Bedingungen isolierte Präparat keine optische Drehung auf.

3.4. *Chlorgentsinalkohol* kristallisierte aus Äther-Cyclohexan in schwach rötlichen Nadeln vom Smp. $140-141,5^\circ$, die sich bei starker Lichteinwirkung grau-schwarz färbten. Auf das Vorliegen eines Phenols deutete die Blaufärbung mit alkoholischer $FeCl_3$ -Lösung. Das Massenspektrum zeigte neben dem Molekel-Ion bei m/e 174 ein

³⁾ Bisher sind nur sehr wenige mikrobielle Stoffwechselprodukte mit einer Acetalgruppierung bekannt geworden. Erwähnt seien das aus einer Hefe isolierte 2-(6-Hydroxy-2-methoxy-3,4-methylen-dioxyphenyl)-benzofuran [10], Streptolydigin [11] und Roridin H [12].

Isotopensignal bei m/e 176 ($M^+ + 2$), dessen Intensität ca. ein Drittel des M^+ -Signals betrug. Dieser Befund, die positive *Beilstein*-Probe und die Elementaranalyse führten zur Formel $C_7H_7ClO_3$.

Im IR.-Spektrum erschienen Banden bei 3600–3200 und 3200–2980 cm^{-1} (Hydroxylgruppen). Absorptionen bei 2940 und 1450 cm^{-1} sprachen für eine Methylengruppe, diejenigen bei 1600 und 1480, sowie die Bandengruppe zwischen 900 und 800 cm^{-1} für ein Benzolderivat. Eine sehr starke Absorption bei 790 cm^{-1} ist dem Chlor zuzuordnen.

Das 60-MHz-NMR.-Spektrum in $(CD_3)_2CO$ wies bei $\delta = 4,55$ – $4,78$ ppm ein unten verbreitertes Singulett auf, welches drei Protonen entsprach. Nach Deuterieren entstand ein scharfes Singulett bei $\delta = 4,70$ ppm (2H). Ein Singulett bei $\delta = 6,78$ ppm entsprach zwei aromatischen Protonen. Zwei weitere Signale erschienen bei $\delta = 7,83$ und $8,12$ ppm und verschwanden nach dem Deuterieren. Wurde das gleiche Spektrum in $(CD_3)_2SO$ aufgenommen, so traten die aromatischen Protonen als *AB*-System mit den Zentren bei $\delta = 6,67$ und $6,80$ ppm auf. Die Kopplungskonstante von 3 Hz sprach für die *meta*-Stellung der Protonen. Das Signal bei $\delta = 4,52$ ppm wurde einer Methylengruppe zugeordnet. Die drei austauschbaren Protonen (Hydroxylgruppen) erschienen verbreitert bei $\delta \sim 3,60, 8,32$ und $9,17$ ppm.

Es lag nahe, auch für diesen Metaboliten eine mit Gentisinalkohol (**1**) verwandte Struktur anzunehmen. Nach den obigen Daten ist die Strukturformel **4** sehr wahrscheinlich. Mit ihr im Einklang ist das Massenspektrum, in welchem das Molekel-Ion (m/e **174**/176) mit einer relativen Intensität von 22,3% auftritt. Durch dreimalige Abspaltung eines Wasserstoffradikals entstehen die Signale bei m/e **173**/175 (rel. Intensität: 0,83%), m/e **172**/174 (rel. Intensität: 0,84%) und m/e **171**/173 (rel. Intensität: 1,7%). Abspaltung von H_2O ergibt das Basis-Signal bei m/e **156**/158 (m^*/e 139,9). Das letztere Fragment spaltet zweimal CO ab und bildet die Signale bei m/e **128**/130 (rel. Intensität: 38,8%, m^*/e 78,5) und bei m/e **100**/102 (rel. Intensität: 6,6%). Das Signal bei m/e 65 (rel. Intensität: 28,1%, m^*/e 42,3) entsteht durch Abspaltung eines Chlorradikals.

Da die physikalischen Daten keine Entscheidung über die Stellung der Substituenten in der postulierten Struktur des Metaboliten erlauben, haben wir diese Stellung durch direkten Vergleich mit den entsprechenden isomeren Chlorderivaten des Gentisinalkohols festgelegt. Im folgenden wird die Synthese dieser drei noch unbekannt Verbindungen beschrieben.

