

–9,7° ($c = 1$, Methanol). NMR. in Dimethylsulfoxid: δ (ppm) = 1,28 (CH₃); 3,01/3,13 (CH₂); 3,94/4,08/4,20/4,33 (CH); 7,09/7,22 (NH).

C₁₄H₁₄F₃NO₄ (355,260) Ber. C 47,33 H 3,97 N 3,94% Gef. C 47,34 H 4,23 N 3,81%

Finanzielle Unterstützung verdanken wir dem *Schweiz. Nationalfonds*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Schwyzer & P. W. Schiller, *Helv. 54*, 897 (1971).
 [2] R. Schwyzer & U. Ludescher, *Biochemistry* **7**, 2514 (1968).
 [3] R. Filler & W. Gustowski, *Nature* **205**, 1105 (1965); R. Filler, N. Ayyangar, W. Gustowski & H. Kang, *J. org. Chemistry* [3] **34**, 534 (1969).
 [4] S. Birnbaum, L. Lewintow, R. Kingsley & J. P. Greenstein, *J. biol. Chemistry* **194**, 455 (1952).
 [5] F. Weygand & R. Geiger, *Chem. Ber.* **89**, 647 (1956).
 [6] W. Fones & M. Lee, *J. biol. Chemistry* **201**, 847 (1953).
 [7] W. Sheppard, *J. Amer. chem. Soc.* [18] **92**, 5419 (1970).
 [8] W. König & R. Geiger, *Chem. Ber.* **103**, 788 (1970).
 [9] E. Schnabel, *Liebigs Ann. Chem.* **702**, 188 (1967).

225. 2 β , 13-Oxido-apotrichothecane: Synthese, chemische und physikalische Eigenschaften

Verrucarine und Roridine, 23. Mitteilung [1]

von R. Schumacher, J. Gutzwiller und Ch. Tamm

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

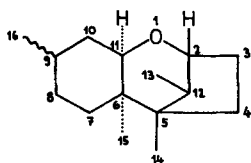
(13. VIII. 71)

Summary. Starting from the 12,13-epoxy-trichothecanes roridin C (trichodermol) (**1**), verrucarol (**15**) and trichothecolone (**25**), the isomeric 2 β , 13-epoxy-apotrichothecanes **9**, **20** and **33** have been synthesized. In these compounds the oxetane group proved to be unexpectedly stable to mineral acids and complex metal hydrides, probably due to its fusion to a cyclopentane ring. The IR. and NMR. spectra of the oxetanes are discussed.

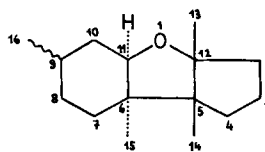
1. Einleitung. – Während der letzten zehn Jahre sind aus Kulturen verschiedenster Mikroorganismen als Stoffwechselprodukte zahlreiche Ester von Sesquiterpenalkoholen isoliert worden, denen das tricyclische Grundgerüst des Trichothecans gemeinsam ist [2]. Zu dieser Klasse von Naturstoffen, die sich durch antibiotische, antifungische und zum Teil durch cytostatische Aktivität auszeichnen, gehören Trichothecin [3], Crotochin [4], Roridin C (Trichodermol), sowie der Antibiotica-Komplex der Roridine und Verrucarine [5], Trichodermin [6], Diacetoxy-scirpenol (B-24-Toxin) [7], T-2-Toxin [8], 3 α , 7 α -Dihydroxy-4 β , 15-diacetoxy-12, 13-epoxy-9-trichothecen-8-on [9], 3 α , 4 β , 15-Triacetoxy-7 α -hydroxy-12, 13-epoxy-9-trichothecen-8-on [10], Diacetyl-verrucarol [11], Nivalenol und Fusarenol [12], 3 α -Hydroxy-4 β , 7 α , 15-triacetoxy-12, 13-epoxy-9-trichothecen-8-on [13], sowie 3 α , 7 α -Dihydroxy-4 β , 8 α , 15-triacetoxy-12, 13-epoxy-9-trichothecen [14].

Die Sesquiterpenalkohole werden durch basische Hydrolyse der Metabolite gewonnen, wobei keine Sekundärreaktionen eintreten. Alle Vertreter dieser Stoffklasse besitzen eine terminale 12, 13-Epoxygruppe [15]. Diese lässt sich durch LiAlH₄ selekt-

tiv öffnen. Ihre Spaltung durch Mineralsäuren hingegen ist mit einer gleichzeitigen Umlagerung des Trichothecangerüsts in das Skelett des Apotrichothecans verbunden [16]¹⁾. Da diese Umlagerung zu Beginn der Untersuchungen über die Konstitution

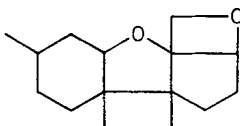


Trichothecan



Apotrichothecan

der Sesquiterpenalkohole nicht erkannt worden war, wurden für sie zunächst Strukturen mit einem Oxetanring vorgeschlagen, der seinerseits an einen Cyclopentanring annelliert war [18] [19].



Es ist bemerkenswert, dass das Grundgerüst in diesen Strukturvorschlägen mit dem des Apotrichothecans identisch ist! Der Mangel an Kenntnissen über die chemische Reaktivität und die spektralen Eigenschaften von derartigen annellierten Viereräthern dürfte damals wesentlich zur Aufstellung der falschen Strukturformeln beigetragen haben. Wir haben deshalb, ausgehend von Roridin C (Trichodermol), Verrucarol und Trichothecolon, Oxetane von diesem Typ synthetisiert und ihr chemisches und spektrales Verhalten untersucht. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über die Ergebnisse dieser Studien.

2. Synthesen. – Als Edukte wählten wir die durch die säurekatalysierte Umlagerung von Trichothecanen leicht zugänglichen Apotrichothecane mit einer 1,3-Diolgruppierung, d. h. 2 β ,13-Dihydroxy- Δ^9 -apotrichothecene. Nach selektiver Veresterung der 13-Hydroxygruppe mit einer Sulfonsäure sollte sich nach der *Williamson*-Methode mit Hilfe von Base ein Vierringäther bilden. Die jeweils noch vorhandenen 4 β -Hydroxygruppen lassen sich durch Acetylierung schützen. Entscheidend für das Eintreten des Ringschlusses ist allerdings die korrekte Konfiguration der 1,3-Diolgruppierung. Da die Umlagerung der 12,13-Epoxy-9-trichothecene unter Inversion an C-2 verläuft, sind sowohl die 2-Hydroxygruppe wie auch die 12-Hydroxymethylgruppe β -ständig angeordnet [6] [16]. Bei dieser sterischen Lage sollten die noch möglichen Konkurrenzreaktionen wie Substitution, Elimination oder Fragmentierung kaum in Erscheinung treten²⁾ ³⁾. Eine Elimination unter Beteiligung der 12-Hydroxymethylgruppe ist bei den Apotrichothecandiolen wegen ihrer angulären Stellung nicht

¹⁾ Eine Ausnahme sind Crotochin resp. Crotochol [17].

²⁾ So ergab z. B. die Behandlung von 1,2-Isopropyliden-5-mesyl-(resp. 5-tosyl)-D-xylose mit Natriummethoxid in Methanol ausschliesslich ein Oxetan (1,2-Isopropyliden-3,5-anhydro-D-xylose) [20].

³⁾ *Henbest & Millward* [21] erhielten aus *cis*-2-Hydroxymethyl-cyclohexanolen nur das Ringschlussprodukt, während sie beim Isomeren mit *trans*-ständigem Substituenten (*trans*-periplanare Anordnung) Fragmentierung (vgl. [22]) feststellten.

möglich. Ebenso wenig ist die noch mögliche Elimination der 4 β -Acetoxygruppe und des 3 α -H-Atoms zu erwarten, da die beteiligten Zentren im Cyclopentan-Ringsystem nicht *trans*-periplanar sind⁴⁾.

