

- [5] C. BODEA, E. NICCARĂ & T. SALONTAI, *Rev. roum. Chim.* **9**, 517 (1964).
 [6] R. ENTSCHHEL & P. KARRER, *Helv.* **42**, 466 (1959).
 [7] L. JAEGER & P. KARRER, *Helv.* **46**, 687 (1963).
 [8] C. BODEA, V. TAMAS & G. NEAMTU, *Rev. roum. Chim.* **9**, 839 (1964).
 [9] O. ISLER, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. SAUCY & P. ZELLER, *Helv.* **39**, 2041 (1956).
 [10] O. ISLER, M. MONTAVON, R. RÜEGG & P. ZELLER, *Helv.* **39**, 259 (1956).
 [11] J. N. MARX & F. SONDHEIMER, *Tetrahedron Suppl.* **8**, I, 1 (1966).
 [12] H. LINDLAR, *Helv.* **35**, 446 (1952).
 [13] O. ISLER, H. GUTMANN, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. RYSER & P. ZELLER, *Helv.* **40**, 1242 (1957).
 [13a] R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Angew. Chem.* **78**, 425 (1966).
 [14] O. ISLER, W. HUBER, A. RONCO & M. KOFLER, *Helv.* **30**, 1911 (1947).
 [15] I. HEILBRONN, H. R. H. JONES & F. SONDHEIMER, *J. chem. Soc.* **1947**, 1586; R. AHMAD & B. C. L. WEEDON, *ibid.* **1953**, 3286.
 [16] U. SCHWIETER, H. GUTMANN, H. LINDLAR, R. MARBET, N. RIGASSI, R. RÜEGG, S. F. SCHAE-
 REN & O. ISLER, *Helv.* **49**, 369 (1966).
 [17] R. RÜEGG, H. LINDLAR, M. MONTAVON, G. SAUCY, S. F. SCHAEAREN, U. SCHWIETER & O.
 ISLER, *Helv.* **42**, 847 (1959).
 [18] B. DISCHLER & G. ENGLERT, *Z. Naturforsch.* **16a**, 1180 (1961).
 [19] U. SCHWIETER, H. R. BOLLIGER, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, G. ENGLERT, M. KOFLER, A.
 KÖNIG, C. v. PLANTA, R. RÜEGG, W. VETTER & O. ISLER, *Chimia* **19**, 294 (1965).

168. Konformation und Circular dichroismus der Sesquiterpene vom Trichothecan-Typ und deren makrocyclischen Estern¹⁾

von G. Snatzke²⁾ und Ch. Tamm³⁾

(24. VI. 67)

In den vergangenen Jahren sind eine Reihe von mikrobiellen Stoffwechselprodukten mit antibiotischen Eigenschaften bekannt geworden, die Monoester oder makrocyclische Di- und Triester von strukturell eng verwandten Sesquiterpenalkoholen sind. Zu ihnen gehören Trichothecin [3], die Verrucarine A, B, H, J und 2'-Dehydroverrucarin sowie die Roridine A, D und E [4], ferner Trichodermin [5], Diacetoxy-scirpenol [6], Crocicin (Antibiotic T) [7] und weitere Pilzmetabolite von *Fusarium equiseti* [8]. Die Konstitution dieser Stoffe ist durch chemische Abbaureaktionen und mit Hilfe von physikalischen Methoden aufgeklärt worden. Die durch basische Hydrolyse der Pilzmetabolite erhaltenen Sesquiterpenalkohole Trichothecolon [5] [9] [10], Roridin C (Trichodermol) [5] [10] [11], Verrucarol [11] und Scirpentriol [12] sind miteinander chemisch verknüpft worden. Sie besitzen alle das gleiche Grundgerüst des Trichothecans⁴⁾. Nach den NMR.-Spektren trifft dies auch für das Crocicol [13a] zu. Durch die RÖNTGEN-Analyse des *p*-Jodbenzolsulfonats von Verrucarol [14] ist auch die absolute Konfiguration von Roridin C (Trichodermol) und Verrucarol, und damit auch der weiteren Sesquiterpenalkohole, festgelegt worden.

¹⁾ Circular dichroismus, 25. Mitteilung; 24. Mitt. vgl. [1]. Verrucarine und Roridine, 14. Mitteilung; 13. Mitt. vgl. [2].

²⁾ Organisch-chemisches Institut der Universität Bonn.

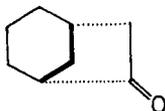
³⁾ Institut für Organische Chemie der Universität Basel.

⁴⁾ Zur Nomenklatur vgl. GODTFREDSSEN *et al.* [13].

Wir haben nun den Circular dichroismus (CD) verschiedener gesättigter und konjugierter Ketoderivate des Verrucarols und Roridins C und deren Umlagerungsprodukte sowie der Verrucarine und Roridine vermessen. Die Resultate bestätigen die durch die RÖNTGEN-Analyse erhaltene absolute Konfiguration. Darüber hinaus erlauben sie die Bestimmung der Konformation von einigen dieser Verbindungen.

A. Derivate von Roridin C (*Trichodermol*), *Trichothecolon* und *Verrucarol*

Das einfachste Keton dieser Reihe ist 4-Dehydrororidin-C (*Trichodermon*) (**1**), das positiven CD ($\Delta\epsilon_{max} = +1,54$) zeigt. Die Oxogruppe gehört gleichzeitig einem fünf- und einem siebengliedrigen Ring an, die beide nicht symmetrisch aufgebaut sind. Vorzeichen und Grösse des COTTON-Effekts können also nicht der gewöhnlichen Oktanten-Regel [15] entnommen werden, da die zweite Sphäre [16] dissymmetrisch ist. Für Fünf- und Sechsringe in der «Twist»-Konformation ist bekannt, dass deren Chiralität eindeutig den COTTON-Effekt bestimmt [17]. Je grösser der Ring ist, in den die Carbonylgruppe eingebaut ist, desto geringer wird allerdings dessen direkter Einfluss sein. Bei Makrocyclen wird man dann die Oktanten-Regel auch auf die Beiträge der Atome der zweiten Sphäre anwenden können. Bei der Kombination von Fünf- und Sechsring, wie sie etwa im Campher und verwandten Monoterpenen vorliegt, weisen beide Ringe entgegengesetzte Chiralität auf, deren Einflüsse sich daher weitgehend kompensieren. So ist es zu erklären, dass hier bereits geringe Unterschiede in der Substitution zu einer Umkehr des Vorzeichens des COTTON-Effekts führen können [18]. Wie die Literatur zeigt, bestimmt aber bei der Kombination von Fünf- und Siebenring immer der erstere den COTTON-Effekt [17], so dass z. B. das folgende Ringsystem einen positiven CD zeigt⁵⁾:



SIGG *et al.* [12c] haben den COTTON-Effekt von **1** bereits mit Hilfe der optischen Rotationsdispersion (ORD) gemessen und die absolute Konfiguration unter anderm durch Vergleich dieser Kurve mit der des (+)-Camphers, der ebenfalls einen positiven COTTON-Effekt zeigt, abgeleitet. Wie oben erwähnt, ist aber Campher kein korrektes Modell für **1**, so dass die Übereinstimmung zufällig ist.