Chlorhydrochinon (**10**) wurde nach *Reimer-Tiemann* mit Chloroform und NaOH im N_2 -Strom und unter Lichtausschluss umgesetzt⁴). Durch Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel wurden die drei isomeren Aldehyde **7**, **8** und **9** in einer Gesamtausbeute von 5% gewonnen und zwar – nach fallenden Ausbeuten angeführt – 2,5% 2,5-Dihydroxy-6-chlor-benzaldehyd (**8**), 1,4% 2,5-Dihydroxy-4-chlor-benzaldehyd (**9**) und 0,8% 2,5-Dihydroxy-3-chlor-benzaldehyd (**7**). Die Massenspektren der drei Aldehyde enthielten jeweils das Molekel-Ion m/e 172 und ein auf Chlor hinweisendes Isotopensignal bei m/e 174. Die Stellung der Aldehydgruppe ergab sich wie folgt eindeutig aus den NMR.-Spektren in $(CD_3)_2CO$.

⁴) Die Umsetzungen von Chlorhydrochinon (**10**) nach *Gattermann-Adams* mit $Zn(CN)_2$ und HCl, bzw. $Zn(CN)_2$, $AlCl_3$ und HCl und nach *Vilsmeier* mit N-Methylformamid und $POCl_3$ verliefen negativ.

Die beiden aromatischen Protonen des Aldehyds **8** traten als *AB*-System bei $\delta = 6,80$ bzw. $7,25$ ppm mit einer Kopplungskonstanten von 9 Hz auf, was für die *ortho*-Stellung der Protonen spricht (Kopplungskonstanten für *ortho*-Protonen: 6–10 Hz, vgl. [9]). Die Signale bei $\delta = 8,80$ und $11,42$ ppm verschwanden beim Deutieren, entsprachen also den beiden Hydroxylgruppen. Das Proton der Aldehyd-Gruppe wurde bei $\delta = 10,38$ ppm gefunden; das Erscheinen bei so tiefem Feld dürfte durch die zusätzliche Nachbarschaft von Chlor bedingt sein.

Im NMR.-Spektrum des Aldehyds **9** erschienen die aromatischen Protonen als zwei scharfe Singulette bei $\delta = 6,99$ und $7,33$ ppm, was auf die *para*-Stellung der Protonen deutet. Das Aldehyd-Proton befand sich bei $\delta = 9,92$ ppm. Das eine Hydroxyl-Proton wurde bei $\delta = 3,00$ ppm gefunden, das andere stark verbreitert bei $\delta \sim 8,2$ bis $9,7$ ppm.

Die aromatischen Protonen des Aldehyds **7** traten als Singulett bei $\delta = 7,18$ ppm auf, die beiden Hydroxyl-Protonen als stark verbreitertes Signal bei $\delta \sim 4,0$ – $6,0$ ppm. Das Aldehyd-Proton wurde bei $\delta = 9,92$ ppm gefunden. Aus dem Vergleich mit den NMR.-Spektren von **8** und **9** geht eindeutig hervor, dass die aromatischen Protonen des Isomeren **7** *meta*-ständig angeordnet sind.

In den Massenspektren der drei Aldehyde bildet das Molekel-Ion bei *m/e* 172/174 das Basis-Signal. Nach Abspaltung eines Wasserstoffradikals wird das Signal bei *m/e* 171/173 (rel. Intensität: 76,0%) gebildet. Nach Abgabe von CO entsteht das Signal bei *m/e* 143/145 (rel. Intensität: 4,0%, *m*/e* 119,6). Diese Zerfallssequenz ist charakteristisch für Aldehyde. Die weiteren Fragmentierungen sind ebenfalls im Einklang mit den Strukturen **7**, **8** und **9**.

Durch Reduktion mit NaBH_4 in Dioxan-Wasser-(4:1) lieferten die drei Aldehyde in je ca. 50-proz. Ausbeute die Chlorgentisinalkohole **4**, **5** und **6**. In ihren Massenspektren, die beinahe identisch waren, trat das Molekel-Ion bei *m/e* 174 auf, mit dem Isotopensignal bei *m/e* 176. In den IR.-Spektren (KBr) waren die Carbonylbanden verschwunden.

Im NMR.-Spektrum des 2,5-Dihydroxy-6-chlor-benzylalkohols (**5**) in $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ traten die Methylenprotonen als Singulett bei $\delta = 4,96$ ppm auf. Die beiden aromatischen Protonen erschienen als *AB*-System mit der Kopplungskonstanten 9 Hz bei $\delta = 6,64$ bzw. $6,82$ ppm. Die Hydroxylgruppen lagen bei $\delta \sim 3$ ppm, bzw. stark verbreitert bei $\delta = 7$ – 9 ppm.

Im 100-MHz-NMR.-Spektrum des 2,5-Dihydroxy-4-chlor-benzylalkohols (**6**) traten die Methylenprotonen bei $\delta = 4,63$ ppm auf, die aromatischen Protonen als zwei scharfe Singuletts bei $\delta = 6,79$ bzw. $6,98$ ppm. Die drei Hydroxylgruppen erschienen stark verbreitert bei $\delta \sim 2,6$ – $3,3$ ppm.

