

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. BERNAUER, G. ENGLERT & W. VETTER, *Experientia* **21**, 374 (1965); K. BERNAUER, Kurzvortrag am IUPAC Symposium «The Chemistry of Natural Products» in Stockholm am 28. 6. 66.
- [2] K. BERNAUER, G. ENGLERT, W. VETTER & Ek. WEISS, *Helv.* **52**, 1886 (1969).
- [3] «International Tables for X-Ray Crystallography», vol. III, The Kynoch Press, Birmingham, England 1962.
- [4] W. C. HAMILTON, *Acta cryst.* **18**, 502 (1965).
- [5] M. HESSE, «Indolalkaloide in Tabellen», Hauptwerk (1964) und Ergänzungswerk (1968), Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg.
- [6] J. F. D. MILLS & S. C. NYBURG, *Tetrahedron Letters* **11**, 1 (1959); *J. chem. Soc.* **1960**, 1458.
- [7] A. CAMERMAN, N. CAMERMAN & J. TROTTER, *Acta cryst.* **19**, 314 (1965); A. CAMERMAN, N. CAMERMAN, J. P. KUTNEY, E. PIERS & J. TROTTER, *Tetrahedron Letters* **11**, 637 (1965).
- [8] C. ALTONA, H. J. GEISE & C. ROMERS, *Tetrahedron* **24**, 13 (1968).
- [9] W. KLYNE & V. PRELOG, *Experientia* **16**, 521 (1960).

### 193. Revidierte Struktur von Verrucarin E. Eine Synthese des Antibioticums und verwandter $\beta$ -Acetyl-Pyrrol-Derivate

Verrucarine und Roridine, 18. Mitteilung [1]

von P. Pfäffli und Ch. Tamm

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(14. VIII. 69)

*Summary.* The structure of Verrucarin E, an antibiotic isolated from *Myrothecium verrucaria*, has been corrected (cf. [4]) and shown to be that of 3-acetyl-4-hydroxymethyl-pyrrole (**2**) by comparison with a variety of  $\beta$ -acetylpyrrole-derivatives, whose NMR. chemical shifts and coupling constants are reported. Verrucarin E (**2**) has been synthesized in low yield from 3-acetylpyrrole (**12**). The following previously unknown  $\beta$ -acetylpyrrole-derivatives are described: 3-acetyl-5-methyl-pyrrole-2-carboxylic-acid (**11**), 4-acetyl-2-methyl-pyrrole (**13**), 3-acetyl-4-formyl-pyrrole (**7**), 3-acetyl-1-hydroxymethyl-pyrrole (**14**), 3-(3-hydroxypropionyl)-pyrrole (**15**), 3-(3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propionyl)-pyrrole (**16**), and 3-(3-acetyl-pyrr-1-yl)-1-(pyrr-3-yl)-propan-1-one (**17**).

Dem Antibioticum Verrucarin E, einem Vertreter aus der Klasse der Verrucarine und Roridine [2], das 1962 HÄRRI *et al.* [3] aus der Schimmelpilzart *Myrothecium verrucaria* isoliert hatten, wurde 1966 von FETZ *et al.* [4] gestützt auf chemische Umsetzungen und einem Identitätsvergleich die Struktur des 4-Acetyl-2-hydroxymethyl-pyrrols (**1**) zugeschrieben.

Neuere Untersuchungen ergaben nun, dass Verrucarin E die Struktur des isomeren 3-Acetyl-4-hydroxymethyl-pyrrols (**2**) besitzt, dies auf Grund der nachfolgend angeführten Strukturverknüpfung, spektroskopischen Befunde und anderer Hinweise. Die Fehlerquelle bei der älteren Zuordnung hatte wohl darin gelegen, dass es sich bei den zum Vergleich herangezogenen Äthyl-methyl-pyrrol-Derivaten um oxydationsempfindliche Flüssigkeiten handelte, die sich in ihren Eigenschaften unglücklich wenig voneinander unterschieden und infolgedessen Identität vortäuschten.

Die neue Strukturzuordnung stützt sich auf folgende Befunde:



tieferem Feld als  $\beta$ -Protonen absorbieren, nicht umzukehren vermag. Die aromatischen Signale des aus Verrucarín E durch Acetylierung und Hydrogenolyse [4] erhaltenen 3-Acetyl-4-methyl-pyrrols (**3**) erschienen bei 6,49 ppm und 7,30 ppm. Auf Grund der Resonanzverschiebungen, die HINMAN *et al.* [10] bei 2- bzw. 3-Methylpyrrol gegenüber Pyrrol angeben, erwartet man ausgehend von 3-Acetylpyrrol (**12**) bei einer Methyl-Substitution in 4-Stellung das Signal des C-5-Protons bei 6,39 ppm (vgl. **3**) und bei einer Methyl-Substitution in 5-Stellung das Signal des C-4-Protons bei 6,27 ppm (vgl. **13**). Der Wert von 6,49 ppm in dem aus Verrucarín E erhaltenen Methyl-acetyl-pyrrol ist im Einklang mit der 3,4-Stellung der beiden Substituenten.

2. Das aus Verrucarín E durch Acetylierung und Hydrogenolyse erhaltene Acetyl-methyl-pyrrol **3** war nicht identisch mit 4-Acetyl-2-methyl-pyrrol (**13**), ein bisher noch nicht beschriebenes Pyrrol-Derivat, das wir ausgehend von  $\alpha$ -Amino-propionaldehyd-hydrochlorid (**5**)<sup>2)</sup> und Acetylbrenztraubensäure-äthylester (**6**) synthetisierten. Die Kondensation zum Äthylester **9** erfolgte mit  $\text{KHCO}_3$  bei 50°. Hydrolyse mit NaOH bei 20° ergab das krist. 2-Carboxy-3-acetyl-5-methyl-pyrrol (**11**), das durch Erhitzen in Chinolin mit Cu-Chromit-Katalysator auf 205° zum gewünschten 4-Acetyl-2-methyl-pyrrol (**13**) decarboxyliert wurde. Das UV.-Spektrum von **13** zeigte, wie auch die UV.-Spektren von **2**, **3**, **12**, **14**, **15**, **16** und **17** die typischen  $\beta$ -Acetylpyrrol-Absorptionsmaxima, die sich deutlich von denjenigen des N- oder des  $\alpha$ -Acetylpyrrols unterscheiden (vgl. EISNER *et al.* [11]).