Nach DREIDING-Modellen kann das *cis*-Oxadecalin-System von **1** zwei Konformationen mit Halbsesseln annehmen, indem die (C-15)-Methylgruppe axial in bezug auf Ring A oder axial zu Ring B angeordnet ist. Infolge starker nichtklassischer Spannung zwischen Ring A und dem Oxiraning in letzterer Konformation liegt aber praktisch nur die erstere vor. Für den kristallinen Festzustand ist dies durch die RÖNTGEN-Analyse des Verrucarins-A-*p*-jodbenzolsulfonats direkt bewiesen worden [14]. Im übrigen berührt die Konformation von Ring A die Bestimmung des Vorzeichens des COTTON-Effekts nicht wesentlich, da in beiden Möglichkeiten das Oxabicyclo[3.2.1]octanon-System der oben angegebenen Anordnung entspricht. Auch der positive CD ist damit im Einklang. Unbekannt bleibt lediglich der Einfluss des

⁵⁾ Vgl. z. B. die Ketone aus nor-Phyllocladen und Cafestol sowie entsprechende Derivate der Gibberellinsäure [19], ferner 3,5-Äthano-3-keto-steroiden [20].

Äthersauerstoffs im Siebenring; doch ist dieser so weit vom Chromophor weg, dass keine grosse Störung zu erwarten ist. Fig. 1 gibt die Oktantenprojektion von **1** wieder. Sie zeigt deutlich, dass nur die Berücksichtigung der Dissymmetrie der zweiten Sphäre zur richtigen Voraussage des Vorzeichens des CD führt.

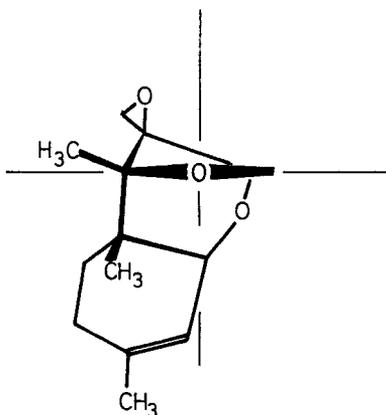
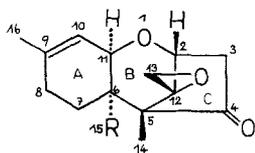


Fig. 1. Projektion von **1** entlang der O=C-Bindung

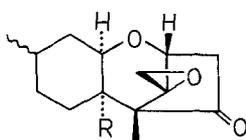
Der Übergang des ungesättigten Ringes A in **1** in den gesättigten Ring A der Dihydroverbindung **2** kann den CD auf zwei verschiedene Arten beeinflussen, nämlich durch die andersartige sterische Anordnung von Ring A, wodurch sich sein Beitrag zum COTTON-Effekt ändert, und möglicherweise auch durch eine etwas andere Konformation der Ringe B und C. Jedenfalls sollten aber diese Einflüsse klein bleiben. Tatsächlich hat auch $\Delta\epsilon_{max}$ in **2** nur sehr wenig abgenommen. Durch reduktive Öffnung des Epoxids gelangt man zu den Verbindungen **3** und **4**. Die neue (C-13)-Methylgruppe ist jetzt noch näher an den Ring A gerückt, so dass die Konformation, in der der (C-15)-Substituent axial zu Ring B zu liegen kommt, vollends unmöglich wird. Der Abbau der Spannung im Oxiranring wird sich auch auf den Bindungswinkel C-5/C-12/C-2 auswirken müssen. Dadurch wird besonders die Konformation von Ring C betroffen. Dies wirkt sich in einem etwas verkleinerten CD aus. Sein Vorzeichen entspricht aber weiterhin der unveränderten Chiralität des Bicyclo[3.2.1]octanon-Systems. Der Schritt von **3** nach **4** ergibt eine ähnliche Differenz im $\Delta\epsilon_{max}$ -Wert wie beim Übergang von **1** nach **2**.

Die Derivate **5**, **6** und **7** enthalten eine zusätzliche Aldehydgruppe [11]; sie stellen demnach γ -Dioxo-Verbindungen dar. Für solche fanden SNATZKE & FEHLHABER [22] empirisch, dass eine Vicinalwirkung zwischen den beiden Chromophoren nur stattfindet, wenn keine der beiden Carbonylgruppen in einer der Knotenebenen der anderen liegt. Das jüngst beschriebene Bornan-2,5-dion [18] folgt derselben Regel. Unter Annahme derselben Konformation wie bei **1**, **2** und **3** lässt sich dem Modell entnehmen, dass die Aldehydgruppe ungefähr in der (x, y)-Knotenfläche der Keto-Gruppe liegt. In erster Näherung wird man daher Additivität der Effekte der Aldehyd- und Keto-Gruppe erwarten dürfen. Ein Vergleich der CD-Werte zeigt auch, dass der Beitrag des Aldehyds in den beiden ungesättigten Verbindungen **5** und **7** jeweils gleich, nämlich ca. +1,1 ist. Damit übereinstimmend sollte die Aldehydgruppe in

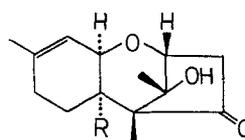
Formelschema 1



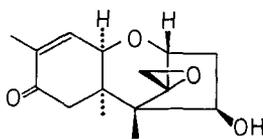
- 1 R = CH₃ [5]
5 R = CHO [11]



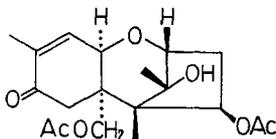
- 2 R = CH₃ [21]
6 R = CHO [11]



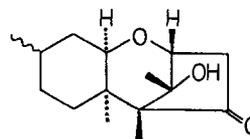
- 3 R = CH₃ [5]
7 R = CHO [11]



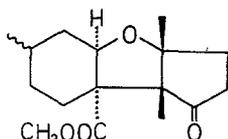
- 8 [9] [5]