Der dritte isomere Alkohol (2,5-Dihydroxy-3-chlor-benzylalkohol, **4**) war nach Dünnschichtchromatogramm, Mischschmelzpunkt, Massen-, IR.- und NMR.-Spektrum identisch mit dem isolierten Metaboliten. Damit ist die Struktur **4** bewiesen.

4. Diskussion der Ergebnisse. – Mit der Isolierung des Chlorgentisinalkohols (**4**) ist ein weiteres mikrobielles Stoffwechselprodukt mit covalent gebundenem Chlor gefunden worden. Bekannte Vertreter sind z.B. Griseofulvin [13], Erdin und Geodin [14], Chloramphenicol [15], Aureomycin [16], Ascochlorin [17] und Cylindrochlorin [18]. Neben den halogenierten Metaboliten sind in den meisten Fällen auch die ent-

sprechenden halogenfreien Verbindungen isoliert worden. Der Mikroorganismus ist befähigt, ionogenes Chlor der Nährlösung in covalent gebundenes Chlor umzuwandeln. Dies dürfte auch für die Bildung des Chlorgentisinalkohols aus Gentisinalkohol zutreffen. Über den Mechanismus der biologischen Chlorierung des aromatischen Ringes ist nichts bekannt. Hingegen ergaben Studien über den Chlorierungsmechanismus von Caldariomycin (2,2-Dichlor-1,3-cyclopentandiol), dass zellfreie Extrakte aus *Caldariomyces fumago*, die eine Chlorperoxydase (ein Glykoprotein mit Fe^{3+} -Protoporphyrin als prosthetischer Gruppe) enthalten, unter Einwirkung von H_2O_2 *in vitro* 1,3-Cyclopentandion und 2-Chlor-1,3-cyclopentandion in 2,2-Dichlor-1,3-cyclopentandion, eine biogenetische Vorstufe von Caldariomycin, umwandeln kann [19]. Ähnlich dürfte die Bildung der kürzlich aus *Sporormia affinis* isolierten fungitoxischen chlorierten Cyclopentenone [20] verlaufen.

Zum Schluss sei noch erwähnt, dass Chlorgentisinalkohol (4) eine mit der des Gentisinalkohols (1) vergleichbare antibakterielle Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* und *Streptomyces aronson* aufweist, während Gentisinacetal (2) lediglich gegen *Bacillus subtilis*, allerdings wesentlich schwächer, wirksam ist⁵⁾.

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

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Alle Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze etwa $\pm 2^\circ$.

Substanzproben zur Messung der IR-, UV-, NMR- und Massenspektren wurden mindestens 2 Std. bei 0,02 Torr und, wenn nicht anders angegeben, bei 60° getrocknet. Substanzproben für die Elementaranalyse wurden bei 0,02 Torr bei angegebener Zeit und Temp. getrocknet. Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Labor des Instituts (Leitung E. Thommen).

Zur Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode dienten «Kieselgel 0,05–0,20 mm für die Chromatographie» der Firma E. Merck AG, Darmstadt, und neutrales Al_2O_3 der Aktivitätsstufe I der Firma M. Woelm, Eschwege, und für die präparative Dünnschichtchromatographie «Kieselgel PF 254 für die präparative Schichtchromatographie» von Merck. Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurde «Kieselgel G für die Dünnschichtchromatographie» von Merck verwendet, unter Zusatz von Zinksilicat als Fluoreszenzindikator.

Als Fließmittel dienten vorwiegend Gemische von Methylenchlorid mit 1–15% Methanol. Die Flecke wurden in einer Kammer mit Jod-Dämpfen oder durch Besprühung mit FeCl_3 -Lösung (100 mg FeCl_3 in 1 ml Eisessig gelöst, dann mit konz. H_2SO_4 auf 100 ml aufgefüllt) sichtbar gemacht.

Die 60-MHz-NMR.-Spektren wurden mit einem Varian-A-60-Spektrometer im Spektrallabor des Instituts (K. Aegerter) gemessen. Die 100-MHz-NMR.-Spektren wurden im Institut für Physikalische Chemie auf einem Varian-HA-100 D-Spektrometer (H. Huber) aufgenommen. Die IR.-Spektren wurden mit einem Beckman-IR-8-Spektrophotometer gemessen. Zur Aufnahme der UV.-Spektren diente ein Beckman-D. K. 2-Spektrophotometer. Die Massenspektren verdanken wir Herrn Dr. W. Vetter, Fa. F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel. Sie wurden auf einem MS-9 Gerät der AEI vermessen.