3. JONES & MORITZ [12] haben für Verbindungen mit Pyrrolringen, die Methyl- und Äthoxycarbonyl-Gruppen tragen, die Gesetzmässigkeit gefunden, dass sich die Wellenzahlen ihrer NH-Streckschwingungen als Summe der Wellenzahl des unsubstituierten Pyrrols ( $3496\text{ cm}^{-1}$ ) und der Substituenten-Inkremente berechnen lassen. Der Effekt jedes Substituenten ist unabhängig von anderen Gruppen und additiv. Er beträgt für eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe in  $\alpha$ -Stellung  $-9\text{ cm}^{-1}$  und in  $\beta$ -Stellung  $+2\text{ cm}^{-1}$ . Das Inkrement für eine Acetylgruppe in  $\beta$ -Stellung ergibt sich demgemäss aus dem Spektrum von 3-Acetylpyrrol (**12**) (NH:  $3457\text{ cm}^{-1}$ ) zu  $-39\text{ cm}^{-1}$ . Die NH-Absorptionen von **3** und **13** lagen bei  $3458\text{ cm}^{-1}$  bzw.  $3447\text{ cm}^{-1}$ , was den Erwartungen sehr schön entspricht.

4. Die Mehrzahl der gemessenen Spin-Spin-Kopplungskonstanten (vgl. Tab. 1) bestätigen beim Vergleich mit Kopplungskonstanten ähnlicher Pyrrol-Derivate [9] das 3,4-Substitutionsbild des Verrucarins E. Bei Strukturen mit einer Formylgruppe in  $\alpha$ -Stellung und einer freien  $\alpha'$ -Stellung sollte eine weitreichende Kopplung von ca. 1,15 Hz vom Aldehyd-Proton zum gegenüberliegenden  $\alpha'$ -Proton des Pyrrolrings auftreten. Diese war im 3-Acetyl-4-formyl-pyrrol (**7**) erwartungsgemäss nicht vorhanden. Dieses bisher noch unbekannte Pyrrol-Derivat wurde bei der Oxydation von Verrucarín E mit  $\text{CrO}_3$  in Pyridin in 90% Ausbeute erhalten. Neben dem NMR.-Spektrum bestätigte das Massenspektrum die Struktur **7**.

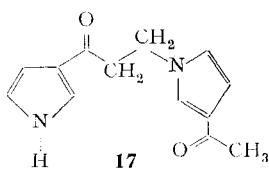
<sup>2)</sup>  $\alpha$ -Aminopropionaldehyd-hydrochlorid wurde aus Alanin-äthylesterhydrochlorid durch Reduktion mit Na-Amalgam bei  $-10^\circ$  bereitet.

<sup>3)</sup> Die Vorschriften der Literatur [13] [14] wurden darin modifiziert, dass die Chlorierung der 2-Methylgruppe des Kondensationsprodukts 2,4-Dimethyl-3-acetyl-5-äthoxycarbonyl-pyrrols und die anschließende Hydrolyse des 2-Dichlormethyl-derivats zum 2-Formyl-3-acetyl-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-pyrrol in zwei Stufen mit Reinigung der Zwischenprodukte durchgeführt wurde.

5. 3-Acetyl-4-methyl-pyrrol (**3**) wurde ausgehend von Acetylaceton und Nitroso-acetessigsäure-äthylester nach Angaben von LICHTENWALD [13] und BADGER *et al.* [14] synthetisiert<sup>8)</sup>. Das Präparat war mit dem aus dem Antibioticum erhaltenen Präparat von **3** nach folgenden Kriterien identisch: Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt, Bimorphie, NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (Bereich 0 bis 16 ppm), IR.-Spektrum in KBr (Bereich 400 bis 4000  $\text{cm}^{-1}$ ), UV.-Spektrum in Äthanol (Bereich 185 bis 350 nm).