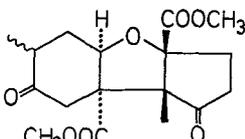
- 9 [11]



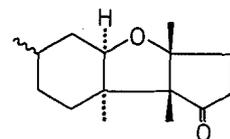
- 4 [21]



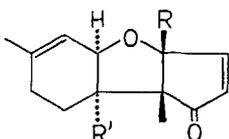
- 10 [11]



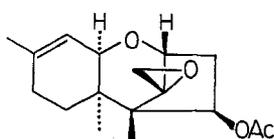
- 11 [11]



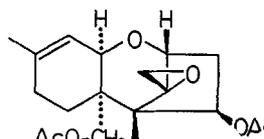
- 12 [21]



- 13 R = CH₃; R' = CH₃ [5]



- 20 [5]



- 21 [11]

- 14 R = CH₂OH; R' = CH₃ [5]

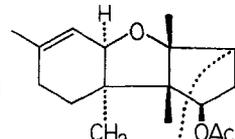
- 15 R = COOH; R' = CH₃ [5]

- 16 R = CH₃; R' = COOH [11]

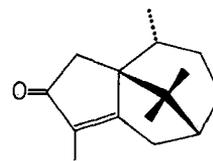
- 17 R = CH₃; R' = COOH₂ [11]

- 18 R = CH₂OH; R' = CHO [11]

- 19 R = CH₂OAc;
R' = CHO [11]



- 22 [11]



- 23 [29]

Ac = CH₃CO-

5 und 7 dieselbe Konformation haben. Beim gesättigten Derivat 6 hingegen muss Ring A eine etwas andere Konformation annehmen, was sich auf den Torsionswinkel der Aldehydgruppe auswirken wird. Der CD-Wert in 6 ist deshalb grösser, nämlich + 2. Da aber in den drei Konformationen, in denen die Carbonylgruppe jeweils ekliptisch zu einer C-C-Bindung steht [23], die einzelnen Atome immer über mehrere Oktanten (insbesondere auch vordere) verteilt sind, ist eine eindeutige Aussage über den bevorzugten Torsionswinkel der Aldehydgruppe nicht möglich.

Für die beiden konjugierten Ketone 8 und 9 wird man wieder voraussetzen dürfen, dass die (C-15)-Methylgruppe axial zum Ring A steht. Er selbst kann dann in den

zwei Konformationen A und B vorliegen, die in Fig. 2 wiedergegeben sind. Nach bekannten Regeln [16] [23] [24] folgt für A ein positives und für B ein negatives Vorzeichen des CD der R-Bande. A ist gegenüber B bevorzugt, da der spitze Winkel zwischen C=O und C=C kleiner ist. Ausserdem ist der Abstand des (7 β -H)-Atoms von der (C-13)-Methylengruppe des Oxiranringes grösser als in B. Man kann daher für den CD um 340 nm ein positives Vorzeichen voraussagen. Diese Voraussage stimmt

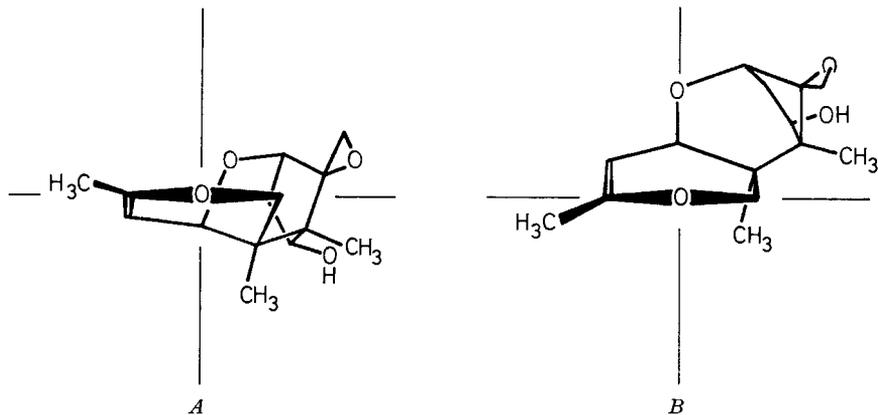


Fig. 2. Projektion für die beiden möglichen Konformationen A und B von **8** entlang der O=C-Bindung

mit dem Experiment gut überein. Die relative Grösse der Effekte ($\Delta\epsilon_{max} = +1,14$ für **8** und $+0,48$ für **9**) lässt sich ebenfalls aus dem Modell abschätzen. Im Produkt **9** mit geöffnetem Epoxidring ist die oben erwähnte Wechselwirkung des (7 β -H)-Atoms geringer, so dass die Bevorzugung von A gegenüber B (vgl. Fig. 2) geringer wird. Damit verknüpft ist die Abnahme des positiven CD. In beiden Dichrogrammen ist ein Teil des CD der K-Bande noch erfassbar. Sein Vorzeichen ist negativ und stimmt daher ebenfalls mit der Voraussage von DJERASSI *et al.* [25] überein.

In den Verbindungen mit umgelagertem Gerüst (**10** bis **19**) ist der isocyclische Fünfring in α,β -Stellung mit dem Tetrahydrofuranring verknüpft, so dass seine Konformation nicht mehr direkt aus der Formel abgelesen werden kann. Nach DREIDING-Modellen scheint er zwar koplanar zu sein; doch nimmt er im allgemeinen wegen der PITZER-Spannung eine nicht ebene Form an⁶⁾. Aus seiner Chiralität kann man das Vorzeichen des COTTON-Effekts der Ketogruppe entnehmen [17].

Beim Keton **10** dürfte auf Grund von Molekelmodellen ebenfalls diejenige Konformation am stabilsten sein, in der der 15ständige Substituent R' in bezug auf Ring A die axiale Stellung einnimmt. Die beiden angulären Methylgruppen sind formal ekliptisch zueinander angeordnet; sie werden daher die Ringe B und C etwas verdrillen, um diese Wechselwirkung zu vermindern. Wie Fig. 3 zeigt, ist dies nur in einer Richtung möglich. Aus der Projektion D kann man unmittelbar ein negatives Vorzeichen für den CD entnehmen. **11** enthält unter anderem im sechsgliedrigen Ring A noch eine zusätzliche Ketogruppe. Da die beiden Carbonylgruppen weit voneinander entfernt sind, sollten ihre COTTON-Effekte in erster Näherung additiv sein. Nach der Oktanten-Projektion (vgl. Fig. 4) erwartet man für den Cyclohexanon-Chromo-

⁶⁾ Vgl. z. B. die Messungen und Rechnungen von OUANNES & JACQUES [26].

phor einen positiven CD. Im Dichrogramm (vgl. Fig. 5) sind tatsächlich beide Banden nebeneinander zu sehen. Natürlich ist die Grösse des negativen Teils nicht mit dem CD von **10** identisch, da partielle Kompensation eintritt. Die Differenz der λ_{max} -Werte (31 nm) entspricht aber durchaus der Erwartung [27]. Im übrigen bestätigt der positive CD des 8-Ketons die obige Annahme über die Konformation des (C-15)-Substituenten, da andernfalls dafür ein negativer COTTON-Effekt resultieren würde.