Als Ausgangsmaterial für die Herstellung des Oxetans **9** diente Trichodermin (**2**), dessen Umlagerung zum 4 β -Acetoxy-2 β ,13-dihydroxy- Δ^9 -apotrithothecen (**4**) am besten mit H₂SO₄ in wässrigem Dioxan gelang. Im NMR.-Spektrum von **4** sind das bei $\delta = 3,13$ und 2,83 ppm auftretende *AB*-System des terminalen Oxiranrings und das Signal des C-2-Protons bei $\delta = 3,82$ ppm verschwunden. Letzteres erscheint jetzt als doppeltes Dublett bei $\delta = 4,15$ ppm (vgl. Tabelle S. 2086). Acetylierung von **4** mit Acetanhydrid in Pyridin ergab das Tri-O-acetylderivat **5**. Für die Oxetanbildung wäre 4 β -Acetoxy-13-tosyloxy-2 β -hydroxy- Δ^9 -apotrithothecen (**8**) das prädestinierte Edukt. Wir konnten jedoch keine selektive Bildung des gewünschten 13-Monotosylats erreichen. Bei der Umsetzung von **4** mit Tosylchlorid in Pyridin bildeten sich gleichzeitig erhebliche Mengen des Ditosylats **7**. Mit 1,1 Äquivalent Tosylchlorid konnten schliesslich 70% Monotosylat **8** neben 10% Ditosylat **7** und ca. 20% Edukt **4** erhalten werden⁵⁾. Beim Versuch, das 13-Monomesylat zu bereiten, erhielten wir beim Umsatz von **4** mit Mesylchlorid in Pyridin nur Gemische von Edukt und Dimesylat **6**.

Behandlung des Monotosylats **8** mit Kalium-*t*-butoxid in *t*-Butanol bei 40° ergab nach 5 Std. in nahezu quantitativer Ausbeute ein einziges Produkt vom Smp. 186–187°, dessen Analysenwerte dem gewünschten Oxetan **9** entsprachen. Die Acetylgruppe ist gleichzeitig abgespalten worden. Die spektralen Daten sind ebenfalls im Einklang mit der Struktur **9** des 4 β -Hydroxy-2 β ,13-oxido- Δ^9 -apotrithothecens (Diskussion s. unten). Der Vierringäther liess sich an SiO₂ unzersetzt chromatographieren und war beim Erhitzen bis 100° bei 0,02 Torr beständig. Acetylierung ergab das Mono-O-acetylderivat **10**.

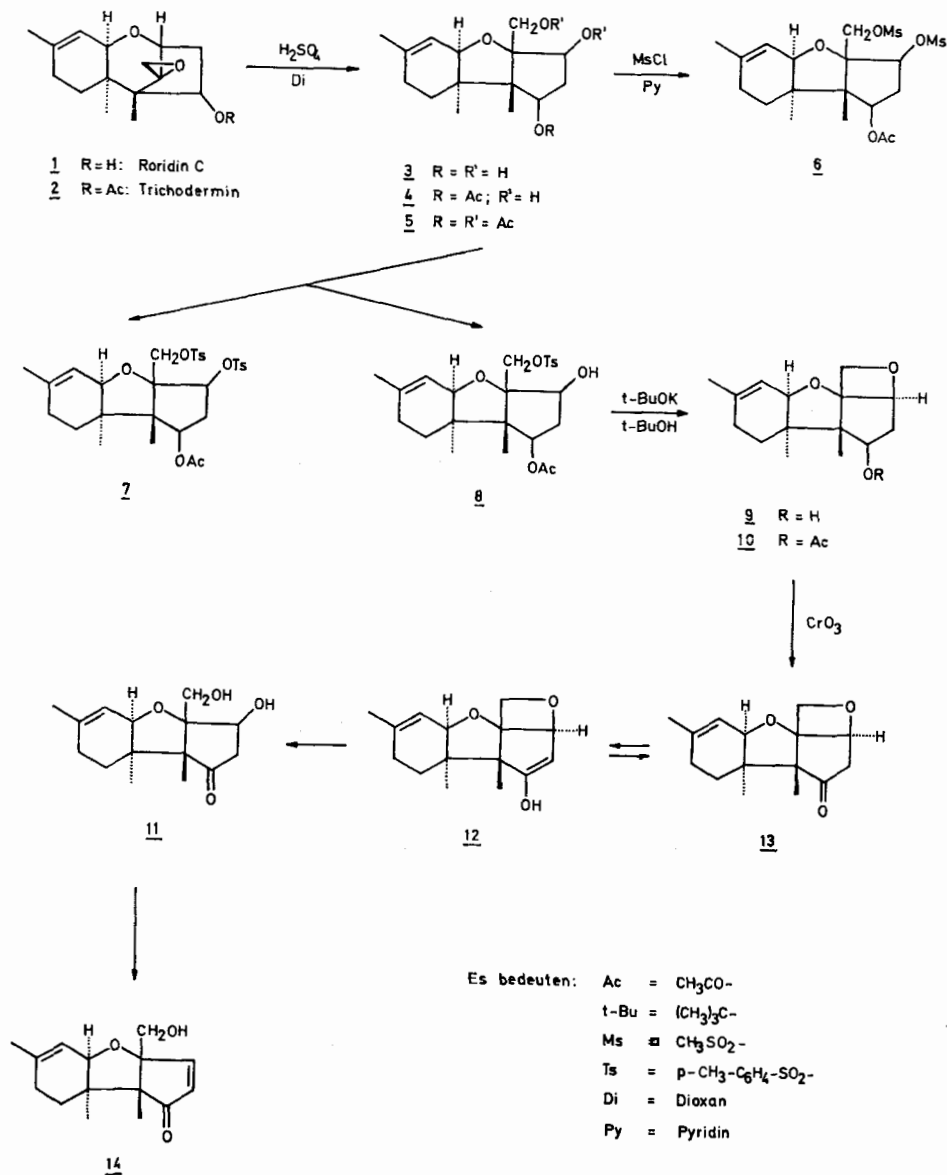
Die Synthese des 4 β ,15-Dihydroxy-2 β ,13-oxido- Δ^9 -apotrithothecens (**20**) wurde analog vorgenommen, indem sich Di-O-acetyl-verrucarol (**16**) mit H₂SO₄ in wässrigem Dioxan in einer Ausbeute von 90% zu 2 β ,13-Dihydroxy-4 β ,15-diacetoxy- Δ^9 -apotrithothecen (**18**) umlagern liess (vgl. [16]). Umsetzung von **18** mit Tosylchlorid in Pyridin ergab mit 1,4 Äquiv. des Chlorids ca. 50% 13-Monotosylat **22** und ca. 30% Ditosylat **23** und mit 1,1 Äquiv. 70% 13-Monotosylat **22** und ca. 10% Ditosylat **23**. Der Rest des Materials bestand in beiden Fällen aus Edukt **18**. Der Ringschluss gelang auch hier quantitativ durch Behandlung des 13-Monotosylats **22** mit Kalium-*t*-butoxid in *t*-Butanol. Die Analysenwerte und spektralen Eigenschaften (s. unten) des Produkts (Smp. 125–127°) stimmten auf die Struktur **20**. Reacetylierung des Oxetans **20** führte zum Di-O-acetylderivat **21**.

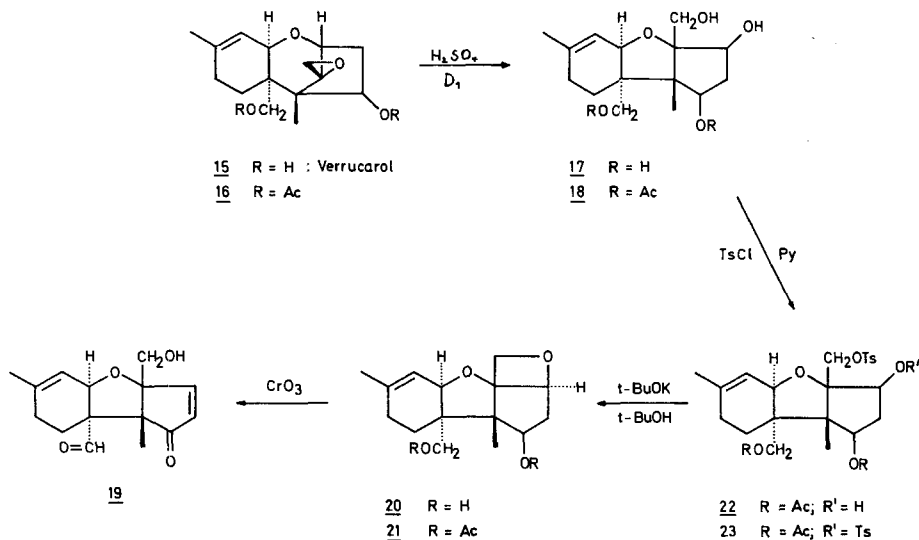
Schliesslich wurde noch ausgehend von Trichothecin (**24**) die Synthese des Oxetans **33** in Angriff genommen. Trichothecin wurde mit NaOH in Methanol zu Trichothecolon (**25**) hydrolysiert und letzteres acetyliert. [18] Die Umlagerung des erhal-

⁴⁾ Aus sterischen Gründen kommen die ebenfalls leicht zugänglichen Chlorhydrine, nämlich die 2 β -Chlor-13-hydroxy-9-apotrithothecene, als Edukte für die Ringschlussreaktion nicht in Frage. Ferner schieden alle weiteren bekannten Methoden der Oxetan-Synthese aus, da entweder die entsprechenden Edukte in der Apotrithothecanreihe nur schwer herstellbar sind oder die weiteren stets vorhandenen funktionellen Gruppen Komplikationen verursachen können.