Einer chemischen Synthese von Verrucarín E standen verschiedene erschwerende Eigenschaften im Wege, so etwa die hohe Säureempfindlichkeit des Antibioticums, die  $\beta, \beta'$ -Substitution mit freien  $\alpha$ -Stellungen und die stark desaktivierende Wirkung der Acetyl-Gruppe des Pyrrolkernes bei elektrophilen Substitutionen. Als Beispiele seien folgende negativ verlaufene Syntheseveruche angeführt: Ein Umsatz von **3** mit Bleitetraacetat führte nicht, wie von SIEDLER & WINKLER [15] bei ähnlichen Pyrrolverbindungen beschrieben, zu einer Oxydation der Methylgruppe. Eine Substitution vom FRIEDEL-CRAFTS-Typ des 2-Äthoxycarbonyl-3-acetyl-pyrrols (**12**) mit Essigsäure-chlormethylester ergab nur sehr komplexe Gemische, auf deren Trennung verzichtet wurde. Schliesslich gelang die Synthese von Verrucarín E (**2**), wenn auch mit geringer Ausbeute, durch die direkte Einführung einer Hydroxymethyl-Gruppe in  $\beta$ -Acetylpyrrol (**12**): Die Umsetzung des  $\beta$ -Acetylpyrrols mit  $\text{CH}_2\text{O}$  in wässriger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung bei 80° ergab ein kompliziertes Gemisch. Nach chromatographischer Auftrennung an einer Kieselgelsäule durch Elution mit Dichlormethan, das 1–6% Methanol enthält, liessen sich daraus die 5 folgenden Verbindungen rein erhalten: 51% Edukt **12**, 3% Verrucarín E (**2**), 10% 1-Hydroxymethyl-3-acetyl-pyrrol (**14**), 10% 3-(3-Hydroxy-propionyl)-pyrrol (**15**), 15% 3-(2-Hydroxymethyl-3-hydroxy-propionyl)-pyrrol (**16**) und – bei längerer Reaktionszeit – ca. 1% einer Verbindung, die vermutlich die Struktur von 3-(3-Acetyl-pyrrol-1-yl)-1-(pyrrol-3-yl)-propan-1-on (**17**) besitzt. Wurde der Umsatz mit  $\text{CH}_2\text{O}$  und  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in Tetrahydrofuran-Wasser-(9:1) bei 23° durchgeführt, so wurde als einziges Produkt **14** in 86% Ausbeute und in reinen Kristallen gewonnen. Mit Dimethylsulfoxid als polarem, aprotischem Lösungsmittel entstanden bei 80° nur die Verbindungen **14**, **15** und **16**. – Die Strukturen der neuen Umsetzungsprodukte wurden wie folgt bewiesen: Wie bereits erwähnt, weisen alle Produkte die für  $\beta$ -Acetylpyrrole typische UV.-Absorption auf. Der Strukturbeweis für **14** stützt sich vor allem auf das NMR.-Spektrum (vgl. Tab. 1 und 2), in dem kein N–H-Signal vorhanden ist und alle 3 aromatisch gebundenen Protonen sowie die  $\text{CH}_3\text{CO}$ -Protonen noch sichtbar sind. Demnach muss die Substitution am Stickstoff stattgefunden haben. Auch die Werte der Verbrennungsanalyse sind mit der Formel  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$  vereinbar. – Die Verbindung **15** ist mit **14** isomer. Das IR.-Spektrum zeigt eine neue, allerdings schwache HO-Bande bei 3600  $\text{cm}^{-1}$ . Im NMR.-Spektrum (vgl. Tab. 1 und 2) sind die 3 aromatischen Protonen und das N-Proton noch vorhanden. Infolgedessen kann sich eine Substitution nur an der Seitenkette vollzogen haben. Die beiden Triplette mit der gleichen Kopplungskonstante  $J = 6,4$  Hz, die nach dem Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$  sichtbar werden, bestätigen das Vorliegen einer  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppierung. Die Verbindung **15** ist das Aldolkondensationsprodukt von  $\beta$ -Acetylpyrrol (**12**) mit  $\text{CH}_2\text{O}$ . – Die Analysenwerte von **16** passten auf die Formel  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$ ; d. h.  $\beta$ -Acetylpyrrol (**12**) hat mit 2 Molekeln  $\text{CH}_2\text{O}$  reagiert. Im IR.-Spektrum treten bei 3440  $\text{cm}^{-1}$  und 3200  $\text{cm}^{-1}$  intensive Banden auf, die auf assoziierte HO- bzw. NH-Gruppen zurückzuführen sind. Im NMR.-Spektrum (vgl. Tab. 1 und 2) sind die Signale des N-

Protons und von 3 aromatischen Protonen erkennbar. Also muss auch in diesem Falle die Substitution an der Seitenkette erfolgt sein. Über die Struktur der letzteren liefert das NMR.-Spektrum leider keine Information, da alle entsprechenden Signale in den Bereich zwischen 3,0 und 4,5 ppm fallen und dort ein höchst komplexes Multiplett verursachen. Dieser Sachverhalt lässt sich jedoch auf Grund der NMR.-Spektren von  $\beta$ -Acetylpyrrol (**12**) und des Kondensationsproduktes **15** erklären. Man erwartet die chemische Verschiebung der  $-O-CH_2-$  und der HO-Signale wie in **15** bei ca. 3,87 und 3,6 ppm und das C-H-Signal – bei Additivität der Substituenteneffekte – bei 3,61 ppm, da das zur Carbonylgruppe  $\alpha$ -ständige Proton in **15** im Vergleich zu **12** durch die  $HOCH_2$ -Substitution um 0,64 ppm nach tieferem Feld verschoben worden ist. Nach diesen Daten muss es sich bei **16** um das Produkt einer zweifachen Aldolkondensation von  $CH_2O$  an  $\beta$ -Acetylpyrrol (**12**) handeln. – Das letzte isolierte Reaktionsprodukt **17** vom Smp.  $132^\circ$  bildete sich nur in sehr geringen Mengen nach einer Reaktionszeit von 24 Std. Seine Struktur ist nicht gesichert. Das UV.-Spektrum deutet auf das Vorliegen eines Pyrrols mit einer Carbonylgruppe in 3-Stellung. Die molare Extinktion ist jedoch doppelt so gross wie die der anderen Reaktionsprodukte. Die vaporometrische Molekulargewichtsbestimmung ergab in der Tat die Werte 255 und 287. Danach müssen sich in der Molekel zwei nichtkonjugierte Pyrrol-Chromophore mit je einer in 3-Stellung haftenden Oxogruppe befinden. Nach dem NMR.-Spektrum (vgl. Tab. 2) sind in beiden Pyrrolringen alle 6 aromatischen Protonen noch vorhanden. Der eine Ring trägt noch das N-Proton. An diesem Teil der Molekel hat  $CH_2O$  mit der Acetylseitenkette reagiert. Beim anderen Ring ist die Reaktion an der NH-Gruppe eingetreten. Er enthält die Acetylgruppe noch; das entsprechende 3-Protonen-Signal findet sich bei 2,27 ppm. Ferner ist die  $-CH_2-CH_2-$  Gruppe durch zwei Triplette mit den gleichen Kopplungskonstanten von  $J = 6,9$  Hz erkennbar. Nach diesen Daten scheint der Strukturvorschlag **17** am plausibelsten. Die Bildung von **17** könnte auf einer Reaktion vom Typ der MANNICH-Kondensation beruhen, obwohl die Bedingungen schwach basisch statt sauer sind.