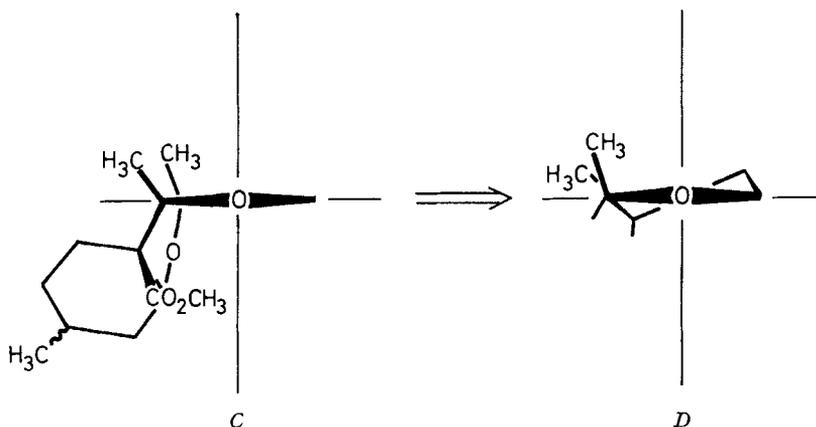


Fig. 3. Projektion von **10** entlang der O=C-Bindung. D gibt die tatsächlichen Verhältnisse wieder

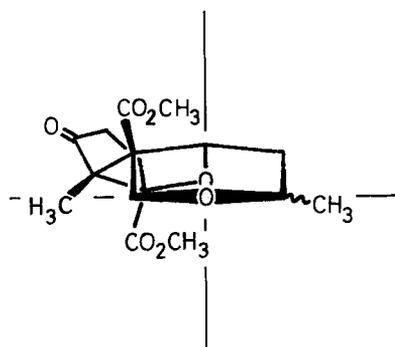


Fig. 4. Projektion von **11** entlang der Cyclohexanon-O=C-Bindung

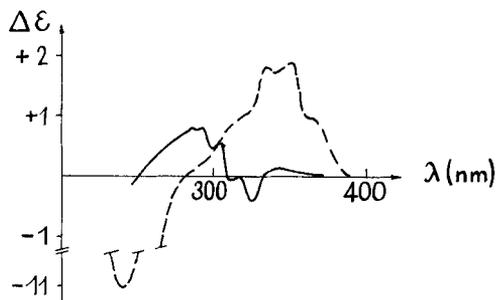


Fig. 5. CD-Kurven von **11** (—) und von **12** (-----)

Aus den Ergebnissen bei **10** und **11** darf man schliessen, dass auch in den Cyclopentenonen **12** bis **19** der (C-15)-Substituent axial zum Ring A steht. Die Wechselwirkung der beiden angulären Methylgruppen bestimmt auch in diesen Verbindungen die Chiralität des chromophoren Systems. Aus dem Modell und Fig. 6 kann entnommen werden, dass in Lösung nicht die ebene Konformation E, sondern die Anordnung F vorliegen wird. Da diese im allgemeinen zu einem positiven CD führt [28], so ist auch hier das Messergebnis ($\Delta\epsilon_{max} = +1,86$) mit dem aus Konformationsbetrachtungen abgeleiteten Vorzeichen im Einklang. Der CD der K-Bande ist stark negativ (-11) und hat damit – wie bei den meisten konjugierten Enonen – ein entgegengesetztes Vor-

zeichen zu dem der R-Bande (vgl. Fig. 5). Das einzige bisher bekannte Beispiel, bei dem die Regel über den Zusammenhang von Vorzeichen des CD und Chiralität eines Cyclopentenon-Systems durchbrochen wird, ist Cyperotundon (**23**) [29]⁷⁾.

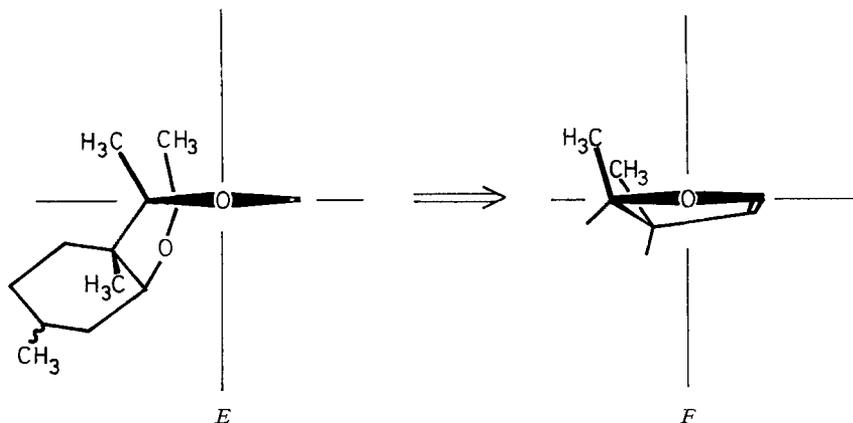


Fig. 6. Projektion von **12** entlang der O=C-Bindung. F gibt die tatsächlichen Verhältnisse wieder

Die Verbindungen **13** bis **17** zeigen ein zu **12** analoges circulardichroitisches Verhalten, wobei auffällt, dass bei **16** und **17**, in denen C-15-Sauerstoff substituiert ist, die Partialbande um 335 nm grösser wird als die um 350 nm. Der CD der K-Bande ist in allen Verbindungen negativ und, mit Ausnahme der beiden Derivate **14** und **15**, die an C-13 Sauerstoff gebunden haben, sehr gross.