2. Züchtung der *Phoma spec.* Stamm S 729 und Isolierung der Metabolite. – Der *Phoma*-Stamm S 729 wurde zunächst von der Schrägagarkultur auf demselben Medium (20 g Malzextrakt, 4 g Hefeextrakt und 20 g Fadenagar pro Liter) entweder in Röhren oder in 100-ml-Erlenmeyer-Kolben überimpft. Nach 8 Tagen Wachstum bei 27° wurden die Kulturen mit je 8 ml einer 0,01-proz. sterilen Natriumlaurylsulfonat-Lösung aufgeschwemmt und mit 50 ml sterilem, entmineralisiertem Wasser verdünnt.

⁵⁾ Wir danken Herrn Dr. H. Kobel, SANDOZ AG, Basel, für die biologischen Prüfungen.

5 Liter Nährlösung (2 g KH_2PO_4 p.a., 2 g $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ p.a., 2 g Malzextrakt, 2 g Hefeextrakt, 2 g Pepton, 20 g Glucose auf 1 Liter entmineralisiertes Wasser), verteilt auf 50 *Erlenmeyer*-Kolben à 500 ml, wurden im Autoklaven sterilisiert und nach Abkühlen mit je 1 ml Sporensuspension angeimpft. Die Kulturen wurden neun Tage als Standkulturen bei 27° inkubiert.

Zur Extraktion wurde die Kulturbrühe vom Mycel abfiltriert und das Mycel noch dreimal mit je 750 ml Wasser gewaschen. Das Kulturfiltrat wurde viermal mit je 4 l Essigester ausgerührt und der Essigester dreimal mit je 750 ml Waschwasser des Mycels gewaschen. Der Extrakt wurde filtriert, im Vakuum eingeeengt, über Na_2SO_4 getrocknet und nochmals filtriert. Nach schonendem Abdampfen des Essigesters im Vakuum resultierten 6,1 g dunkelbrauner öligcr Rohextrakt.

1,03 g Rohextrakt wurden in Methanol gelöst, mit wenig Kieselgel versetzt, im Vakuum vollständig vom Lösungsmittel befreit, auf 50 g Kieselgel aufgetragen und mit Methylenchlorid mit steigenden Mengen Methanol (Fraktionen à 100 ml) eluiert.

Die Fraktionen 4-5 (cluiert mit Methylenchlorid-Methanol-(98:2)) ergaben 85 mg hellbraune Nadeln. Nach Umkristallisieren aus Chloroform-Äther und Sublimation bei 70°/0,01 Torr resultierten 70 mg *Toluhydrochinon* (3) in farblosen Nadeln vom Smp. 119-121°.

Aus den Fraktionen 8-11 (cluiert mit Methylenchlorid-Methanol-(96:4)) wurden 426 mg braune Kristalle erhalten. Nochmaliges Chromatographieren an der 100-fachen Menge Kieselgel und Umkristallisieren aus Äther-Petroläther ergaben 229 mg reinen *Gentisinalkohol* (1) vom Smp. 100,5-101°.

Ein weiterer Ansatz ergab aus 20 l Kulturfiltrat 28 g Rohextrakt. Dieser wurde an 1 kg Kieselgel, analog zum obigen Versuch, chromatographiert. Als Lösungsmittel dienten für die Fraktionen 11-30 ein Gemisch von Methylenchlorid-Methanol-(96:4) und für die späteren Fraktionen Methylenchlorid-Methanol-(95:5).

Die Fraktionen 12-15 ergaben 3,9 g Öl, welches nach einigen Tagen Ansätze zur Kristallisation zeigte. Nach zwei weiteren Chromatographien je an der 50-fachen Menge Kieselgel und nach Umkristallisieren aus Cyclohexan-Methylenchlorid ergab dieses Rohprodukt 350 mg kristallines *Gentisinacetal* (2) vom Smp. 103-105°.

Die Fraktionen 16-19 enthielten vorwiegend *Toluhydrochinon* (3).

Aus den Fraktionen 22-30 fielen noch 1,7 g dunkelbraunes Öl an, das vereinzelte Kristalle enthielt. Nochmaliges Chromatographieren an 200 g Kieselgel und Umkristallisieren aus Benzol-Äther ergab 553 mg kristallines *Chlorgentisinalkohol* (4) vom Smp. 140-141,5°.

Die Fraktionen 32-44 enthielten zur Hauptsache *Gentisinalkohol* (1).

Durchschnittliche Ausbeuten an reinen Metaboliten s. S. 852.

3. Bestimmung der Bildungsgeschwindigkeit der Metabolite. - Von einem Kulturansatz von *Phoma* sp. Stamm S 729 wurden ab 42 Std. nach Animpfen der Nährlösung während 15 Tagen alle 24 Std. je 400 ml Kulturbrühe (der Inhalt von je 4 *Erlenmeyer*-Kolben), nach Abtrennung vom Mycel, dreimal mit je 400 ml Essigester ausgeschüttelt; die Essigesterphasen wurden zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Rohextrakte wurden im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Vom Rohextrakt wurde eine Verdünnungsreihe in Äthanol hergestellt. Definierte Extraktmengen wurden im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Methylenchlorid-Methanol-(96:4)) untersucht und mit Standardlösungen von *Gentisinacetal* (2) und *Chlorgentisinalkohol* (4) in Bezug auf die Anfärbeintensität in Jod-Dampf verglichen.