⁵⁾ Die Tosylierung gelang nur in grösseren Ansätzen und bei Verwendung von speziell gereinigtem Tosylchlorid (vgl. [23]).

tenen Acetylderivats **26** unter den bei Trichodermin (**2**) und Di-O-acetylverrucarol (**16**) angewandten Bedingungen gelang jedoch wider Erwarten nicht. Es trat entweder keine Reaktion ein oder die Produkte zersetzten sich. Vermutlich wirkt sich die α, β -ungesättigte Ketongruppierung nachteilig aus. Erst die Behandlung von **26** mit $2 \times \text{H}_2\text{SO}_4$ in Methanol bei $70-80^\circ$ nach *Freeman et al.* [18] führte zu einer Umlagerung, wobei aber gleichzeitig die unerwünschte Hydrolyse der 4β -Acetoxygruppe eintrat. Der Verlust dieser Schutzgruppe erschwerte die folgenden Reaktionen erheblich, denn die





Es bedeuten: Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$; *t*-Bu = $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$; Di = Dioxan; Ts = $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2-$; Py = Pyridin

Umsetzung des entstandenen Triols **27** mit 1,1–1,4 Äquiv. Tosylchlorid in Pyridin bei 22° ergab jeweils ein Gemisch von 4 Produkten, wobei immer noch Edukt vorhanden war. Durch Chromatographie an SiO_2 wurde das Hauptprodukt, das sich als das benötigte 13-Monotosylat **29** erwies, rein gewonnen. Bei den Nebenprodukten, auf deren Trennung verzichtet wurde, dürfte es sich um die beiden Ditosylate **30** und **31** sowie um das Tritosylat **32** handeln. In der Annahme, dass sowohl das Monotosylat **29** als auch das Ditosylat **31** bei der Behandlung mit Base in das gewünschte Oxetan **33** übergehen, die Tosylate **30** und **32** jedoch das Triol **27** ergeben, wurden die Tosylierungsgemische direkt mit Kalium-*t*-butoxid in *t*-Butanol behandelt, was in der Tat in relativ guter Ausbeute zu reinem Ringschlussprodukt **33** (Smp. 205–207°) führte. Mit Acetanhydrid in Pyridin lieferte es das O-Acetylderivat **34**. Die Analysenwerte und die Spektren (s. unten) waren mit dem Vorliegen eines Vierringäthers im Einklang.

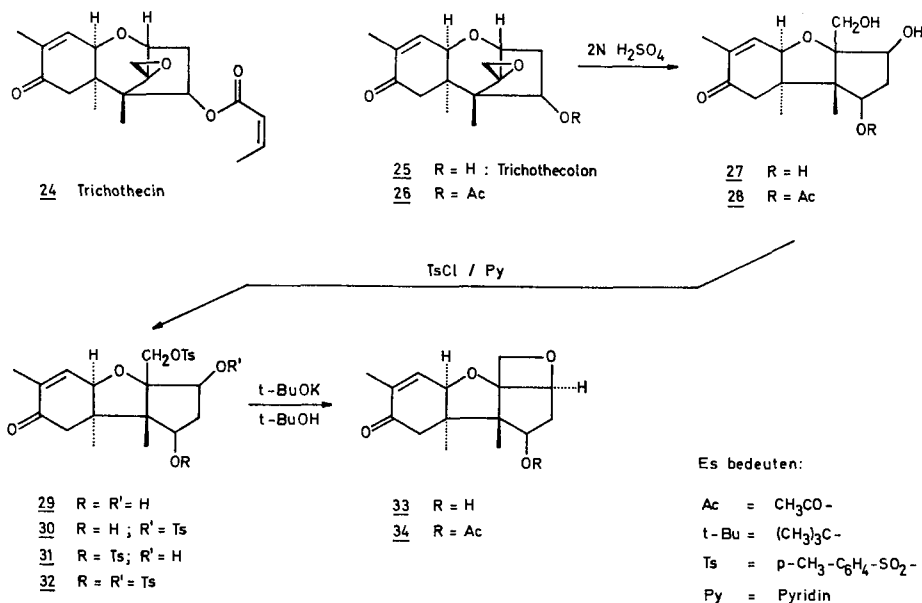
3. Chemische Eigenschaften der 2 β ,13-Oxido-apotrichothecane. – Bei den meisten Reaktionen verhalten sich Oxetane ähnlich wie Oxirane, wobei die Reaktivität der ersteren wegen der geringeren Ringspannung bedeutend kleiner ist. Bei säurekatalysierten Reaktionen reagieren Oxetane und Oxirane ungefähr gleich schnell, da die kleinere Ringspannung durch eine grössere Elektronendonatorwirkung des Oxetansauerstoffs kompensiert wird. So wird z. B. Trimethylenoxid durch H_2SO_4 in Wasser oder Dioxan glatt zu Propan-1,3-diol hydrolysiert [24]. Bei der analogen Behandlung von 4 β -Hydroxy-2 β ,13-oxido- Δ^9 -apotrichothecen (**9**) war selbst nach längerem Erwärmen keine Reaktion festzustellen. Die Stabilität des Oxetanrings könnte durch die Ätherbrücke in β -Stellung zum Oxetansauerstoff bedingt sein⁶⁾. Auch durch verdünnte oder konz. Salzsäure oder durch Einleiten von HCl-Gas in eine

⁶⁾ So wird z. B. in 17 α ,21-Oxido- Δ^5 -pregnen-3,20-dion-3,20-bis-äthylenketal der Oxetanring selbst nach Erhitzen mit verd. H_2SO_4 nicht geöffnet [25].

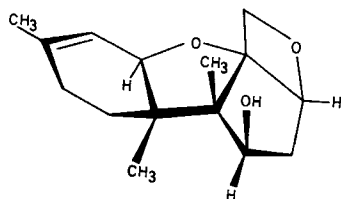
siedende Lösung von **9** in Chloroform liess sich der Oxetanring nicht öffnen (vgl. [26]).

Die meisten Oxetane lassen sich durch LiAlH_4 zu Alkoholen reaktiv spalten. Die Spaltung findet zwischen dem Sauerstoff und dem weniger substituierten C-Atom statt, wobei die Reaktivität mit zunehmender C-Substitution der Oxetane abnimmt [27]. NaBH_4 vermag die Oxetane nicht reaktiv zu spalten [28]. Die $2\beta, 13$ -Oxidopotrithoecan-Derivate erwiesen sich selbst gegenüber LiAlH_4 auch in hochsiedenden Lösungsmitteln als sehr resistent. Wir führen diese Stabilität auf die grosse sterische Hinderung des annellierten Oxetanrings zurück (vgl. Fig.). Seine Beständigkeit gegenüber NaBH_4 entsprach den Erwartungen. – Bei der katalytischen Hydrierung von **9** mit Pd-C in Äthanol wurde lediglich die Δ^9 -Doppelbindung gesättigt.

Glatte Öffnung des Oxetanrings wurde hingegen nach Oxydation der 4-Hydroxygruppe beobachtet, da sich der Ringsauerstoff nunmehr in β -Stellung zu einer aktivierenden Carbonylfunktion befindet. So erhielten wir aus **9** sowohl mit $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ in Aceton wie auch mit CrO_3 -Pyridin bei 0° das gleiche bekannte α, β -ungesättigte Hydroxyketon **14** [6]. Es dürfte sich zuerst das gesättigte Keton **13** bilden, dessen Enolform **12** den einen Brückenkopf des Oxetanrings so aktiviert, dass sofort hydrolytische Spaltung zum Hydroxyketon **11** stattfindet. Anschliessende Dehydratisierung ergibt das Endprodukt **14**. Ein 12-Aldehyd oder eine 12-Carbonsäure, entstanden durch Weiteroxydation der 12-Hydroxymethylgruppe, wurde nicht gefunden. – Oxydation des Oxetans **20** mit CrO_3 -Pyridin ergab in analoger Weise den bekannten Aldehyd **19** [16].



Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Vierringäther-Gruppierung in den neuen Apotrithoecanderivaten bemerkenswert stabil ist. Das ganze tetracyclische Ringsystem ist, wie das *Dreiding*-Modell zeigt, nicht sehr gespannt und eher kompakt.