Für die Aldehyde **18** und **19** erwartet man zusätzlich zu den beiden erwähnten Banden des Enon-Systems einen CD um 300 nm. Ausserdem sollte wegen der Sauerstoffsubstitutionen an C-13 und C-15 das Hauptmaximum der R-Bande um 335 nm liegen und das $\Delta\epsilon_{max}$ der K-Bande nicht zu gross sein. Die gemessenen Werte stimmen mit diesen Voraussagen bestens überein. Der CD der Aldehydgruppe ist als Schulter auf der kurzwelligen Seite der R-Bande des Enon-Systems zu sehen. Der COTTON-Effekt der Aldehydgruppe ist zwar positiv, aber wesentlich kleiner als in den Verbindungen **5** bis **7** mit nicht umgelagertem Gerüst⁸⁾.

Das Vorzeichen des COTTON-Effekts einiger Acetylderivate [30] konnte aus dem langwelligen Anstieg der CD-Kurven um 220 nm ermittelt werden; doch gelang es aus apparativen Gründen nicht, durch das Maximum zu registrieren. Der CD ist positiv für die Acetylderivate **20** und **21** und negativ für **22**.

B. Verrucarine und Roridine

Ausserordentlich interessant ist der Vergleich der COTTON-Effekte der verschiedenen makrocyclischen Di- und Triester des Verrucarols (vgl. Formelschema 2). Die untersuchten Verrucarine A (**24**), B (**25**) und J (**26**) unterscheiden sich von den korrespondierenden Roridinen A (**27**), D (**28**) und E (**29**) durch den Ersatz der Mucon-

⁷⁾ Eine nähere Untersuchung dieses Systems ist im Gange.

⁸⁾ Die Zahlenwerte für **19** sind nur relativ zueinander zu werten, da die Substanz amorph ist und trotz scharfem Trocknen noch immer Spuren von Lösungsmittel enthält.

säure-Einheit durch einen Teil der konjugierten Diencarbonsäure Roridinsäure (vgl. [31]–[36]). Die Stereochemie der beiden Chromophore ist dabei die gleiche. Sowohl die Verrucarine als auch die Roridine weisen im UV.-Spektrum eine intensive K-Bande

des $\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$ resp. des $\text{O}-\overset{\text{R}}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$ Systems um 260 nm auf. In Analogie zu den Derivaten von α,β -ungesättigter Carbonsäure, deren R-Bande um 260 nm liegt [37], wird man hier eine ähnliche Bande um 280 nm erwarten dürfen, die in den UV.-Spektren wegen ihrer geringen Intensität nicht zu sehen ist, aber optisch aktiv sein sollte. Die mit der 4-Hydroxygruppe des Verrucarols

verknüpfte $\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe des Verrucarins A (**24**) ist dabei im Kristallzustand cisoid angeordnet, die zweite α,β -ungesättigte Estergruppe der Muconsäure transoid [14]. Erstere weicht dabei stark von der Koplanarität ab, letztere kaum. Postuliert man zunächst, dass in Lösung eine ähnliche Konformation am stabilsten ist, so lässt sich das Vorzeichen der R-Bande voraussagen, da SNATZKE *et al.* [38] vor kurzem zeigen konnten, dass für den Fall einer dissymmetrischen ersten Sphäre die entsprechenden Ketonregeln auf Lactone übertragen werden können. Dies wurde an transoiden α,β -ungesättigten und inhärent dissymmetrischen β,γ -ungesättigten Lactonen sowie an α,β -Epoxy lactonen geprüft.

Aus den publizierten Atomkoordinaten im Kristallzustand ergeben sich die in Fig. 7 wiedergegebenen Projektionen für die beiden Enden des Muconsäure-Teils,

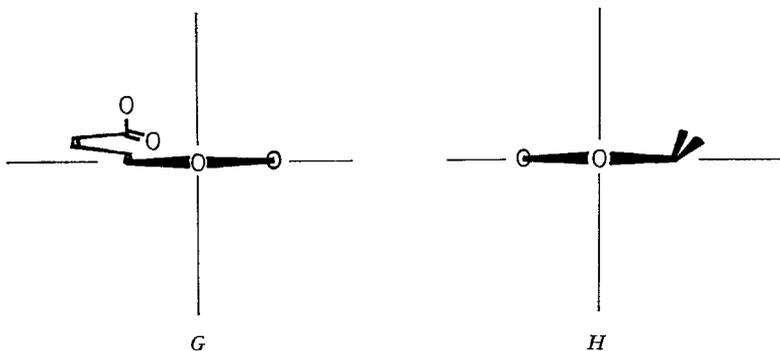


Fig. 7. Projektion von Verrucarin A (**24**):

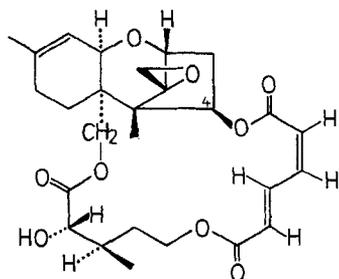
G: entlang der O=C-Bindung der transoiden α,β -ungesättigten Estergruppe (Abweichung von der Koplanarität stark übertrieben dargestellt)

H: entlang der O=C-Bindung der cisoiden α,β -ungesättigten Estergruppe

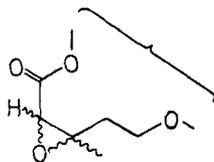
wobei sich G auf die transoide und H auf die cisoiden Enon-Gruppe beziehen. Aus beiden kann man auf Grund der entsprechenden Regeln für Enone [16] [24] [28] [39] je ein negatives Vorzeichen für den CD voraussagen. Dies fanden wir auch tatsächlich in Dioxan. Man darf daraus den Schluss ziehen, dass *die im Kristallzustand stabilste Konformation auch in Lösung bevorzugt ist.*

Neben der R-Bande liess sich im Verrucarin A (**24**) auch die K-Bande bei 255 nm ausmessen; sie hat einen sehr stark positiven CD (vgl. Fig. 8). Da für diesen Befund zu wenig Messungen an Vergleichssubstanzen vorliegen, möchten wir nur die Tatsache

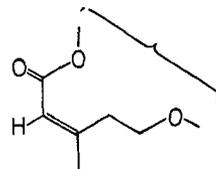
Formelschema 2



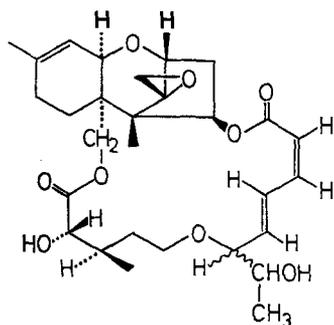
24 Verrucarín A [31]



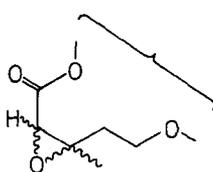
25 Verrucarín B [32]



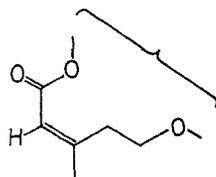
26 Verrucarín J [33]



27 Roridin A [34]



28 Roridin D [35]



29 Roridin E [36]

vermerken, dass die Vorzeichen der beiden COTTON-Effekte entgegengesetzt sind, ohne aber weitere Schlüsse daraus zu ziehen.