Nachdem sich 1-Hydroxymethyl-3-acetylpyrrol (**14**) in sehr guter Ausbeute aus  $\beta$ -Acetylpyrrol (**12**) gewinnen lässt, versuchten wir noch, dieses N-Hydroxymethyl-derivat thermisch zu einem C-Hydroxymethylpyrrol, eventuell zu Verrucarín E (**2**) umzulagern. Solche Umlagerungen N-substituierter Pyrrole sind schon mehrfach beschrieben worden (vgl. [16]). Es zeigte sich jedoch, dass die Verbindung **14** bei Temperaturen über  $150^\circ$  vorwiegend in  $\beta$ -Acetylpyrrol (**12**) und  $CH_2O$  zerfällt. Daneben wird auch Verrucarín E (**2**), allerdings in kleiner Ausbeute, gebildet, z. B. beim Erhitzen von **14** in Nitrobenzol während 45 Min. auf  $200^\circ$ . Zwei weitere Produkte wurden nicht identifiziert.

Die Zahl der bisher bekannten mikrobiellen Stoffwechselprodukte, die einfache Pyrrol-derivate sind, ist relativ klein. Ein Vergleich der Strukturen derartiger Verbin-

Tabelle 1. Protonen-Kopplungskonstanten  $J$  in den NMR-Spektren einiger 3-Acetylpyrrol-Derivate<sup>4), 5)</sup>.

Pyrrolderivat	$J_{1,2}$	$J_{1,4}$	$J_{1,5}$	$J_{2,4}$	$J_{2,5}$	$J_{3,4}$	$J_{3,5}$	$J_{CH_3,4}$	$J_{CH_3,5}$
3-Acetyl-4-hydroxymethyl-pyrrol (= Verrucarin E) ( <b>2</b> )	3,0				1,95				0,4
3-Acetyl-4-methyl-pyrrol ( <b>3</b> )	3,4		2,4		2,0				0,95
3-Acetyl-4-formyl-pyrrol ( <b>7</b> )	2,9		2,9		1,9				
3-Acetylpyrrol ( <b>12</b> )					1,5	1,8	3,1		
3-Acetyl-5-methyl-pyrrol ( <b>13</b> )	3,1	2,8		1,7				0,8	

<sup>4)</sup> Um die Vergleiche zu erleichtern, wurde so nummeriert, dass das C-Atom, welches die Acetylgruppe trägt, Nr. 3 erhält.

<sup>5)</sup> Aufgenommen mit einem VARIAN-Spektrometer A-60 (60 MHz) im Spektallaboratorium unseres Instituts (K. AEGERTER). Die Verbindungen **2**, **3**, **12** und **13** wurden auch mit einem VARIAN-Spektrometer HR-100 (100 MHz) von Herrn Dr. H. FRITZ, J. R. GEIGY AG., Basel, vermessen. Die chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten (ppm) mit  $(CH_3)_4Si$  als internem Standard angegeben. Zur Bestimmung der Spin-Spin-Kopplungskonstanten wurden Doppelresonanzversuche vorgenommen. Wir möchten Herrn Dr. FRITZ für seine grosse Hilfe und freundlichen Ratschläge bestens danken.

Tabelle 2. Zuordnung der H-Atome in den NMR-Spektren<sup>4), 5)</sup>.

Substanz	Lösungs- mittel	NH	C(2)-H	C(4)-H	C(5)-H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -O CH <sub>2</sub> -N	COH	CH <sub>3</sub> - Pyrrol	COOH	CHO
3-Acetyl-4-hydroxymethyl-pyrrol (= Verrucarin E) ( <b>2</b> )	CDCl <sub>3</sub>	9,7	7,36		5,59	2,42	4,54	5,05			
3-Acetyl-4-methyl-pyrrol ( <b>3</b> )	CDCl <sub>3</sub>	8,9	7,30		6,49	2,36			2,28		
3-Acetyl-4-formyl-pyrrol ( <b>7</b> )	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	11,1	7,59		7,75	2,46					10,48
2-Carboxy-3-acetyl-pyrrol ( <b>10</b> )	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	11,8		7,05	7,26	2,69				14,91	
2-Carboxy-3-acetyl-5-methyl-pyrrol ( <b>11</b> )	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	12,6		6,70		2,25			2,59	14,87	
3-Acetylpyrrol ( <b>12</b> )	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	9,6	7,38	6,60	6,73	2,38					
3-Acetyl-5-methyl-pyrrol ( <b>13</b> )	CDCl <sub>3</sub>	9,2	7,24	6,24		2,35			2,21		
1-Hydroxymethyl-3-acetyl-pyrrol ( <b>14</b> )	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO		7,58	6,53	6,90	2,31	5,41	5,79			
3-(3-Hydroxy-propionyl)-pyrrol ( <b>15</b> )	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	10,8	7,59	6,60	6,88	2,97	3,91	3,6			
3-(2-Hydroxymethyl-3-hydroxy-propionyl)-pyrrol ( <b>16</b> )	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	11,4	7,60	6,50	6,85	3,0-	3,0-	3,0-			
3-(3-Acetyl-pyrrol-1-yl)-1-(pyrrol-3-yl)-propan-1-ol ( <b>17</b> )	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	10,1	7,61	6,60	6,88	4,5	4,5	4,5			
			7,52	6,48	6,84	3,31	4,37				

dungen wie etwa Pyrrolnitrin [17], Isopyrrolnitrin [18], Oxypyrrolnitrin [19], Prodigiosin [20], Pyoluteorin [21] oder Metacycloprodigiosin [22] mit derjenigen von Verrucaridin (2), lässt keine unmittelbare Verwandtschaft erkennen.

Wir danken dem «SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG», (Projekte Nr. 3675 und 4450) und der SANDOZ AG, Basel, für die Unterstützung unserer Arbeit.

### Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Fehler ca.  $\pm 2^\circ$ . Die IR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-IR.-125-Gitterspektrometer aufgezeichnet, bei Spektren in Lösung mit Konzentrationen von 0,06 Mol/l; die UV.-Spektren auf einem BECKMAN-DK-2-Apparat, mit Konzentrationen von  $10^{-3}$  Mol/l; die NMR.-Spektren auf einem VARIAN-Spektrometer A-60. Die Werte der chemischen Verschiebungen in ppm sind auf Tetramethylsilan bezogen; *S* = Singulett, *D* = Dublett, *T* = Triplett, *Q* = Quartett, *Qui* = Quintett, *M* = Multiplett. Die Spektren wurden im Spektrallabor des Instituts (Leitung K. AEGERTER) aufgenommen, die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium (Leitung E. THOMMEN) ausgeführt.