Je 5 mg von 2 und 4 wurden im Messkolben in 5 ml Äthanol gelöst, auf das 10fache verdünnt und von diesen Lösungen je 0,5 μl ($\approx 0,5 \gamma$ Substanz) auf Dünnschicht aufgetragen. Diese Substanzmenge ergibt einen Fleck, dessen Farbintensität nach Entwicklung mit J_2 -Dampf an der Sichtbarkeitsgrenze liegt. Auf diese Weise kann sehr exakt mit entsprechenden Verdünnungsreihen der zu untersuchenden Substanzen verglichen werden.

4. Charakterisierung der isolierten Stoffe. - 4.1. *Gentisinalkohol* (1). Aus Äther-Petroläther und Methylenchlorid helle, rötlich-braune Nadeln vom Smp. 100,5-101°. Mit alkoholischer FeCl_3 -Lösung färbt sich 1 blau. Die Färbung verschwindet rasch. Im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Chloroform-Methanol-(85:15)) gibt 1 nach Besprühen mit FeCl_3 -Reagens eine charakteristische Braunfärbung ($R_f = 0,4$). Nach Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm und IR.-Spektrum identisch mit authent. *Gentisinalkohol*.

Vom reinen Metaboliten und von der Vergleichssubstanz wurde je das *Tri-O-benzoylderivat* [21] hergestellt; je farblose Nadeln vom Smp. und Misch-Smp. 124,5–125°. Zur Analyse wurde 1,5 Std. bei 60° getrocknet.

$C_{28}H_{20}O_6$ (452,46) Ber. C 74,30 H 4,46 Gef. C 74,35 H 4,56%

4.2. *Toluhydrochinon* (3). Aus Äther-Pentan, Äther-Petroläther und Chloroform-Äther farblose Nadeln vom Smp. 119–121°, die sich nach längerem Stehen an Licht schwarz-violett verfärben; mit alkoholischer $FeCl_3$ -Lösung rasch verschwindende Rotfärbung. Zur Analyse 1 Std. bei 60° getrocknet.

$C_7H_8O_2$ (124,14) Ber. C 67,70 H 6,45 Gef. C 67,55 H 6,73%

Der Metabolit war nach Misch-Smp., IR-, UV- und NMR.-Spektrum mit authentischem Toluhydrochinon (durch Reduktion von Toluchinon mit SO_2 in H_2O gewonnen) identisch.

Vom Metaboliten und von der Vergleichssubstanz wurde durch Behandlung mit Benzoylchlorid in absolutem Pyridin [21] das *Dibenzoylderivat* hergestellt; je farblose Nadeln vom Smp. und Misch-Smp. 130–132°. Die Dünnschichtchromatogramme, das Massenspektrum und das IR.-Spektrum beider Präparate waren gleich.

4.3. *Gentisinacetal* (2). – 4.3.1. *Charakterisierung*: Aus Methylenchlorid-Cyclohexan farblose, zuweilen schwach rötliche Nadeln vom Smp. 103–105° (ab 95° Sublimation); mit alkoholischer $FeCl_3$ -Lösung Blaufärbung. Massenspektrum: Molekel-Ion bei *m/e* 166. IR.-Spektrum (KBr) u. a. Banden bei 3500–3200 (OH); 2990, 2910, 2850 (CH_2 bzw. CH_3); 1610, 1585, 1490 (arom. C–C-Streckschwingung); 1370 (CH_2); 1315, 1105, 1100, 1080 (Acetal); 1210, 1280 (Aryläther); 900, 840 und 790 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) vgl. theoret. Teil. Zur Analyse wurde 6 Std. bei 45° und 15 Torr getrocknet.

$C_9H_{10}O_3$ (166,18) Ber. C 65,51 H 6,03 Gef. C 65,54 H 6,17%

4.3.2. *Hydrolytische Spaltung*. – 1. *Versuch*: Nachweis des Gentisinalkohols. Eine Lösung von 5 mg 2 in wenig Dioxan wurde mit 1 ml 2N HCl unter leichtem Schütteln eine halbe Min. im heissen Wasserbad (ca. 70°) erwärmt.

Das Dünnschichtchromatogramm des Reaktionsproduktes (Fließmittel: Methylenchlorid-Methanol-(9:1)) zeigte nach Besprühen mit $FeCl_3$ -Reagens einen Fleck, der nach Farbe und Rf-Wert mit Gentisinalkohol (1) identisch war.