Verrucarín B (25), das an Stelle der α -Hydroxyester- eine α,β -Epoxyester-Gruppe enthält, gibt fast dasselbe Bild (vgl. Fig. 8). Man kann daraus ableiten, dass durch den Austausch der beiden funktionellen Gruppen die Gesamtkonformation des grossen Ringes praktisch nicht beeinflusst wird. Auch bei den Rifamycinen wurde kürzlich

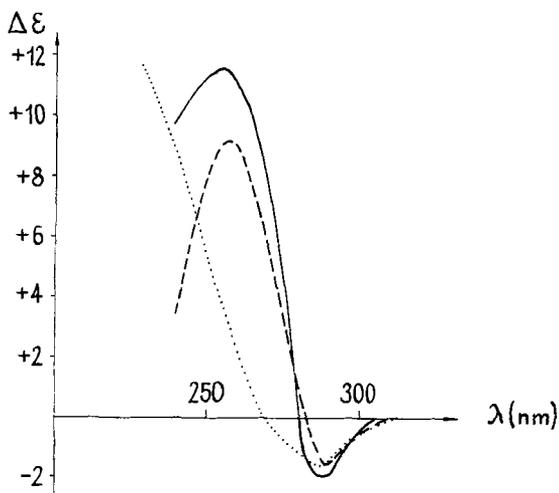


Fig. 8. CD-Kurven von Verrucarín A (24) (—), Verrucarín B (25) (---) und Verrucarín J (26) (.....)

gefunden, dass eine kleine chemische Veränderung des Makrocyclus dessen Konformation im Festzustand praktisch nicht ändert [40]. Die entsprechenden Roridine A (**27**) und D (**28**) geben im Bereich der K-Bande um 266 nm ebenfalls einen sehr starken positiven CD (vgl. Fig. 9); doch konnte hier keine langwelligere Bande beobachtet

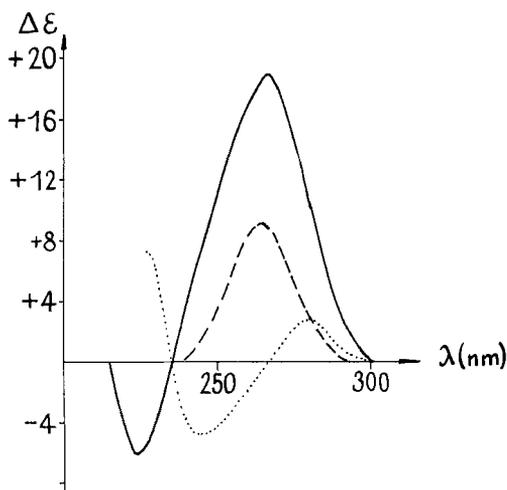


Fig. 9. CD-Kurven von Roridin A (**27**) (—), Roridin D (**28**) (---) und Roridin E (**29**) (·····)

werden. Nach den Ergebnissen bei Roridin E (**29**) (siehe unten) ist der CD der R-Bande von **27** und **28** vermutlich schwach positiv, so dass er im Ausläufer der intensiven K-Bande untergeht. Der positive CD der K-Bande macht es wahrscheinlich, dass die Gesamtchiralität des Dien-Systems derjenigen des Muconsäureteils der entsprechenden Verrucarine A (**24**) und B (**25**) gleicht. Die cisoide Estercarbonylgruppe ist aber sehr wahrscheinlich gegenüber der α,β -ständigen C=C-Bindung entgegengesetzt verdreht als in den Verrucarinen. Bei Roridin A (**27**) konnten wir ausserdem noch einen negativen COTTON-Effekt mittlerer Grösse ($\Delta\epsilon_{max} = -6,3$) um 223 nm nachweisen, der vermutlich einer zweiten K-Bande des Dienester-Systems zukommt⁹⁾.

Ganz andere Verhältnisse findet man hingegen in den beiden Anhydro-Verbindungen Verrucaridin J (**26**) und Roridin E (**29**). Erstere zeigt zwar noch die negative R-Bande üblicher Grösse; doch im Gebiet der K-Bande ist kein COTTON-Effekt mehr mit Sicherheit feststellbar (vgl. Fig. 8). Dafür fanden wir in der kurzwelligen Region einen steilen Anstieg (K-Bande des ungesättigten Estersystems?). Entweder ist durch die Ausbildung einer zusätzlichen α,β -ungesättigten Estergruppierung die Konformation des Makroringes drastisch verändert worden, oder der CD, dessen R-Bande ebenfalls um 260 nm liegen sollte, kompensiert den COTTON-Effekt der K-Bande des Muconsäureteils. Beim Roridin E (**29**) tritt jetzt eine positive Vorbande auf (vgl. Fig. 9), was die Annahme stützt, dass ein solcher positiver CD im selben Bereich auch bei Roridin A (**27**) und Roridin D (**28**) vorliegt. Daneben fanden wir einen mässig starken CD bei 245 nm und einen intensiven unterhalb 230 nm. Wahrscheinlich handelt es sich hier aber um die R- und K-Banden der α,β -ungesättigten Estergruppierung, während – ähnlich wie beim Verrucaridin J (**26**) – die K-Bande der $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -

⁹⁾ Vgl. die ähnlichen Verhältnisse bei Enonen in der K-Region nach Messungen von VELLUZ *et al.* [41].

ungesättigten Estergruppierung nicht mehr zu finden ist. Obwohl eine detailliertere Aussage über die Konformation des Makrorings noch nicht möglich ist, sprechen die Daten doch sehr dafür, dass die Konformationsänderung durch die Dehydratisierung in der Verrucar- und Roridin-Reihe analog sind.

Während die CD-Ergebnisse bei den makrocyclischen Di- und Triestern wegen des Fehlens von Vergleichsdaten nur unvollständig gedeutet werden können, sind die Daten der Derivate der Sesquiterpenalkohole und ihrer Umlagerungsprodukte in jedem Falle mit den auf anderem Wege abgeleiteten Strukturen im Einklang.