Für die Dünnschichtchromatographie (DC.) nach der Methode STAHL diente Kieselgel G (E. MERCK AG, Darmstadt). Als Fließmittel wurde Dichlormethan mit 3 bis 10% Methanol verwendet, bei der Chromatographie von Säuren mit 1% Ameisensäure. Eine Sichtbarmachung der Pyrrollderivate auf den Chromatogrammen war in Gegenwart von Zinksilicat im UV.-Licht (254 nm), nach 15 Min. in Jod-Dämpfen oder nach 24 Std. in feuchten HCl-Dämpfen möglich.

2. *2-Carboxy-3-acetyl-pyrrol (10)* (vgl. [5]). 25 ml konz. HCl wurden mit Eis gekühlt und dazu langsam unter Schütteln 14,6 ml (0,10 Mol) Acetalamin (MG = 133,19,  $d^{25}_4 = 0,9152$ ) getropft. Nach 48 Std. Stehen bei  $23^\circ$  wurde die Lösung des gebildeten Aminoacetaldehyd-hydrochlorids (4) bei 11 Torr und  $40^\circ$  Badtemperatur im Vakuum zum Sirup eingedampft.

In einem 500-ml-Kolben mit mechanischem Rührwerk wurden unter Eiskühlung 15,8 g (0,10 Mol) Acetylbrenztraubensäure-äthylester (6) (MG = 158,16) mit 160 ml 1M  $\text{KHCO}_3$ -Lösung vermischt. Ohne Kühlung wurde dann aus einem Tropftrichter das frisch bereitete und mit 10 ml Wasser verflüssigte Aminoacetaldehyd-hydrochlorid während 30 Min. unter Turbinieren in den Kolben getropft. Die braun gewordene Lösung wurde 30 Min. bei  $50^\circ$  gerührt, nach Abkühlen mit 25 g NaOH (0,625 Mol) in 50 ml Wasser versetzt und 48 Std. bei  $23^\circ$  stehengelassen. Hierauf wurde die Lösung mit 55 ml konz. HCl unter Rühren und Kühlung mit einer Kältemischung auf pH 2 angesäuert. Der bei  $\sim 15^\circ$  auskristallisierende Niederschlag wurde abfiltriert, 3mal mit kaltem Wasser gewaschen und im Exsikkator bei 11 Torr über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet. Das so erhaltene braune Pulver wurde 5 Min. mit 100 ml Aceton gekocht, die Aceton-Lösung bei  $23^\circ$  abgesaugt und die Extraktion mit dem Filtrerrückstand mit 50 und mit 25 ml Aceton wiederholt. Nach Eindampfen der Acetonlösungen und Trocknen im Vakuum resultierten 2,3 g 10 (15% d. Th. bezogen auf Acetalamin; MG = 153,14); nach Umkristallisieren aus 115 ml siedendem Wasser Smp.  $194\text{--}195^\circ$ . Noch unreine Produkte wurden beim Schmelzen dunkel unter deutlicher Decarboxylierung. IR. (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), Banden u. a. bei:  $3410\text{ cm}^{-1}$  (NH);  $3250\text{ cm}^{-1}$  (NH, OH assoziiert);  $1708\text{ cm}^{-1}$  (C=O, Carboxyl);  $1610\text{ cm}^{-1}$  (C=O, Acetyl). UV. (in Äthanol), Maxima bei: 214 (4,16); 259 (3,87); 307 (3,76) nm (log  $\epsilon$ ). NMR. (in  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ), Signale bei: 2,69 ppm (3 H, *S*,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 7,05 ppm (1 H, ca. *T*, C(4)-H); 7,26 ppm (1 H, ca. *T*, C(5)-H); 11,8 ppm (1 H, breit, NH); 14,91 ppm (1 H, *S*, COOH).

3. *3-Acetylpyrrol (12) aus 2-Carboxy-3-acetyl-pyrrol (10)* (vgl. [6]). Eine Mischung von 2,00 g (0,013 Mol) 10 mit 20 ml (0,17 Mol) Chinolin und 0,50 g Kupferchromit-Katalysator wurde 20 Min., bis zur Beendigung der Gasentwicklung, in einem Ölbad bei  $195^\circ$  (Temperatur des Gemisches) gehalten. Nach Abkühlen wurde das schwarze Gemisch mit 36 ml 5N HCl (0,18 Mol) stark angesäuert und filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit 100 ml Äthylacetat gewaschen und das wässrige Filtrat mit diesem Äthylacetat und mit noch 2 weiteren 100 ml Portionen Äthylacetat extrahiert. Die 3 organischen Phasen wurden 3mal mit 10 ml Wasser gewaschen<sup>6)</sup>, danach vereinigt,

<sup>6)</sup> Wegen der hohen Wasserlöslichkeit der beschriebenen Pyrrollderivate wurden bei den Extraktionen wässriger Lösungen die organischen Lösungen stets so gewaschen, dass das Wasser zuerst für den Extrakt 1, dann 2, 3, usw. verwendet wurde; dasselbe gilt für Wasser 2, 3, usw.

filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand getrocknet: 1,0 g (70%) **12** (MG = 109,13) als weisse kristalline Masse, die entweder bei 13 Torr/140° sublimiert oder aus 10 ml siedendem Benzol umkristallisiert wurde. Smp. 115–116°. IR. (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), Banden u. a. bei: 1662  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 3458  $\text{cm}^{-1}$  (NH). UV. (in Äthanol), Maxima bei: 202 (4,06); 243 (3,94); 266 (3,75) nm (log $\epsilon$ ). NMR. (in  $\text{CDCl}_3$ ), Signale bei: 2,38 ppm (3 H, S,  $\text{COCH}_3$ ); 6,60 ppm (1 H, ca. *Qui*, C(4)-H); 6,73 ppm (1 H, ca. *Q*, C(5)-H); 7,38 ppm (1 H, ca. *Qui*, C(2)-H); 9,58 ppm (1 H, breit, NH).