2. *Versuch*: Nachweis des Acetaldehyds. Eine Lösung von 25 mg 2 in wenig Dioxan wurde mit 2 ml 2N HCl 45 Min. im Ölbad auf 140° erhitzt. Die Dämpfe wurden in eine Vorlage von ca. 5 ml Dimedon-Lösung (540 mg Dimedon in 10 ml Äthanol und 15 ml Wasser) destilliert. Nach 2 Std. Stehen wurde die schwach getrübbte Lösung 2 Min. auf dem Wasserbad (ca. 70°) erwärmt, mit H_2O verdünnt und zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Nach Eindampfen des Äthers erhielt man ein gelbes Öl. Sein Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Methylenchlorid-Methanol-(995:5)) zeigte einen Fleck, der wie Acetaldimedon lief. Das erhaltene Produkt wurde in 2 ml Äthanol gelöst, mit 4 Tropfen konz. HCl versetzt und 5 Min. auf dem Wasserbad (ca. 70°) erwärmt. Das Gemisch wurde danach mit Wasser verdünnt und zweimal mit Äther extrahiert. Nach Trocknen mit $CaCl_2$ und Eindampfen resultierten 4 mg gelbes Öl, welches nach zweimaliger präparativer Dünnschichtchromatographie Ansätze zur Kristallisation zeigte. Die Substanz liess sich nicht umkristallisieren. Ihr Dünnschichtchromatogramm (Methylenchlorid-Methanol-(995:5) bzw. Benzol-Äther-(7:3)) enthielt einen Fleck, der mit Acetaldimedonanhydrid identisch war. Das Massenspektrum mit dem Molekel-Ion bei *m/e* 288 war mit demjenigen von authentischem Acetaldimedonanhydrid identisch.

4.3.3. *Synthese von Gentisinacetal* (2). Eine Lösung von 108 mg Gentisinalkohol (1) in 10 ml frisch destilliertem Acetaldehyd wurde mit 2 Tropfen konz. H_2SO_4 versetzt, worauf Erwärmung und sofortige Gelbfärbung eintraten. Nach ca. einer Min. schied sich ein braunes Öl ab. Nach 3 Std. Stehen bei 0° wurde das Gemisch mit Wasser versetzt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt, der seinerseits dreimal mit 2N Sodalösung und wieder dreimal mit Wasser ausgeschüttelt wurde. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen erhielt man 250 mg gelbes Öl, das an 50 g Kieselgel mit Methylenchlorid-Methanol-(995:5) chromatographiert wurde. Die Fraktionen 10–12 ergaben farblose Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Cyclohexan bei 103–105° schmolzen und nach Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm, IR.- und NMR.-Spektrum mit Gentisinacetal (2) identisch waren.

Saure Hydrolyse des synthetischen Präparats und Überführen der gasförmigen Produkte in Dimedon-Lösung ergab Acetaldimedon (farblose Kristalle vom Smp. 174–178°, identifiziert durch Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm), das durch Kochen mit Säure in Acetaldimedon-anhydrid vom Smp. 136–138° umgewandelt wurde.

4.4. *Chlorgentisinalkohol* (4). Aus Äther-Benzol bzw. Äther-Cyclohexan schwach rötliche Nadeln vom Smp. 140–141,5°. Bei starker Lichteinwirkung verfärbten sich die Kristalle grau bis schwarz. Mit alkoholischer FeCl_3 -Lösung vorübergehende Blaufärbung; *Beilstein*-Test positiv. Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 174. Im IR.-Spektrum (KBr) u. a. Banden bei: 3600–2980 (OH); 1600, 1480 (arom. C–C-Streckschwingung); 1305, 1230, 1165, 1115, 1030, 980, 880, 860, 840 und 790 (Cl) cm^{-1} . NMR.-Spektren vgl. theoret. Teil. Zur Analyse wurde 3 Std. bei 25° und 0,01 Torr getrocknet.

$\text{C}_7\text{H}_7\text{ClO}_3$ (174,59) Ber. C 48,15 H 4,04 Gef. C 48,13 H 4,11%

5. *Synthese der drei Chlorgentisinalkohole 4, 5 und 6.* – 5.1. *2,5-Dihydroxy-3-chlor-benzaldehyd* (7), *2,5-Dihydroxy-6-chlor-benzaldehyd* (8), *2,5-Dihydroxy-4-chlor-benzaldehyd* (9) aus *Chlorhydrochinon* (10). In einem 250-ml-Sulfierkolben mit mechanischem Rührer und Intensivkühler wurden 25 g NaOH (0,625 Mol) in 25 ml ausgekochtem destilliertem Wasser gelöst und mit N_2 gesättigt (Trocknung des Stickstoffes mit konz. H_2SO_4 , O_2 -Entfernung mit einer Lösung von 7,5 g Pyrogallol in 22,5 ml ausgekochtem Wasser, vermischt mit 180 g KOH in 120 ml ausgekochtem Wasser), worauf unter stetem Rühren und im N_2 -Strom eine Lösung von 10 g Chlorhydrochinon (*Fuka, puriss.*) (0,106 Mol) in 10 ml ausgekochtem Wasser zugegeben wurde. Nach Kühlung des Gemisches im Eisbad wurde portionenweise mit 30 ml (22,5 g) Chloroform (0,182 Mol) versetzt (schwache Erwärmung). Danach wurde das Gemisch auf Siedetemperatur gebracht und unter stetem Rühren und Durchleiten von N_2 8,5 Std. gekocht. In Abständen von 2 Std. wurden je ca. 30 ml Chloroform zugegeben. Die ganze Reaktion erfolgte unter Lichtausschluss.