4. Spektrale Eigenschaften der 2 β ,13-Oxido-apotrichothecane. – Bekanntlich tritt bei den Oxetanen eine typische C–O–C-Schwingung bei 900–1000 cm⁻¹ auf. Die IR.-Spektren der synthetisierten 2 β ,13-Oxido-apotrichothecane, aufgenommen in KBr, wiesen eine scharfe Absorptionsbande bei 950 \pm 10 cm⁻¹ auf. Zwischen

Zuordnung der H-Atome in den NMR.-Spektren der 2 β ,13-Oxido-apotrichothecane

Substanz:	C-2	C-4	C-10 ^{a)}	C-11	C-13 ^{b)}	C-14	C-15 ^{c)}	C-16	Diverse ^{d)}
1) 12,13-Epoxy-trichothecane									
1	3,5 <i>d</i>	4,3 <i>dd</i>	5,5 <i>d</i>	3,81 <i>d</i>	2,95 <i>AB</i> 0,95 <i>s</i>	0,9 <i>s</i>	1,72 <i>s</i>		
2^{e)}	3,6 <i>d</i>	5,58 <i>m</i>	5,4 <i>d</i>	3,82 <i>d</i>	2,96 <i>AB</i> 0,93	0,72	1,72 <i>s</i>	2 Ac: 2,07	
15^{e)}	3,7 <i>d</i>	4,7 <i>dd</i>	5,5 <i>d</i>	3,8 <i>d</i>	2,95 <i>AB</i> 0,8 <i>s</i>	3,7 <i>AB</i>	1,7 <i>s</i>		
16^{e)}	3,8	5,8	5,5 <i>d</i>	3,8	3,0 <i>AB</i> 0,8 <i>s</i>	4,15 <i>AB</i>	1,72 <i>s</i>	2 Ac: 2,08 <i>s</i>	
25	3,8	4,3 <i>m</i>	6,5 <i>d</i>	3,9	3,0 <i>AB</i> 1,0 <i>s</i>	0,85 <i>s</i>	1,85 <i>s</i>		
26	3,8 <i>d</i>	5,5 <i>dd</i>	6,5 <i>d</i>	3,95 <i>d</i>	3,0 <i>AB</i> 1,05 <i>s</i>	0,75 <i>s</i>	1,8 <i>s</i>	1 Ac: 2,1 <i>s</i>	
2) 2 β ,13-Oxido-apotrichothecane									
9	4,87 <i>dd</i>	4,25 <i>dd</i>	5,5 <i>d</i>	3,77 <i>d</i>	4,54 <i>AB</i> 1,1 <i>s</i>	0,93 <i>s</i>	1,72 <i>s</i>		
10	4,9 <i>dd</i>	5,2 <i>dd</i>	5,5 <i>d</i>	3,81 <i>d</i>	4,54 <i>AB</i> 1,1 <i>s</i>	0,9 <i>s</i>	1,72 <i>s</i>	1 Ac: 2,05 <i>s</i>	
20	4,95 <i>dd</i>	4,4 <i>dd</i>	5,55 <i>d</i>	3,81 <i>d</i>	4,57 <i>AB</i> 1,4 <i>s</i>	3,55 <i>d</i>	1,8 <i>s</i>		
21	4,95 <i>dd</i>	5,2 <i>dd</i>	5,55 <i>d</i>	3,9	4,6 <i>AB</i> 1,3 <i>s</i>	3,95 <i>AB</i>	1,75 <i>s</i>	2 Ac: 2,0 <i>s</i> und 2,05 <i>s</i>	
33	4,92 <i>dd</i>	4,3 <i>dd</i>	6,54 <i>d</i>	4,0 <i>d</i>	4,6 <i>AB</i> 1,2 <i>s</i>	1,05 <i>s</i>	1,82 <i>s</i>		
34	4,9	4,9	6,54 <i>d</i>	4,08 <i>d</i>	4,58 <i>AB</i> 1,2 <i>s</i>	0,9 <i>s</i>	1,70 <i>s</i>	1 Ac: 2,05 <i>s</i>	
3) Übrige Verbindungen									
4	4,15 <i>dd</i>	5,2 <i>dd</i>	5,5 <i>d</i>	3,79 <i>d</i>	3,82 <i>s</i>	1,05 <i>s</i>	0,9 <i>s</i>	1,74 <i>s</i>	1 Ac: 2,09 <i>s</i>
5	4,9 <i>dd</i>	5,2 <i>dd</i>	5,5 <i>d</i>	3,77 <i>d</i>	4,3 <i>s</i>	1,05 <i>s</i>	0,9 <i>s</i>	1,74 <i>s</i>	3 Ac: 2,0 <i>s</i> und 2,04 <i>s</i>
6	4,9 <i>dd</i>	5,1 <i>dd</i>	5,5 <i>d</i>	3,85 <i>d</i>	4,38 <i>s</i>	1,1 <i>s</i>	0,9 <i>s</i>	1,77 <i>s</i>	1 Ac: 2,05 <i>s</i> 2 Ms: 3,05 <i>s</i> und 3,1 <i>s</i>
18^{e)}	4,2 <i>m</i>	5,6 <i>dd</i>	5,5 <i>d</i>	3,8	3,82 <i>s</i>	1,2 <i>s</i>	4,2 <i>d</i>	1,74 <i>s</i>	2 Ac: 2,0 <i>s</i> und 2,05 <i>s</i>
27	3,8	4,2 <i>dd</i>	6,8 <i>d</i>	3,9	2,8 <i>s</i>	1,05 <i>s</i>	0,9 <i>s</i>	1,75 <i>s</i>	

^{a)} In den ungesättigten Derivaten zeigt das Dublett an C-10 oft Feinstruktur, die durch Kopplung mit der Methylgruppe C-16 bewirkt wird.

^{b)} Bei den *AB*-Systemen ist jeweils der Schwerpunkt angegeben.

^{c)} Dieses Methylsingulett erscheint oft relativ breit.

^{d)} Es bedeuten: Ac = CH₃CO– und Ms = CH₃SO₂–.

^{e)} Spektren publiziert, cf. [16].

s = Singulett; *d* = Dublett; *dd* = doppeltes Dublett; *m* = Multipllett.

diesen und den IR.-Spektren der 12,13-Epoxy-trichothecane konnten wir allerdings keinen eindeutigen Unterschied finden. Ausserdem können in diesem Bereich auch andere Banden, z. B. H–C=C–H–Schwingungen auftreten, was die Signifikanz der Bande für Oxetane einschränkt.

In den NMR.-Spektren aller 2 β ,13-Oxide war für die Signale der (C-13)-H-Atome und das 2 α -H-Atom die gleiche chemische Verschiebung festzustellen (vgl. Tabelle). Die zwei Protonen an C-13 verursachen ein AB-System bei $\delta = 4,5 \pm 0,1$ ppm mit der Kopplungskonstante $J_{AB} = 7$ Hz. Das 2 α -Proton erscheint immer als doppeltes Dublett bei $\delta = 4,9 \pm 0,1$ ppm, mit $J_{2\alpha,3\alpha} = 7$ Hz resp. $J_{2\alpha,3\beta} = 4,5$ Hz. Ein von 5-Methyl-A-nor-5 β -cholestan abgeleitetes annelliertes Oxetan, dessen Sauerstoffbrücke sich zwischen C-3 und der an C-5 haftenden Methylgruppe befindet, weist ebenfalls ein AB-System bei $\delta = 4,25 \pm 0,05$ mit $J_{AB} = 6$ Hz auf [29]?). Im Gegensatz zu den 2 β ,13-Oxiden erscheint in den NMR.-Spektren der entsprechenden 12,13-Epoxide (Roridin C (**1**), Verrucarol (**15**), Trichothecolon (**25**) und ihre Derivate) das Signal der (C-13)-Protonen als AB-System bei $\delta = 3,0 \pm 0,1$ ppm mit $J_{AB} = 4$ Hz und das Signal des 2 β -Protons als schwach aufgespaltenes Dublett bei 3,5 ppm. In den Oxetanen ist somit eine eindeutige Verschiebung der Protonensignale an C-13 um 1,5 ppm nach tieferem Feld festzustellen. Diese Verschiebung dürfte auf einem wesentlichen Unterschied der Elektronendichte zwischen Epoxid und Oxetan beruhen. Bei keinem anderen Äthertyp wurden bis jetzt bei derart tiefem Feld auftretende chemische Verschiebungen gefunden. Auch andere Tatbestände deuten darauf hin, dass im Oxetanring eine ungewöhnliche Elektronenverteilung vorliegen muss, wobei die Elektronendichte am Sauerstoff höher, an den Ring-C-Atomen aber tiefer als bei anderen Äthern wäre (vgl. [30]).