4. *2-Carboxy-3-acetyl-5-methyl-pyrrol (11)*. Eine Lösung von Alanin-äthylester-hydrochlorid in 170 ml Äthanol, welche durch Veresterung von 30,9 g (0,347 Mol) DL-Alanin (MG = 89,09) mit absolutem Äthanol und HCl nach azeotropem Abdestillieren des Wassers mit Benzol erhalten wurde, wurde in einen Weithalskolben auf 210 g Eis gegossen und sofort auf  $-15^\circ$  gekühlt. Der Kolben war mit einem starken mechanischen Rührwerk, Thermometer und Glaselektrode zur pH-Kontrolle versehen und tauchte in eine Kältemischung mit grosser Kapazität ein. Während 1 Std. erfolgte dann, bei konstantem Zufluss von total 150 ml 5N HCl (0,75 Mol) aus einer Bürette, die Zugabe von total 1010 g pulverisiertem 2,3-proz. Natriumamalgam (1,036 Mol Na) in der Weise, dass der pH-Wert zwischen 0 und 4 schwankte (der pH-Wert darf keinesfalls 4 übersteigen!) und die Temperatur nicht über  $-5^\circ$  stieg. Danach wurde die farblose wässrige Lösung vom Quecksilber abdekantiert, filtriert und im Vakuum bis zum Ausfallen von NaCl auf ca. 250 ml vorsichtig so eingeeengt, dass keine bereits eingetrockneten Stellen unnötig erwärmt wurden. In einem Kolben mit mechanischem Rührwerk wurden unter Eiskühlung 54,9 g (0,347 Mol) Acetyl-brenztraubensäure-äthylester mit 550 ml 1M  $\text{KHCO}_3$ -Lösung vermischt. Ohne Kühlung wurde dann aus einem Tropftrichter die frisch bereitete Lösung von 2-Aminopropionaldehyd-hydrochlorid während 30 Min. unter Turbinieren in den Kolben getropft. Die braun gewordene Lösung wurde 30 Min. bei  $50^\circ$  gerührt, nach Abkühlen mit 88 g (2 Mol) NaOH in 176 ml Wasser versetzt und 48 Std. bei  $23^\circ$  stehen gelassen. Hierauf wurde mit 195 ml konz. HCl unter Rühren und Kühlung mit einer Kältemischung auf pH 2 angesäuert. Der bei  $-15^\circ$  auskristallisierende Niederschlag wurde abfiltriert, 3mal mit kaltem Wasser gewaschen und 16 Std. im Exsikkator bei 11 Torr über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet. Das so erhaltene braune Pulver wurde 5 Min. mit 250 ml Aceton gekocht, die Aceton-Lösung bei  $23^\circ$  filtriert und die Extraktion mit dem Filtrückstand mit 125 und mit 60 ml Aceton wiederholt. Nach Eindampfen der Aceton-Lösungen und Trocknen im Vakuum resultierten 6,9 g (12%, auf Alanin bezogen) Säure **11**, die aus 1,3 l siedendem Wasser umkristallisiert wurden. Smp.  $220 \pm 10^\circ$  (Zers.). IR. (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), Banden u. a. bei: 3400  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 3250  $\text{cm}^{-1}$  (NH, OH, assoziiert); 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Carboxyl); 1608  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Acetyl). UV. (in Äthanol), Maxima bei: 221,5 (4,24); 261 (3,96); 323 (3,82) nm (log $\epsilon$ ). NMR. (in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ), Signale bei: 2,25 ppm (3 H, S,  $\text{COCH}_3$ ); 2,59 ppm (3 H, ca. *D*,  $\text{CH}_3$ -pyrryl); 6,70 ppm (1 H, *M*, C(4)-H); 12,6 ppm (1 H, breit, Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$ , NH); 14,87 ppm (S, Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$ , COOH).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$  (167,16) Ber. C 57,48 H 5,43 N 8,38% Gef. C 57,50 H 5,58 N 8,48%

5. *2-Methyl-4-acetyl-pyrrol (13) aus 2-Carboxy-3-acetyl-5-methyl-pyrrol (11)*. Eine Mischung von 3,13 g (18,7 mMol) **11** mit 31,3 ml (0,27 Mol) Chinolin und 780 mg Kupferchromit-Katalysator wurde 15 Min., bis zur Beendigung der Gasentwicklung, in einem Ölbad bei  $205^\circ$  (Temperatur des Gemisches) gehalten. Nach Abkühlen wurde das schwarze Gemisch mit 56 ml 5N HCl (0,28 Mol) stark angesäuert und durch eine Nutsche abgesaugt. Der Filtrückstand wurde mit 160 ml Äthylacetat gewaschen und das wässrige Filtrat mit diesem Äthylacetat und mit noch 2 weiteren 160 ml Portionen Äthylacetat extrahiert. Die drei organischen Phasen wurden 3mal mit 15 ml Wasser gewaschen<sup>6)</sup>, vereinigt, filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand getrocknet: 2,1 g rohes **13**, welches nach Umkristallisieren aus 105 ml siedendem Benzol-Petroläther-(1:1) 1,55 g (67%) **13** lieferte. Ein ganz reines Produkt wurde daraus durch Sublimation bei 11 Torr/150° erhalten. Smp. 116–117°. IR. (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), Banden u. a. bei: 3447  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1652  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). UV. (in Äthanol), Maxima bei: 205 (4,14); 245 (4,01); 280 (3,72) nm (log $\epsilon$ ). NMR. (in  $\text{CDCl}_3$ ), Signale bei 2,21 ppm (3 H, *D*,  $\text{CH}_3$ -pyrryl); 2,35 ppm (3 H, S,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 6,24 ppm (1 H, *M*, C(4)-H); 7,24 ppm (1 H, C(2)-H); 9,23 ppm (1 H, breit, Austausch mit NaOD, NH).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$  (123,16) Ber. C 68,27 H 7,37 N 11,37% Gef. C 68,40 H 7,48 N 11,29%