Anschliessend wurde das dunkelbraune Produkt mit ca. 100 ml 4N H_2SO_4 auf pH 5 gestellt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (18 g dunkelbraunes Öl) wurde an 500 g Kieselgel (Lösungsmittel: Methylenchlorid) chromatographiert.

Aus den Fraktionen 7–11 wurden nach zweimaliger präparativer Dünnschichtchromatographie (Fließmittel: Methylenchlorid-Methanol-(93:7)) und nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid 250 mg *2,5-Dihydroxy-6-chlor-benzaldehyd* (8) in orange-gelben Nadeln vom Smp. 144–147° gewonnen. Im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Methylenchlorid-Methanol-(96:4)) färbte sich der Substanzfleck braunrot nach Entwicklung mit Jod. Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 172. Im IR.-Spektrum (KBr) u. a. Banden bei: 3500–3000 (OH); 1635 (CO); 1585, 1460, 1350, 1290, 1240, 1175, 1155, 886, 830 und 788 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) vgl. theoret. Teil.

Die Fraktionen 12–16 ergaben nach analoger Aufarbeitung 138 mg *2,5-Dihydroxy-4-chlor-benzaldehyd* (9), der aus Methylenchlorid hellgelbe Oktaeder vom Smp. 172–174° lieferte. Im Dünnschichtchromatogramm wurde der Substanzfleck bei Entwicklung mit Jod graubraun angefärbt. Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 172. Im IR.-Spektrum (KBr) u. a. Banden bei: 3500–2900 (OH); 1645 (CO); 1585, 1555, 1480, 1450, 1355, 1285, 1240, 1190, 1150, 1018, 930, 885, 870, 820 und 795 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) vgl. theoret. Teil.

Die Fraktionen 22–38 lieferten nach Reinigung wie oben beschrieben und Kristallisation aus Methylenchlorid 85 mg hellgelben *2,5-Dihydroxy-3-chlor-benzaldehyd* (7) vom Smp. 120–129°. Wie aus Dünnschichtchromatogramm und Spektren ersichtlich wurde, waren die Kristalle noch stark mit 1-Chlor-2-hydroxy-benzaldehyd verunreinigt. Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 172 (neben m/e 156 als Molekel-Ion von 1-Chlor-2-hydroxy-benzaldehyd). Im IR.-Spektrum (KBr) u. a. Banden bei: 3500–2900, 1655 (CO); 1600, 1570, 1445, 1360, 1280, 1230, 1130, 1040, 985, 920, 870, 860 und 810 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) vgl. theoret. Teil.

Neben den Aldehyden wurde viel Chlorhydrochinon zurückgewonnen. Die Ausbeute, berechnet auf die Gesamtmenge der drei isomeren Aldehyde (ca. 440 mg, wenn für die Ausbeute an reinem 7 50 mg eingesetzt werden, betrug ungefähr 5% der Theorie.

Würde die Synthese ohne Sauerstoffausschluss und mit einer Reaktionszeit von nur 1 Std. durchgeführt, so konnte kein Aldehyd gewonnen werden.

5.2. *Chlorgentisinalkohol* (*2,5-Dihydroxy-3-chlor-benzylalkohol*) (4), *2,5-Dihydroxy-6-chlor-benzylalkohol* (5) und *2,5-Dihydroxy-4-chlor-benzylalkohol* (6) aus den Aldehyden 7, 8 und 9. Je 20 mg

(0,116 mMol) der Aldehyde **7**, **8** und **9** wurden in 5 ml Dioxan-Wasser-(4:1) gelöst und mit ca. 50 mg (1,32 mMol) NaBH₄ versetzt, wobei sich die anfänglich gelbe Lösung entfärbte. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemp. wurde das Gemisch mit 4 N H₂SO₄ kongosauer gestellt, mit Wasser verdünnt und nochmals 1 Std. stehengelassen. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Äther, Waschen des Extrakts mit Wasser, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen resultierten je 15 mg braunes Rohprodukt. Nach zweimaliger präparativer Dünnschichtchromatographie (Fließmittel: Methylenchlorid-Methanol-(9:1)) wurde das Produkt aus Chloroform bzw. Benzol umkristallisiert. Es wurden je ca. 11 mg helle, rötlichbraune Nadein mit folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten:

1. *2,5-Dihydroxy-3-chlor-benzylalkohol (4)*: Smp. 141–142°. Nach Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm, IR-, NMR- und Massenspektrum mit dem isolierten Chlorgentisinalkohol identisch.