Wir möchten Herrn Dr. W. O. GODTFREDSSEN, LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, Ballerup, Dänemark, für die grosszügige Überlassung von Substanzproben aus der Roridin-C-Reihe und Herrn Dr. H. HIKINO, Tohoku-Universität, Sendai, Japan, für ein Muster von Cyperotundon unseren besten Dank aussprechen.

G. S. dankt der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und Ch. T. dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt Nr. 3524) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Frau M. FRICKE, Fr. M. BOEDER und Herrn E. KIERMAYR danken wir für geschickte experimentelle Hilfe bei den CD-Messungen.

Experimentelles

Die CD-Messungen wurden mit einem Dichrographen von ROUSSEL-JOUAN bei 20° und einer Schichtdicke von 2 cm und, wenn nicht anders angegeben, in Dioxan gemessen. Die Konzentration ist in mg/g Lösungsmittel angegeben, die CD-Werte sind in den Nulldurchgängen und in den Maxima als $\lambda[\text{nm}] (\Delta\epsilon)$ angegeben, wobei Inflexionen durch *i* gekennzeichnet sind. Die Werte für die Verbindungen **24** bis **29** sind wegen der starken Absorption weniger genau.

1: $c = 1,06$: 335 (0), 321 (+1,17), 309 (+1,54), 299 (+1,12), 262 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

2: $c = 0,61$: 331 (0), 320 (+1,05), 308 (+1,31), 298 (+0,84), 277 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

3: $c = 0,77$: 331 (0), 315 (+0,66), 305 (+0,85), 294*i* (+0,61), 259 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

4: $c = 0,96$: 326 (0), 316 (+0,42), 304 (+0,42), 295*i* (+0,19), 282 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

5: $c = 0,62$: 332 (0), 322 (+1,69), 309 (+2,64), 299 (+2,33), 249 (0).

6: $c = 0,82$: 348 (0), 319 (+2,35), 309 (+3,78), 299 (+3,45), 255 (0), 247 (-0,13), 239 (0), positiv bei kürzeren Wellenlängen.

7: $c = 0,84$: 349 (0), 340 (+0,05), 335 (0), 333 (-0,05), 330 (0), 313 (+1,37), 303 (+1,99), 295 (+1,72), 255 (0).

8: $c = 0,61$: 382 (0), 366 (+0,32), 353 (+0,76), 339 (+1,14), 328 (+0,89), 279 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

9: $c = 0,67$: 380 (0), 328 (+0,48), 277 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

10: $c = 0,47$: 337 (0), 324 (-1,04), 312 (-1,73), 301 (-1,56), 292*i* (-1,0), 252 (-0,15, negatives Minimum), negativer bei kürzeren Wellenlängen.

11: $c = 0,83$: 376 (0), 345 (+0,13), 330 (0), 324 (-0,39), 317 (0), 312 (-0,06), 310 (0), 304 (+0,56), 293 (+0,82), 286 (+0,80), 253 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

12: $c = 0,95$: 388 (0), 367*i* (+0,97), 351 (+1,86), 336 (+1,79), 322*i* (+1,07), 280 (0); $c = 0,05$: 242 (-11,0).

13: $c = 1,15$: 384 (0), 365*i* (+0,88), 350 (+1,77), 336 (+1,73), 325*i* (+1,16), 280 (0); $c = 0,07$: 245 (-9,0), 228 (0).

14: $c = 0,92$: 390 (0), 367*i* (+0,81), 350 (+1,66), 337 (+1,61), 323*i* (+0,98), 280 (0); $c = 0,03$: 244 (-7,4), 225 (0), positiv bei kürzeren Wellenlängen.

15: $c = 0,93$: 390 (0), 365*i* (+0,91), 350 (+1,81), 336 (+1,77), 325*i* (+1,19), 277 (0); $c = 0,04$: 241 (-4,0), 222 (0).

16: $c = 0,84$: 380 (0), 361*i* (+0,81), 348 (+1,58), 334 (+1,63), 323*i* (+1,17), 275 (0); $c = 0,03$: 242 (-13,7), 221 (0).

- 17:** $c = 0,87$: 380 (0), 363i (+0,79), 348 (+1,62), 335 (+1,66), 323i (+1,15), 277 (0); $c = 0,03$: 243 (-12,5), 224 (0).
- 18:** $c = 0,80$: 387 (0), 365i (+1,05), 350 (+2,19), 336 (+2,42), 324i (+1,71), 295 bis 285 (+0,33), 274 (0); $c = 0,03$: 244 (-5,6), 228 (0), positiv bei kürzeren Wellenlängen.
- 19:** $c = 0,47$: 379 (0), 363 (+0,24), 347 (+0,53), 335 (+0,62), 318 (+0,65), 284 (+0,06, Minimum), 272 (+0,23), 265 (0); $c = 0,09$: 242 (-2,5).
- 20:** $c = 0,97$: 270 (0), positiv bei kürzeren Wellenlängen.
- 21:** $c = 0,78$: 248 (0), positiv bei kürzeren Wellenlängen.
- 22:** $c = 0,95$: 260 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.
- 23:** $c = 1,19$: 361 (0), 342i (-0,60), 323i (-1,53), 316 (-1,62), 270 (0), stark positiv bei kürzeren Wellenlängen.
- 24:** $c = 0,08$: 308 (0), 288 (-1,9), 280 (0); $c = 0,03$: 255 (+11,5).
- 25:** $c = 0,14$: 308 (0), 290 (-1,56), 282 (0); $c = 0,02$: 260 (+9,1).
- 26:** $c = 0,13$: 310 (0), 287 (-1,64), 270 (0), stark positiv bei kürzeren Wellenlängen.
- 27:** $c = 0,02$: 295 (0), 267 (+18,7), 236 (0), 222 (-6,2).
- 28:** $c = 0,01$: 295 (0), 265 (+9,8), 240 (0).
- 29:** $c = 0,03$: 295 (0), 280 (+2,8), 265 (0), 245 (-4,7), 235 (0), stark positiv bei kürzeren Wellenlängen.

SUMMARY

The circular dichroism of keto derivatives with trichothecane skeleton and some of their rearrangement products has been measured. The sign (and sometimes even the magnitude) of all COTTON effects can be explained by applying the respective rules for the cyclohexanone, cyclopentanone, enone and ene-ester chromophores. Thus conformations could also be determined in those cases which did not follow unambiguously from conformational analysis. The conformation of the muconic acid moiety of the macrocyclic ring of verrucaric acid is the same in dioxane solution as in the crystalline state.