Die Vergrößerung der AB-Kopplung der gem. (C-13)-H-Atome im Oxetanring um 2,5–3 Hz gegenüber dem terminalen Epoxidring führen wir auf eine Verkleinerung des Bindungswinkels zurück. Nach Gallegos & Kieser [21] beträgt er bei Epoxiden 116°, bei Oxetanen 113°.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 3945) und der Sandoz A.G., Basel, für die gewährte Unterstützung. Herrn Dr. W. O. Godtfredsen, Leo Pharmaceutical Products, Ballerup, Dänemark, und Herrn Prof. A. I. Scott, Yale University, New Haven, Conn., USA, danken wir für die Überlassung von Trichodermin resp. Trichothecin.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Alle Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt; sie sind nicht korrigiert. Substanzproben zur Messung der UV.-, IR.-, NMR.- und Massenspektren sowie der spezifischen Drehung wurden ca. 2 Std. bei 0,05–0,02 Torr/60–80° getrocknet; für die Elementaranalysen wurde die Dauer des Trocknens auf 24 Std. verlängert. Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Organische Chemie (Leitung E. Thommen).

Zur Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode diente «Kieselgel 0,05–0,20 mm für die Chromatographie» der Firma E. Merck A.G., Darmstadt, und für die präparative Dünnschichtchromatographie «Kieselgel PF 254 für die präparative Schichtchromatographie». Für die Dünnschichtchromatographie (DC.) kam «Kieselgel G» von Merck zur Anwendung. Als Fließmittel dienten Chloroform und Dichlormethan mit 0,5–10% Methanol. Die Flecke wurden durch J₂-Dämpfe sichtbar gemacht.

?) Wir danken Dr. R. Beugelmans, Gif-sur-Yvette, France, bestens für die Überlassung einer Substanzprobe.

Die IR.-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer Modell 125, einem Beckman-IR. 8-Spektrophotometer oder einem Perkin-Elmer-Infracord gemessen.

Die 60-MHz-NMR.-Spektren wurden mit einem Varian-A-60-Spektrometer im Spektrallabor des Instituts für Organische Chemie (K. Aegerter) aufgenommen. Die 100-MHz-NMR.-Spektren verdanken wir Herrn Dr. P. Niklaus, Sandoz A.G., Basel. Die Messung der UV.-Spektren erfolgte mit einem Beckman-D.K.2-Spektrophotometer. – Die Massenspektren wurden von Herrn Dr. H. Lichti, Sandoz A.G., Basel, mit einem CEC-Massenspektrometer 21-110 B aufgenommen.

2. 4 β -Hydroxy-2 β , 13-oxido- Δ^9 -apotrithothen (9). – 2.1. *O*-Acetyl-roridin C (*Trichodermin*) (2) aus Roridin C (1). Eine Lösung von 500 mg Roridin C (1) in 3 ml Pyridin wurde mit 2,5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 17 Std. Stehen bei 30° wurde das Gemisch in 100 ml Petroläther aufgenommen, mit Eiswasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der zurückgebliebene gelbe Sirup wurde nochmals in Petroläther aufgenommen und im Vakuum eingedampft. Dieser Vorgang wurde wiederholt bis der Rückstand frei von Pyridingeruch war. Es resultierten 600 mg schwach gelb gefärbtes Öl, das nach Filtration in Ätherlösung über neutrales Al₂O₃ vollständig farblos war und im DC. keine Verunreinigungen aufwies, bisher aber nicht kristallisierte. $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,945$ in Chloroform) (Lit. [6]: $[\alpha]_D^{20} = -10,2^\circ$). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 1725 cm⁻¹ (C=O); 1670 cm⁻¹ (C=C); 1240 cm⁻¹ (–C–O–C–); keine Bande bei 3500 cm⁻¹ (OH).

2.2. *4 β -Acetoxy-2 β , 13-dihydroxy- Δ^9 -apotrithothen (4)* aus *O*-Acetyl-roridin C (2). Eine Lösung von 500 mg 2 in 15 ml Dioxan wurde mit 3 Tropfen Wasser und 0,5 ml konz. H₂SO₄ versetzt. Nach 1 Std. bei 20° wurde mit 50 ml Wasser verdünnt, mit 2N Na₂CO₃ neutralisiert und im Vakuum auf ca. 20 ml eingengt. Die stark trübe Lösung wurde 5mal mit je 20 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, die Extrakte mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (550 mg), der nach DC. noch Edukt und polarere Verunreinigungen enthielt, wurde an 25 g Silicagel chromatographiert. Mit Methylenchlorid konnten 84 mg Edukt eluiert werden. Mit Methylenchlorid, das 1% Methanol enthielt, wurden 384 mg rohes 4 eluiert, das aus Äther-Pentan 368 mg farblose Nadelchen vom Smp. 107–108° ergab. $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,490$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 3500, 1725, 1670 und 1240 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (CDCl₃): vgl. Tab.

C₁₇H₂₆O₅ (310,4) Ber. C 65,78 H 8,44% Gef. C 65,63 H 8,39%

2.3. *2 β , 4 β , 13-Triacetoxy- Δ^9 -apotrithothen (5)* aus *4 β -Acetoxy-2 β , 13-dihydroxy- Δ^9 -apotrithothen (4)*. Eine Lösung von 30 mg 4 in 1 ml Pyridin wurde mit 1 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 18 Std. Stehen bei 20° wurde in Methylenchlorid aufgenommen, mit eiskalter 2N HCl und 2N Na₂CO₃/NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 40 mg farbloses Öl, das im DC. keine Verunreinigungen zeigte, bis jetzt aber nicht kristallisierte. $[\alpha]_D^{22} = +36^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,075$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 1730, 1670 und 1240 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: vgl. Tab.

2.4. *Tosylierung von 4 β -Acetoxy-2 β , 13-dihydroxy- Δ^9 -apotrithothen (4)*. Eine Lösung von 300 mg 4 in 2 ml abs. Pyridin wurde mit 200 mg (1,1 Äquiv) gereinigtem Tosylchlorid versetzt, 16 Std. bei 40° gerührt (farblose Lösung) und dann auf Eis, das 2 ml konz. HCl enthielt, gegossen. Nach ca. 15 Min. wurde das Gemisch 5mal mit je 20 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, die Extrakte mit 2N Na₂CO₃ und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (450 mg) zeigte im DC. neben kleineren Verunreinigungen und neben dem Fleck des Edukts 2 neue, im UV. absorbierende Flecke. Chromatographie an 25 g Kieselgel ergab aus den mit Methylenchlorid, das 1% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen zuerst (aus Äther-Petroläther umkristallisiert) 63 mg *4 β -Hydroxy-2 β , 13-ditosyloxy- Δ^9 -apotrithothen (7)* vom Smp. 176–178°; $[\alpha]_D^{22} = -10^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,445$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 1730, 1670, 1600, 1220, 1180 (Dublett) cm⁻¹; keine Bande im Bereich von 3500 cm⁻¹ (OH).

C₃₁H₃₈O₉S₂ (618,7) Ber. C 60,17 H 6,35% Gef. C 59,76 H 6,19%

Die folgenden Fraktionen enthielten 33 mg Gemisch von Mono- und Ditosylat.

Die nächsten, mit Methylenchlorid, das 1% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 330 mg *4 β -Acetoxy-13-tosyloxy-2 β -hydroxy- Δ^9 -apotrithothen (8)*, das bis jetzt nicht kristallisierte,

aber im DC. einheitlich war. $[\alpha]_D^{21} = -20^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,18$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3580, 1730, 1670, 1600, 1240 und 1180 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{S}$ (464,6) Ber. C 62,05 H 6,94% Gef. C 62,14 H 7,23%

Die letzten mit Methylchlorid, das 2% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen lieferten aus Äther-Pentan 20 mg krist. Edukt. **4**.

2.5. *Mesylierung von 4 β -Acetoxy-2 β ,13-dihydroxy- Δ^9 -apotrithothenen (4)*. Eine Lösung von 60 mg **4** in 0,5 ml abs. Pyridin wurde mit 2 μl (1 Äquiv.) Mesylchlorid (*puriss., Fluka*) versetzt. Nach 16 Std. Stehen bei 0° war nach DC. noch keine Reaktion eingetreten. Nach 4 Std. Stehen bei 20° wurde in Methylchlorid aufgenommen, mit kalter 2N HCl und KHCO_3 gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (80 mg) wurde an Kieselgel chromatographiert. Neben 40 mg Edukt resultierten 24 mg rohes *Dimesylat 6*, das bis jetzt nicht kristallisierte. Filtrieren durch eine Schicht von Al_2O_3 (in Äther-Pentan) ergab 20 mg amorphes Produkt, das im DC. einheitlich schien. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei: 3600, 1730, 1670, 1240 und 1180 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): vgl. Tab.