2. *2,5-Dihydroxy-6-chlor-benzylalkohol (5)*: Smp. 128–129°; Massenspektrum: Molekel-Ion bei *m/e* 174. Im IR.-Spektrum (KBr) u. a. Banden bei: 3500, 3380, 3000, 2910, 2860, 1610, 1500, 1445, 1340, 1290, 1265, 1195, 1130, 1010, 980, 970, 845, 820 und 765 cm⁻¹. NMR.-Spektrum ((CD₃)₂CO) vgl. theoret. Teil.

3. *2,5-Dihydroxy-4-chlor-benzylalkohol (6)*: Smp. 135°; Massenspektrum: Molekel-Ion bei *m/e* 174. Im IR.-Spektrum (KBr) u. a. Banden bei: 3600–3000, 2960, 2910, 1620, 1600, 1500, 1425, 1320, 1230, 1190, 1020, 960, 870, 845, 820 und 750 cm⁻¹. NMR.-Spektrum ((CD₃)₂CO) vgl. theoret. Teil.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *F. Koegl & J. Sparenburg*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 59, 1180 (1940); *F. Koegl & F. W. Quackenbush*, *ibid.* 63, 251 (1944); *F. Koegl, G. C. Wessem & O. J. Elsbach*, *ibid.* 64, 23 (1945); *A. J. Birch, D. N. Butler & R. W. Richards*, Tetrahedron Letters 1964, 1853.
- [2] *D. E. Wright & K. Schofield*, Nature 188, 233 (1960).
- [3] *A. Closse, R. Mauli & H. P. Sigg*, Helv. 49, 204 (1966).
- [4] *M. Binder*, Dissertation Universität Basel, 1969.
- [5] *W. Rothweiler & Ch. Tamm*, Experientia 22, 750 (1966); Helv. 53, 696 (1970).
- [6] *M. Séguin-Frey*, Dissertation Universität Basel, 1970.
- [7] *J. H. Birkinshaw, A. Bracken & H. Raistrick*, Biochem. J. 37, 726 (1943).
- [8] *A. I. Scott & M. Yalpani*, Chem. Commun. 1967, 945.
- [9] *D. H. Williams & I. Fleming*, «Spectroscopic Methods in Organic Chemistry», McGraw-Hill Publishing Company Ltd., London, New York, Toronto, Sydney 1966.
- [10] *M. A. P. Meisinger, F. A. Kuehl, Jr., E. L. Rickes, Norman G. Brink et al.*, J. Amer. chem. Soc. 81, 4979 (1959).
- [11] *T. E. Eble, C. M. Large, W. H. DeVries, G. F. Crum & J. W. Shell*, Antibiot. Ann., 893 (1955–1956); *K. L. Rinehardt, Jr., J. R. Beck, W. W. Epstein & L. D. Spicer*, J. Amer. chem. Soc. 85, 4035 (1963).
- [12] *P. Traxler & Ch. Tamm*, Helv. 53, 1846 (1970).
- [13] *J. F. Grove, J. MacMillan, T. P. C. Mulholland & M. A. R. Thorold*, J. chem. Soc. 1952, 3949, 3977.
- [14] *C. T. Calam, P. W. Clutterbuck, A. E. Oxford & H. Raistrick*, Biochem. J. 41, 458 (1947).
- [15] *Th. E. Woodward & Ch. Wissemann*, Med. Encyclop. Inc., New York 1957.
- [16] *R. W. Broschard, A. C. Dornbush, S. Gordon, B. L. Hutchings et al.*, Science 109, 199 (1949).
- [17] *G. Tamura, S. Suzuki, A. Takatsuki, K. Ando & K. Arima*, J. Antibiotics (Jap.) 21, 539 (1968); *Y. Nawata, K. Ando, G. Tamura, K. Arima & Y. Iitaka*, *ibid.* 22, 511 (1969).
- [18] *A. Kato, K. Ando, G. Tamura & K. Arima*, J. Antibiotics (Jap.) 23, 168 (1970).
- [19] *J. R. Beckwith & L. P. Hager*, J. biol. Chemistry 238, 3091 (1963).
- [20] *W. J. McGahren, J. H. van den Hende & L. A. Mitcher*, J. Amer. chem. Soc. 91, 157 (1969).
- [21] *A. Brack*, Helv. 30, 1 (1947).