Organisch-chemisches Institut der
Universität Bonn,
Institut für Organische Chemie
der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. H. ROBINSON, L. MILEWICH, G. SNATZKE, S. R. WALLIS & W. KLYNE, *J. chem. Soc.* 1967, im Druck.
- [2] W. ZÜRCHER & CH. TAMM, *Helv.* 49, 2594 (1966).
- [3] G. G. FREEMAN & R. I. MORRISON, *Nature* 162, 30 (1948); *Biochem. J.* 44, 1 (1949).
- [4] E. HÄRRI, W. LOEFFLER, H. P. SIGG, H. STÄHELIN, CH. STOLL, CH. TAMM & D. WIESINGER, *Helv.* 45, 839 (1962); B. BÖHNER, E. FETZ, E. HÄRRI, H. P. SIGG, CH. STOLL & CH. TAMM, *Helv.* 48, 1079 (1965), sowie [2].
- [5] W. O. GODTFREDSSEN & S. VANGEDAL, *Proc. chem. Soc.* 1964, 188; *Acta chem. scand.* 19, 1088 (1965).
- [6] P. W. BRIAN, A. W. DAWKINS, J. F. GROVE, H. G. HEMMING, D. LOWE & G. L. F. NORRIS, *J. exp. Bot.* 12, 1 (1961).
- [7] E. T. GLÁZ, E. SCHREIBER, J. GYIMESI, I. HORVATH, K. STECZEK, A. SZENTIRMAI & G. BOHUS, *Nature* 184, 908 (1959); J. GYIMESI, *Acta chim. Hung.* 45, 323 (1965); E. T. GLÁZ, E. CSANYI & J. GYIMESI, *Nature* 212, 617 (1966).
- [8] A. W. DAWKINS, J. F. GROVE & B. K. TIDD, *Chem. Commun.* 1965, 27; B. K. TIDD, *J. chem. Soc.* 1967, 218.
- [9] G. G. FREEMAN, J. E. GILL & W. S. WARING, *J. chem. Soc.* 1959, 1105; J. FISHMAN, E. R. H. JONES, G. LOWE & M. C. WHITING, *ibid.* 1960, 3948.
- [10] S. ABRAHAMSSON & B. NILSSON, *Proc. chem. Soc.* 1964, 188.

- [11] J. GUTZWILLER, R. MAULI, H. P. SIGG & CH. TAMM, *Helv.* **47**, 2234 (1964).
- [12] (a) E. FLURY, R. MAULI & H. P. SIGG, *Chem. Commun.* **1965**, 26; (b) A. W. DAWKINS, J. F. GROVE & B. K. TIDD, *ibid.* **1965**, 27; (c) H. P. SIGG, R. MAULI, E. FLURY & D. HAUSER, *Helv.* **48**, 962 (1965); (d) A. W. DAWKINS, *J. chem. Soc.* **1966** (C), 116.
- [13] W. O. GODTFREDSSEN, JOHN FREDERICK GROVE & CH. TAMM, *Helv.* **50**, 1666 (1967).
- [13a] J. GYIMESI & A. MELERA, *Tetrahedron Letters* **1967**, 1665.
- [14] A. T. MCPHAIL & G. A. SIM, *Chem. Commun.* **1965**, 350; *J. chem. Soc.* **1966** (C), 1394.
- [15] W. MOFFIT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4013 (1961).
- [16] G. SNATZKE, *Tetrahedron* **21**, 413 (1965).
- [17] W. KLYNE, *Tetrahedron* **13**, 29 (1961); C. DJERASSI & W. KLYNE, *Proc. natl. Acad. Sci. (USA)* **48**, 1093 (1962).
- [18] D. E. BAYS, G. W. CANNON & R. C. COOKSON, *J. chem. Soc.* **1966**, 885.
- [19] A. I. SCOTT, F. MCCAPRA, F. COMER, S. A. SUTHERLAND, D. W. YOUNG, G. A. SIM & G. FERGUSON, *Tetrahedron* **20**, 1339 (1964).
- [20] P. CRABBÉ, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, Holden-Day, San Francisco 1965, p. 115.
- [21] W. O. GODTFREDSSEN *et al.*, unpubliziert.
- [22] G. SNATZKE & H.-W. FEHLHABER, *Tetrahedron* **20**, 1243 (1964).
- [23] R. W. KILB, C. C. LIN & E. B. WILSON, *J. chem. Physics* **26**, 1695 (1957); S. S. BUTCHER & E. B. WILSON, *ibid.* **40**, 1671 (1964).
- [24] W. B. WHALLEY, *Chemistry & Ind.* **1962**, 1024.
- [25] C. DJERASSI, R. RECORDS, E. BUNNENBERG, K. MISLOW & A. MOSCOWITZ, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 870 (1962).
- [26] C. OUANNES & J. JACQUES, *Bull. Soc. chim. France* **1965**, 3601, 3611.
- [27] TH. BÜRER, *Helv.* **46**, 2388 (1963); K. M. WELLMAN, P. H. A. LAUR, W. S. BRIGGS, A. MOSCOWITZ & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 66 (1965).
- [28] G. SNATZKE, *Tetrahedron* **21**, 421 (1965).
- [29] H. HIKINO, K. AOTA & T. TAKEMOTO, *Chem. pharm. Bull. (Japan)* **14**, 890 (1966).
- [30] J. P. JENNINGS, W. KLYNE, W. P. MOSE & P. M. SCOPES, *Chem. Commun.* **1966**, 553.
- [31] J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 157 (1965); W. ZÜRCHER, J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *ibid.* **48**, 840 (1965).
- [32] J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 177 (1965).
- [33] E. FETZ, B. BÖHNER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 1669 (1965).
- [34] B. BÖHNER & CH. TAMM, *Helv.* **49**, 2527 (1966).
- [35] B. BÖHNER & CH. TAMM, *Helv.* **49**, 2547 (1966).
- [36] CH. TAMM *et al.*, unpublizierte Versuche.
- [37] Vgl. z. B. U. WEISS & H. ZIFFER, *J. org. Chemistry* **28**, 1248 (1963).
- [38] G. SNATZKE, H. SCHWANG & P. WELZEL, in R. BONNETT & J. G. DAVIS (Ed.), *Some newer physical methods in structural chemistry*, United Trade Press, London 1967, S. 159.
- [39] G. SNATZKE, *Tetrahedron* **21**, 439 (1965).
- [40] M. BRUFANI, W. FEDELI, G. GIACOMELLO & A. VACIAGO, *Experientia* **23**, 508 (1967).
- [41] L. VELLUZ, M. LEGRAND & R. VIENNET, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **261**, 1687 (1965).
-