6. *3-Acetyl-4-formyl-pyrrol (7) aus Verrucaridin E (3-Acetyl-4-hydroxymethyl-pyrrol) (2)*. 154 mg (1,54 mMol)  $\text{CrO}_3$  wurden zu 1,8 ml (22,4 mMol) gekühltem Pyridin gegeben und die entstandene



Aufschlammung von Pyridin-CrO<sub>3</sub>-Komplex mit 40,0 mg (0,288 mMol) **2** vermischt. Nach 2 Std. Stehen bei 23° wurde das Gemisch unter Eiskühlung und Rühren mit 12 ml 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> stark angesäuert und durch ein Nutschenfilter gesaugt. Nach dreimaligem Ausschütteln des sauren Filtrates mit je 30 ml Äthylacetat, 4-maligem Waschen<sup>6)</sup> der Äthylacetat-Lösungen mit je 3 ml Wasser, Filtration, Eindampfen im Vakuum und Trocknen des Rückstandes bei 60°/11 Torr resultierten 35,6 mg (90%) **7** in gelblichen Kristallen. Sie wurden durch Lösen in 1,8 ml warmem Äthylacetat und Verdünnen mit 7,2 ml Pentan umkristallisiert oder bei 0,04 Torr/140° sublimiert. Smp. 162 bis 163°. IR. (in KBr), Banden u.a. bei: 3170 cm<sup>-1</sup> (NH, assoziiert); 1656 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1639 cm<sup>-1</sup> (C=O). UV. (in Äthanol), Maxima bei: 211 (4,28); 266,5 (3,97); Inflexionen bei: 227 (3,80); 282 (3,90) nm (log ε). NMR. (in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), Signale bei: 2,46 ppm (3 H, S, COCH<sub>3</sub>); 7,59 ppm (1 H, Q, vermutlich C(2)-H); 7,75 ppm (1 H, Q, vermutlich C(5)-H); 10,48 ppm (1 H, S, HCO); 11,1 ppm (1 H, breit, Austausch mit D<sub>2</sub>O, NH). Massenspektrum<sup>7)</sup>, intensive Signale bei *m/e* 137 (M+); 122 (M-CH<sub>3</sub>); 111; 109 (M-CO); 97; 94 (M-CH<sub>3</sub>-CO); 85; 83; 81; 71; 69; 67; 66 (M-CO-CH<sub>3</sub>-CO); 57; 55; 43; 41; 39; 28.

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> (137,14) Ber. C 61,31 H 5,15 N 10,21% Gef. C 61,88 H 5,51 N 10,24%

7. *Reaktion von 3-Acetylpyrrol (12) mit CH<sub>2</sub>O*. Eine Lösung von 1,00 g (9,16 mMol) **12** in 20 ml 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung wurde mit 0,45 ml 37-proz. wässriger CH<sub>2</sub>O-Lösung (ca. 5,5 mMol) versetzt, 3 Std. bei 80° gehalten und bei 11 Torr eingedampft. Der Rückstand wurde 4mal mit je 20 ml Äthylacetat extrahiert und die Lösung filtriert und abgedampft. Es verblieben 1,2 g farbloses Öl, die an 200 g Kieselgel (0,05–0,20 mm) säulenchromatographisch durch Elution mittels Dichlormethan mit 1 bis 6% Methanol in 70 400-ml-Fractionen aufgetrennt wurden.

Mit Dichlormethan-Methanol-(99:1) wurden zuerst 510 mg (51%) Ausgangsmaterial **12** eluiert, dann 129 mg (10%) 1-Hydroxymethyl-3-acetyl-pyrrol (**14**) und schliesslich 38 mg (3%) *Verrucarin E* (**2**). Bei Ansätzen mit 24 Std. Reaktionszeit wurden vor der Elution von 3-Acetylpyrrol mit Dichlormethan-Methanol-(99:1) noch 15 mg (1%) 3-(3-Acetyl-pyrrol-1-yl)-1-(pyrrol-3-yl)-propan-1-on (**17**) eluiert. Diese konnten aus 2 ml Benzol bei 70° umkristallisiert werden. Mit Dichlormethan-Methanol-(98:2) wurden dann 127 mg (10%) 3-(3-Hydroxy-propionyl)-pyrrol (**15**) eluiert. Mit Dichlormethan-Methanol-(94:6) wurden 226 mg (15%) 3-(2-Hydroxymethyl-3-hydroxy-propionyl)-pyrrol (**16**) eluiert.

1-Hydroxymethyl-3-acetyl-pyrrol (**14**) wurde durch Lösen in 1,6 ml Benzol von 70°, Animpfen und 24-stündiges Stehen bei 5° umkristallisiert. Smp. 82–83°. IR. (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Banden u.a. bei: 3585 cm<sup>-1</sup> (OH); 3220–3510 cm<sup>-1</sup> (OH, assoziiert); 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O). UV. (in Äthanol), Maxima bei: 195 (4,16); 204,5 (4,18); 246 (4,13); Inflexion bei 270 (3,91) nm (log ε). NMR. (in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), Signale bei: 2,31 ppm (3 H, S, COCH<sub>3</sub>); 5,41 ppm (2 H, breit, CH<sub>2</sub>); 5,79 ppm (1 H, Q, OH); 6,53 ppm (1 H, ca. T, C(4)-H); 6,90 ppm (1 H, ca. T, C(5)-H); 7,58 ppm (1 H, ca. T, C(2)-H).

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (139,16) Ber. C 60,42 H 6,53 N 10,06% Gef. C 60,64 H 6,64 N 10,09%

*Verrucarin E* (**2**) wurde aus 2,0 ml Benzol von 70° umkristallisiert; auch hier waren Animpfen und 24-stündige Kristallisation bei 5° nötig. Smp. 90–92°. Das Produkt war nach Smp., Misch-Smp., DC. und Spektren mit natürlichem *Verrucarin E* identisch.