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_9\text{S}_2$ (466,6) Ber. C 48,92 H 6,48 S 13,74% Gef. C 48,67 H 6,66 S 13,52%

2.6. *4 β -Hydroxy-2 β ,13-oxido- Δ^9 -apotrithothenen (9) aus 4 β -Acetoxy-13-tosyloxy-2 β -hydroxy- Δ^9 -apotrithothenen (8)*. Eine Lösung von 300 mg Monotosylat **8** in 10 ml absolutem *t*-Butanol wurde zu einer Lösung von 100 mg Kalium in 3 ml abs. *t*-Butanol gegeben. Sofort bildete sich ein gelber Niederschlag von Kaliumtosylat. Das Gemisch wurde bei 40° unter N_2 gerührt, nach 5 Std. mit ca. 5 ml Wasser versetzt und 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt, um alles *t*-Butanol zu verdampfen. Die abgekühlte wässrige Lösung wurde 5mal mit je 10 ml Chloroform ausgeschüttelt, die Extrakte mit eiskalter 2N HCl und 10-proz. KHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 170 mg Rohprodukt auskristallisierten. Nach zweimaligem Umkristallisieren resultierten 147 mg farblose Plättchen vom Smp. $185\text{--}186^\circ$. $[\alpha]_D^{22} = +26^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,05$ in Chloroform). IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 3400 cm^{-1} (OH assoz.), 1670 cm^{-1} (C=C), 960 cm^{-1} (Vierringäther); IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): OH frei 3600 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: vgl. Tab.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250,3) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,78 H 8,91%

2.7. *4 β -Acetoxy-2 β ,13-oxido- Δ^9 -apotrithothenen (10) aus 4 β -Hydroxy-2 β ,13-oxido- Δ^9 -apotrithothenen (9)*. Eine Lösung von 20 mg **9** in 0,5 ml Pyridin und 0,5 ml Acetanhydrid wurde nach 20 Std. Stehen bei 20° auf Eis gegossen. Das Gemisch wurde mit Methylchlorid ausgeschüttelt, die Extrakte mit 2N HCl und 10-proz. KHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (20 mg) kristallisierte langsam. Umkristallisieren aus Aceton-Pentan ergab lange Nadeln, die ab 90° unter Zersetzung schmolzen. $[\alpha]_D^{22} = +20^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,05$ in Chloroform). IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 1730, 1670, 1450, 1240, 1100 und 960 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: vgl. Tab.

Auf eine Elementaranalyse wurde verzichtet, da sich das Produkt beim Trocknen zersetzte.

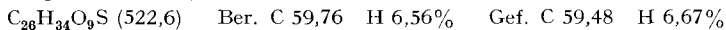
3. 4 β ,15-Dihydroxy-2 β ,13-oxido- Δ^9 -apotrithothenen (20). – 3.1. *4 β ,15-Diacetoxy-2 β ,13-dihydroxy- Δ^9 -apotrithothenen (18) aus Di-*O*-acetyl-verrucarol (16)*. Eine Lösung von 400 mg **16** in 15 ml Dioxan wurde mit 3 Tropfen H_2O und 0,5 ml konz. H_2SO_4 versetzt und 1 Std. bei 20° gerührt. Die farblose Lösung wurde mit 50 ml Wasser versetzt, mit 2N Na_2CO_3 neutral gestellt und im Vakuum auf ca. 20 ml eingeeengt, wobei starke Trübung eintrat. Die Lösung wurde 5mal mit je 20 ml Methylchlorid extrahiert, die Extrakte mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (420 mg) ergab aus Äther-Pentan 400 mg farblose Nadelchen vom Smp. $149\text{--}150^\circ$; Misch-Smp. mit authentischem Material $148\text{--}150^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = +36^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,993$ in Chloroform) (Lit. [15]: Smp. $147\text{--}148^\circ$; $[\alpha]_D^{23} = +36^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,955$ in Chloroform)).

3.2. *Tosylierung von 4 β ,15-Diacetoxy-2 β ,13-dihydroxy- Δ^9 -apotrithothenen (18)*. Eine Lösung von 300 mg **18** in 5 ml abs. Pyridin wurde mit 180 mg gereinigtem⁸⁾ Tosylchlorid versetzt und 20 Std. bei 40° gehalten. Das gelb gefärbte Reaktionsgemisch wurde auf Eis, das 5 ml konz. HCl enthielt, gegossen, 5mal mit je 50 ml Methylchlorid ausgeschüttelt, die Extrakte mit eiskalter

⁸⁾ Eine Lösung von Tosylchlorid (Handelsprodukt) in Pentan wurde über K_2CO_3 getrocknet, über neutrales Al_2O_3 filtriert und im Vakuum eingedampft.

2N Na₂CO₃ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 450 mg Rohprodukt resultierten. Im DC. waren neben wenig Edukt zwei weitere unpolarere, im UV. absorbierende Flecke erkennbar. Chromatographie an 20 g SiO₂ ergab aus den mit Methylchlorid, das 1% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen zuerst 97 mg Gemisch von Monotosylat **22** und Ditosylat **23**.

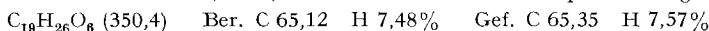
Die folgenden Fraktionen lieferten 300 mg im DC. einheitliches 4β,15-Diacetoxy-13-tosyloxy-2β-hydroxy-Δ⁹-apotrithohecen (**22**), das bis jetzt nicht kristallisierte.



Die letzten mit Methylchlorid, das 2% Methanol enthielt, eluierten Fraktionen lieferten aus Äther-Pentan 20 mg krist. Edukt **18**.

3.3. 4β,15-Dihydroxy-2β,13-oxido-Δ⁹-apotrithohecen (**20**) aus 4β,15-Diacetoxy-13-tosyloxy-2β-hydroxy-Δ⁹-apotrithohecen (**22**). Eine Lösung von 400 mg Monotosylat **22** in abs. *t*-Butanol wurde zu einer Lösung von 100 mg Kalium in 1 ml *t*-Butanol gegeben, worauf sofort starke Trübung und Gelbfärbung durch Bildung von Kaliumtosylat auftrat. Nach 5 Std. Rühren bei 40° wurde das Gemisch mit 5 ml Wasser versetzt, auf dem Dampfbad von *t*-Butanol befreit, dann mit Eis gekühlt und 5mal mit je 10 ml Methylchlorid ausgeschüttelt. Die Extrakte wurden mit eiskalter 2N HCl und 10-proz. KHCO₃ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (200 mg) wurde an 20 g Kieselgel chromatographiert. Mit Methylchlorid, das 1% Methanol enthielt, wurden 153 mg Material eluiert, das aus Äther-Pentan 130 mg farblose Nadeln vom Smp. 127–128° ergab. $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,96$ in Chloroform). IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 3360 (OH assoz.), 1670 (C=C) und 960 cm⁻¹ (Vierringäther). NMR.-Spektrum: vgl. Tab. Massenspektrum: $M^+ = 266$ (C₁₅H₂₂O₄).

3.4. 4β,15-Diacetoxy-2β,13-oxido-Δ⁹-apotrithohecen (**21**) aus 4β,15-Dihydroxy-2β,13-oxido-Δ⁹-apotrithohecen (**20**). Eine Lösung von 20 mg **20** in 0,5 ml Pyridin und 0,5 ml Acetanhydrid wurde nach 24 Std. Stehen bei 20° auf Eis gegossen. Das Gemisch wurde mit Methylchlorid ausgeschüttelt, die Extrakte mit 2N HCl und 10-proz. KHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand (25 mg) ergab durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 19 mg Kristalle vom Smp. 118–122°. $[\alpha]_D^{25} = +24^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,035$ in Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): keine Bande in der Region von 3500 cm⁻¹; u. a. Banden bei 1730, 1670, 1240 und 950 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: vgl. Tab.



4. 4β-Hydroxy-2β,13-oxido-Δ⁹-apotrithohecen-8-on (**33**). – 4.1. *Trichothecolon* (**25**) aus *Trichothecin* (**24**). Eine Lösung von 280 mg **24** in 10 ml methanolischer 1N KOH wurde nach 17 Std. Stehen bei 20° mit 20 ml Wasser versetzt und bei 30° im Vakuum vom Methanol befreit. Der wässrige Rückstand wurde 5mal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt, die Extrakte mit 2N HCl und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (230 mg) ergab nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther-(2:1) 190 mg reine Kristalle vom Smp. 181–182°; Misch-Smp. mit authent. Material war gleich. Lit. [3]: Smp. 183–184°.