3-(3-Hydroxy)-propionyl-pyrrol (**16**) wurde in 1,3 ml Äthylacetat gelöst und unter Zugabe von 6,5 ml Benzol und Animpfen 24 Std. bei 0° auskristallisiert. Smp. 69–70°. IR. (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Banden u.a. bei: 3600 cm<sup>-1</sup> (OH); 3455 cm<sup>-1</sup> (NH); 1647 cm<sup>-1</sup> (C=O). UV. (in Äthanol), Maxima bei 202,5 (4,10); 244,5 (3,98); Inflexion bei 268 (3,80) nm (log ε). NMR. (in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), Signale bei 2,97 ppm (2 H, T, COCH<sub>2</sub>C); ca. 3,6 ppm (ca. 1 H, OH); 3,91 ppm (ca. 2 H, nach D<sub>2</sub>O-Zugabe T, C-CH<sub>2</sub>-O); 6,60 ppm (1 H, ca. Q, C(4)-H); 6,88 ppm (1 H, ca. Q, C(5)-H); 7,59 ppm (1 H, ca. Qui, C(2)-H); 10,8 ppm (1 H, breit, Austausch mit D<sub>2</sub>O, NH).

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (139,16) Ber. C 60,42 H 6,53 N 10,06% Gef. C 60,46 H 6,64 N 9,87%

3-(2-Hydroxymethyl-3-hydroxy-propionyl)-pyrrol (**16**): Die erhaltenen 226 mg wurden in 23 ml siedendem Äthylacetat gelöst, die Lösung heiss filtriert, mit 1,15 ml Benzol versetzt, angeimpft, langsam abkühlen gelassen und 24 Std. bei 0° gehalten. Es resultierten Kristalle vom Smp. 118–

<sup>7)</sup> Wir danken Herrn Dr. W. VETTER, Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, für die Aufnahme des Spektrums.

122°. IR. (in KBr), u. a. Banden bei: 3440  $\text{cm}^{-1}$  (OH assoziiert); 3200  $\text{cm}^{-1}$  (NH, assoziiert); 1622  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). UV. (in Äthanol): Maxima bei 202,5 (4,12); 247 (4,00); Inflexion bei 270 (3,84) nm (loge). NMR. (in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ), Signale bei: 3,0 bis 4,5 ppm (ca. 7 H, M, CH,  $\text{CH}_2$ , OH); 6,50 ppm (1 H, ca. Q, C(4)-H); 6,85 ppm (1 H, ca. Q, C(5)-H); 7,60 ppm (1 H, ca. Qui, C(2)-H); 11,38 ppm (1 H, breit, mit  $\text{D}_2\text{O}$  Austausch, NH).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (169,18) Ber. C 56,79 H 6,55 N 8,28% Gef. C 56,98 H 6,54 N 8,25%

8. *l*-Hydroxymethyl-3-acetyl-pyrrol (**14**) aus 3-Acetylpyrrol (**12**). Eine Lösung von 100 mg (0,916 mMol) **12** in 1,5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 150 mg wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und 0,15 ml 37-proz. wässriger  $\text{CH}_2\text{O}$ -Lösung (ca. 1,8 mMol) versetzt, 24 Std. bei 23° gerührt, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das resultierende Rohkristallisat, in 1,6 ml Benzol von 70° gelöst, lieferte nach 24-stündigem Stehen bei 5° 110 mg (86%) **14** vom Smp. 81–83°.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 17. Mitteilung: R. ACHINI & CH. TAMM, *Helv.* **51**, 1712 (1968).
- [2] CH. TAMM, *Angew. Chem.* **78**, 496 (1966).
- [3] E. HÄRRI, W. LÖFFLER, H. P. SIGG, H. STÄHELIN, CH. STOLL, CH. TAMM & D. WIESINGER, *Helv.* **45**, 839 (1962).
- [4] E. FETZ & CH. TAMM, *Helv.* **49**, 349 (1966).
- [5] I. J. RINKES, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **57**, 423 (1938).
- [6] I. J. RINKES, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **56**, 1224 (1937).
- [7] R. S. SWEET, *Chem. Abstr.* **44**, P 6426 f (1950); US-Patent 2490385.
- [8] E. FISCHER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **26**, 92 (1892).
- [9] S. GRONOWITZ, A. B. HÖRNFELDT, B. GESTBLUM & R. A. HOFFMANN, *Arkiv för Kemi* **78**, 133 (1961).
- [10] R. L. HINMAN & S. THEODOROPULOS, *J. org. Chemistry* **28**, 3052 (1963).
- [11] U. EISNER & P. H. GORE, *J. chem. Soc.* **1958**, 922.
- [12] R. A. JONES & A. G. MORITZ, *Spectrochim. Acta* **21**, 295 (1965).
- [13] H. LICHTENWALD, *Z. physiol. Chem.* **273**, 118 (1942).
- [14] G. M. BADGER, R. L. N. HARRIS & R. A. JONES, *Austr. J. Chemistry* **17**, 987 (1964).
- [15] W. SIEDEL & F. WINKLER, *Liebigs Ann. Chem.* **554**, 162 (1943).
- [16] W. KUTSCHER & G. KALUZA, *Chem. Ber.* **99**, 3712 (1966).
- [17] K. ARIMA, H. IMANAKA, M. KOSAKA, A. FUKUTA & G. TAMURA, *Agr. biol. Chemistry* **28**, 575 (1964).
- [18] M. HASHIMOTO & K. HATTORI, *Bull. chem. Soc. Japan* **39**, 410 (1966).
- [19] M. HASHIMOTO & K. HATTORI, *Chem. pharmaceut. Bull.* **14**, 1316 (1966).
- [20] G. S. MARKS & L. BOGORAD, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **46**, 25 (1960).
- [21] J. BIRCH, P. HODGE, R. W. RICHARDS, R. TAKEDA & T. R. WATSON, *J. chem. Soc.* **1964**, 2641.
- [22] H. H. WASSERMAN, G. C. RODGERS & D. K. KEITH, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 1263 (1969).