4.2. *O*-Acetyl-*trichothecolon* (**26**) aus *Trichothecolon* (**25**). 180 mg **25** wurden mit 1,5 ml Pyridin und 1,2 ml Acetanhydrid 20 Std. bei 20° stehengelassen. Nach üblichem Aufarbeiten wurden 200 mg Rohprodukt erhalten, das aus Methanol 190 mg farblose Stäbchen vom Smp. 142–144° ergab. Nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit authent. Material.

4.3. 2β,4β,13-Trihydroxy-Δ⁹-apotrithohecen-8-on (**27**) aus *O*-Acetyl-*trichothecolon* (**26**). Eine Lösung von 180 mg **26** in 10 ml Methanol wurde mit 10 ml 2N H₂SO₄ versetzt. Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluss wurde das Gemisch mit BaCO₃ neutralisiert, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (ca. 200 mg) kristallisierte aus Äthanol. Filtration einer Methanol-lösung über eine Schicht von Al₂O₃ und mehrmaliges Umkristallisieren ergab 120 mg farblose Kristalle vom Smp. 189–191°, unlöslich in Benzol, Chloroform, Äther, Aceton. IR.-Spektrum (KBr): keine Bande bei 1700–1730 cm⁻¹; u. a. Banden bei 3300 cm⁻¹ (HO— stark assoz.); 1685 cm⁻¹ (α,β-unges. C=O); 1350, 1050 und 980 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: vgl. Tab.



4.4. *Tosylierung* von 2β,4β,13-Trihydroxy-Δ⁹-apotrithohecen-8-on (**27**). Eine Lösung von 100 mg **27** in 2 ml abs. Pyridin wurde mit 80 mg (ca. 1,1 Äquiv.) Tosylchlorid versetzt. Nach 18

Std. Stehen bei 38° wurde das Gemisch auf Eis, das 5 ml konz. HCl enthielt, gegossen, nach 15 Min. 5mal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte mit KHCO₃/NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (150 mg) ergab nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Methylenchlorid 100 mg reines krist. *Monotosylat* **29** vom Smp. 189–190° (Zers.). $[\alpha]_D^{22} = +10^\circ$ ($c = 1,05$ in Aceton). IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 3480 cm⁻¹ (OH ass.), 1930 und 815 cm⁻¹ (*para*-disubstit. Aromat), 1670 cm⁻¹ (α, β -unges. C=O), 1350 und 1180 cm⁻¹ (—C—SO₂—).

C₂₂H₂₈O₇S (436,5) Ber. S 7,34% Gef. S 7,56%

4.5. *4 β , Hydroxy-2 β , 13-oxido- Δ^9 -apotrithoecen-8-on* (**33**). 50 mg rohes Tosylatgemisch (**29**, **30**, **31** und **32**) wurden zu einer Lösung von *K-t*-Butoxid (aus 25 mg Kalium) in 3 ml *t*-Butanol gegeben und bei 38–40° gerührt. Nach 5 Std. wurde mit 5 ml Wasser versetzt und 30 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Das gelb gefärbte Gemisch wurde auf 0° gekühlt und 5mal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Übliches Aufarbeiten der Extrakte ergab 30 mg Rohprodukt, das aus Äther-Pentan in farblosen Nadeln kristallisierte. Umkristallisieren aus Äther-Pentan ergab 25 mg Kristalle vom Smp. 205–207° (Zers.). $[\alpha]_D^{21} = +10^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,873$ in Chloroform) IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 3400, 2980, 1660, 1450, 1150 und 960 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: vgl. Tab.

C₁₅H₂₀O₄ (264,3) Ber. C 68,16 H 7,63% Gef. C 67,70 H 7,92%

4.6. *4 β -Acetoxy-2 β , 13-oxido- Δ^9 -apotrithoecen-8-on* (**34**) aus *4 β -Hydroxy-2 β , 13-oxido- Δ^9 -apotrithoecen-8-on* (**33**). Eine Lösung von 15 mg **33** in 0,5 ml Pyridin und 0,5 ml Acetanhydrid wurde nach 20 Std. Stehen bei 20° wie üblich aufgearbeitet. Die ca. 20 mg stark gelbes Rohprodukt zeigten im DC. starke Verunreinigungen. Filtration einer Ätherlösung durch eine Schicht von Al₂O₃ und mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther-Pentan ergab 9 mg Kristalle vom Smp. 120–125° (Zers.), die aber im DC. immer noch Verunreinigungen zeigten. Deshalb wurde auf die Elementaranalyse verzichtet. Im IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) war keine Bande im Bereich von 3500 cm⁻¹ (HO-Schwingungen) sichtbar; u. a. Banden bei 1730, 1675, 1240, 950 und 930 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: vgl. Tab.

5. Chemische Eigenschaften der 2 β , 13-Oxido-apotrithoecane. – 5.1. *Beständigkeit von 4 β -Hydroxy-2 β , 13-oxido- Δ^9 -apotrithoecen* (**9**) gegenüber Säuren: Es wurde jeweils nur Edukt wiedergewonnen (durch Misch-Smp., DC. und eventuell IR. identifiziert).

5.1.1. *2N H₂SO₄*: Eine Lösung von 10 mg **9** in 2 ml Aceton wurde mit 0,5 ml 2N H₂SO₄ versetzt. Nach 48 Std. Stehen bei 20° und 1 Std. Erwärmen auf dem Dampfbad kristallisierten beim Abkühlen farblose Plättchen aus, die nach Filtration einer Ätherlösung, Waschen mit 10-proz. KHCO₃-Lösung und Wasser und Umkristallisieren aus Äther-Pentan 8 mg **9** ergaben.

5.1.2. *HCl-Gas in Chloroform*: In eine Lösung von 10 mg **9** in 10 ml Chloroform wurde während 2 Std. bei 20° trockener Chlorwasserstoff eingeleitet; dann wurde die Lösung 2 Std. unter weiterem Einleiten von HCl unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung ergab nur 7 mg **9**.

5.1.3. *5N HCl in Methanol*: Eine Lösung von 10 mg **9** in 5 ml Methanol wurde mit 1 ml 5N HCl 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung ergab 6 mg **9**.

5.1.4. *Konz. HCl*: Eine Lösung von 10 mg **9** in 5 ml konz. HCl ergab nach 24 Std. Stehen bei 22°, gefolgt von 4 Std. Kochen unter Rückfluss, nur 6 mg **9**.

5.2. *Beständigkeit von 9 gegenüber komplexen Metallhydriden*: Es wurde jeweils nur Edukt wiedergewonnen (identifiziert durch Misch-Smp. und DC.).

5.2.1. *NaBH₄ in Äther*: Eine Lösung von 10 mg **9** in 5 ml abs. Äther wurde mit 7 mg NaBH₄ 17 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung: Gemisch unter Kühlung mit nassem Äther und ca. 5 Tropfen 2N NaOH versetzt und über Cellite filtriert. Niederschlag mit Äther nachgewaschen. Vereinigte Ätherextrakte mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft: 12 mg Rohprodukt aus Äther-Pentan 8 mg **9**.

5.2.2. *LiAlH₄ in Äther*: Eine Lösung von 10 mg **9** in 5 ml abs. Äther wurde mit 5 mg LiAlH₄ 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung wie bei 5.2.1. beschrieben ergab 7 mg **9**.

5.2.3. *LiAlH₄ in Tetrahydrofuran*: 10 mg **9** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran mit 5 mg LiAlH₄ 20 Std. gekocht. Aufarbeiten (s. 5.2.1.) ergab 8 mg **9**.

5.2.4. *LiAlH₄ in Dioxan*: 10 mg **9**, in 5 ml abs. Dioxan mit 5 mg LiAlH₄ 36 Std. unter Rückfluss gekocht, ergaben nur 5 mg **9**.

5.3. *Katalytische Hydrierung von 9 zu 4 β -Hydroxy-2 β ,13-oxido-apotrichothecan*. Eine Lösung von 20 mg **9** in 5 ml Äthanol nahm in Gegenwart von 5 mg Pd-C bei 22° ein Äquiv. H₂ auf (Stillstand der Hydrierung nach 30 Min.). Nach Abfiltrieren des Katalysators über Cellit und Eindampfen der Lösung im Vakuum resultierten ca. 20 mg Rohprodukt, das nach DC. einheitlich war. Umkristallisieren aus Äther-Pentan ergab 14 mg krist. 4 β -Hydroxy-2 β ,13-oxido-apotrichothecan vom Smp. 168–174°. IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 3600, 1450, 1000, 950 und 930 cm⁻¹.

C₁₅H₂₄O₃ (252,3) Ber. C 71,38 H 9,59% Gef. C 71,09 H 9,68%

5.4. *CrO₃-Oxydation*. – 5.4.1. *13-Hydroxy- $\Delta^{2,9}$ -apotrichothecadien-4-on (14) aus 4 β -Hydroxy-2 β ,13-oxido- Δ^9 -apotrichothecen (9)*. Eine Lösung von 20 mg **9** in 10 ml Aceton wurde unter Rühren bei 0° mit 0,1 ml (ca. 3 O-Äquiv.) CrO₃-Lösung (Stammlösung: 2,67 g CrO₃ + 2,3 ml konz. H₂SO₄ + Wasser ad 10 ml) versetzt. Nach 15 Min. Rühren bei 20° wurde die Lösung mit einigen Tropfen Methanol und 20 ml Wasser versetzt, von Aceton im Vakuum bei 22° befreit und 5mal mit je 20 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Waschen mit NaHCO₃-Lösung, Trocknen über MgSO₄ und Eindampfen im Vakuum resultierten 15 mg Rohprodukt. Filtrieren in Methylenchloridlösung durch eine Schicht von neutralem Al₂O₃ und wiederholtes Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Pentan ergab 7 mg **14** in Stäbchen vom Smp. 98–99°. [α]_D²² = –28,5° ± 1° (c = 0,710 in Chloroform). UV.-Spektrum (Äthanol): λ_{\max} 213 nm (log ϵ = 3,90), 3,30 nm (log ϵ = 1,34). IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 3400, 1695, 1650 und 1595 cm⁻¹ (Lit. [6]: [α]_D²⁰ = –29,2°; λ_{\max} 215 nm).

5.4.2. *13-Hydroxy- $\Delta^{2,9}$ -apotrichothecadien-4,15-dion (19) aus 4 β ,15-Dihydroxy-2 β ,13-oxido- Δ^9 -apotrichothecen (20)*. Eine Lösung von 50 mg **20** in 2 ml abs. Pyridin wurde mit 100 mg CrO₃ versetzt, 16 Std. bei 0° gerührt, 4 Std. bei 22° stehengelassen und schliesslich auf Eis gegossen. Das Gemisch wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die Extrakte mit eiskalter 0,5N H₂SO₄, KHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (30 mg) ergab **19** in farblosen Kristallen vom Smp. 130–132°; nach Misch-Smp. und DC. identisch mit authent. Material [15].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 22. Mitteilung: R. Achini, B. Müller & Ch. Tamm, Chem. Commun. 1971, 404.
- [2] W. O. Godtfredsen, J. F. Grove & Ch. Tamm, Helv. 50, 1666 (1967).
- [3] G. G. Freeman & R. I. Morrison, Nature 162, 30 (1948); Biochem. J. 44, 1 (1949).
- [4] J. Gyimesi, E. T. Glaz & E. Csanyi, Nature 212, 617 (1966).
- [5] E. Härrri, W. Loeffler, H. P. Sigg, H. Stähelin, Ch. Stoll, Ch. Tamm & D. Wiesinger, Helv. 45, 839 (1962); B. Böhner, E. Fetz, E. Härrri, H. P. Sigg, Ch. Stoll & Ch. Tamm, *ibid.* 48, 1079 (1965).
- [6] W. O. Godtfredsen & S. Vangedal, Proc. chem. Soc. 1964, 188; Acta chem. scand. 19, 1088 (1965).
- [7] P. W. Brian & A. W. Dawkins, J. exper. Bot. 12, 1 (1961); A. W. Dawkins, J. F. Grove & B. K. Tidd, Chem. Commun. 1965, 27; E. Flury, R. Mauli & H. P. Sigg, *ibid.* 1965, 26.
- [8] J. R. Bamburg, N. V. Riggs & F. M. Strong, Tetrahedron 24, 3329 (1968).
- [9] B. K. Tidd, J. chem. Soc. 1967, 218.
- [10] J. F. Grove, Chem. Commun. 1969, 1266.
- [11] M. Okuchi, M. Itoh, Y. Kaneko & S. Doi, Agric. biol. Chemistry (Jap.) 32, 394 (1968).
- [12] T. Tatsuno, Y. Fujimoto & Y. Morita, Tetrahedron Letters 1969, 2823; J. F. Grove, J. chem. Soc. (C) 1970, 375.
- [13] T. Tatsuno, Y. Morita & M. Umeda, Chem. pharmaceut. Bull. (Jap.) 18, 1485 (1970).
- [14] J. F. Grove, J. chem. Soc. (C) 1970, 378.
- [15] S. Abrahamson & B. Nilsson, Proc. chem. Soc. 1964, 188.
- [16] J. Gutzwiler, R. Mauli, H. P. Sigg & Ch. Tamm, Helv. 47, 2234 (1964).
- [17] J. Gyimesi & A. Melera, Tetrahedron Letters 1967, 1665.
- [18] G. G. Freeman, J. E. Gill & W. S. Waring, J. chem. Soc. 1959, 1105.
- [19] J. Fishman, E. R. H. Jones, G. Lowe & M. C. Whiting, J. chem. Soc. 1960, 3948.
- [20] B. Helferich & M. Biegdorf, Tetrahedron 3, 274 (1958).
- [21] H. B. Henbest & B. B. Millward, J. chem. Soc. 1960, 3575.

- [22] C. A. Grob & P. W. Schiess, *Angew. Chem.* 79, 1 (1967).
[23] Louis F. Fieser & Mary Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York, London, Sydney 1967.
[24] J. G. Ritschard & F. A. Long, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 4162 (1959).
[25] W. S. Allen, S. Bernstein, M. Heller & R. Littell, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 4784 (1955).
[26] S. Searles Jr. & C. F. Butler, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 56 (1954).
[27] G. Büchi, C. G. Inman & E. S. Lipinsky, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 4327 (1954); S. Searles Jr., K. A. Pollant & E. F. Lutz, *ibid.* 79, 948 (1957); R. Heckendorn & Ch. Tamm, *Helv.* 51, 1068 (1968).
[28] S. Searles Jr., M. Tamres & E. R. Lippincott, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 2775 (1953).
[29] D. Guénard & R. Beugelmans, *Tetrahedron Letters* 1970, 1705.
[30] S. Searles Jr. & M. Tamres, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 3704 (1951).

226. Zur Konstitution des Pigment Red 177¹⁾

von B. K. Manukian und A. Mangini

Consiglio Nazionale delle Ricerche

Laboratorio dei composti del carbonio contenenti etero-atomi e loro applicazione, Ozzano Emilia (Bologna)

(31. III. 71)

Zusammenfassung. Auf Grund von Elementaranalyse sowie VIS.-, IR.-, NMR.- und Massenspektroskopie wird dem Pigmentfarbstoff Colour Index *Pigment Red 177* die Struktur des 4,4'-Diamino-1,1'-di-anthrachinonyls zugeschrieben.

Nach Gärtner [2] stellen 1,4- bzw. 1,5-Bis-(diamino-*s*-triazinylamino)-anthrachinonderivate Pigmente mit hoher Allgemeinheit dar. Als nun vor wenigen Jahren der neue, rote Anthrachinonfarbstoff der *Cromophthal*-Reihe²⁾ *C.I. Pigment Red 177* ohne genauere Konstitutionsangaben in den Handel kam, stellte sich die Frage, ob dieses Pigment tatsächlich solche Gruppen enthält [3].

Unsere Untersuchungen haben folgendes ergeben:

a) Einer orientierenden IR.-Aufnahme von *Pigment Red 177* [4] gemäss muss diese Verbindung ein Aminoanthrachinon-Derivat mit unsubstituierten Aminogruppen sein; die *Beilstein*-Probe verlief negativ.

b) Das Kernresonanz-Spektrum (Fig. 1) zeigte keine aliphatischen, dagegen aber aromatische Protonen zwischen 7,5 bis 8,5 ppm an. Ferner weist ein Signal bei 11,4 ppm auf austauschbare Wasserstoffatome hin. Nach Integration und Abzug der Blindprobe errechnet sich ein Verhältnis der aromatischen zu den austauschbaren H-Atomen von ca. 3:1³⁾. Zieht man die Elementaranalyse des Farbstoffes (s. exp. Teil) und das Molekulargewicht nach Abschnitt e) in Betracht, so kommt man im ganzen auf 16 Wasserstoffatome.

1) Zweite Mitteilung «Über Strukturaufklärung von Pigmentfarbstoffen mit kombinierter Spektroskopie»; erste Mitteilung s. [1].

2) Geschützter Name der Firma *CIBA AG*, Basel.

3) Die bei 1,43 ppm und 4,02 ppm auftretenden kleinen Signale stammen von Verunreinigungen des Lösungsmittels (CF₃COOD) her. Die Integrierung soll rasch und sofort nach der Aufnahme des Spektrums ausgeführt werden.