

Weitere Destillation des rohen CH_2Cl_2 -Extraktes bei 40–60°/12 Torr lieferte noch 67 mg farbloses Öl, das nach Impfen weitere 67 mg rohes krist. (\pm)-Verrucarinolacton (**12**) lieferte. Die durch das Ausschütteln verbliebene wässrige Phase wurde noch 5 Tage im KUTSCHER-STEUDEL-Apparat mit CH_2Cl_2 extrahiert; nach Trocknen und Eindampfen im Vakuum resultierten 140 mg gelbes, trübes Öl, das aber nach DC. kein Lacton, sondern mehrere polare Substanzen enthielt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 15. Mitteilung: W. O. GODTFREDSSEN, JOHN FREDERICK GROVE & CH. TAMM, *Helv.* **50**, 1666 (1967).
 [2] E. HÄRRI, W. LOEFFLER, H. P. SIGG, H. STÄHELIN, CH. STOLL, CH. TAMM & D. WIESINGER, *Helv.* **45**, 839 (1962).
 [3] CH. TAMM & J. GUTZWILLER, *Helv.* **45**, 1726 (1962); J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 157 (1965).
 [4] J. W. CORNFORTH, R. H. CORNFORTH, G. POPJÁK & I. YOUHOTSKY GORE, *Biochem. J.* **69**, 146 (1958).
 [5] J. S. VITTIMBERGA & B. M. VITTIMBERGA, *J. org. Chemistry* **30**, 746 (1965).
 [6] Vgl. H. PLIENINGER, *Chem. Ber.* **83**, 265 (1950).
 [7] L. J. BELLAMY & R. L. WILLIAMS, *J. chem. Soc.* **1957**, 4294; R. N. JONES, D. A. RAMSAY, F. HERLING & K. DOBRINER, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2828 (1952).
 [8] G. NATTA & P. PINO, *Chim. e Ind.* **37**, 109 (1949); P. PINO, *Gazz. chim. ital.* **81**, 625 (1951).
 [9] C. K. INGOLD, *J. chem. Soc.* **127**, 2676 (1922).
 [10] R. PAUL & S. TSCHELTSCHIEFF, *Bull. Soc. chim. France* **1948**, 197.
 [11] C. S. HUDSON, O. HARTLEY & C. B. PURVES, *J. Amer. chem. Soc.* **56**, 1248 (1934); T. REICHSTEIN & A. GRÜSSNER, *Helv.* **23**, 650 (1940); H. E. CARTER & L. F. NEY, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 312 (1941); C. S. HUDSON, *Adv. Carbohydrate Chemistry* **1**, 1 (1945).
 [12] G. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* **8**, 37 (1962).
 [13] Vgl. E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 2. Aufl. 1967; K. RANDEKATH, «Dünnschichtchromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.
 [14] M. ABDEL-AKHER & F. SMITH, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5859 (1951).

**196. Der oxydative Abbau von Roridin A,
ein weiterer Beweis für die Art der Verknüpfung der
Roridinsäure mit Verrucarol**

Verrucarine und Roridine, 17. Mitteilung [1]

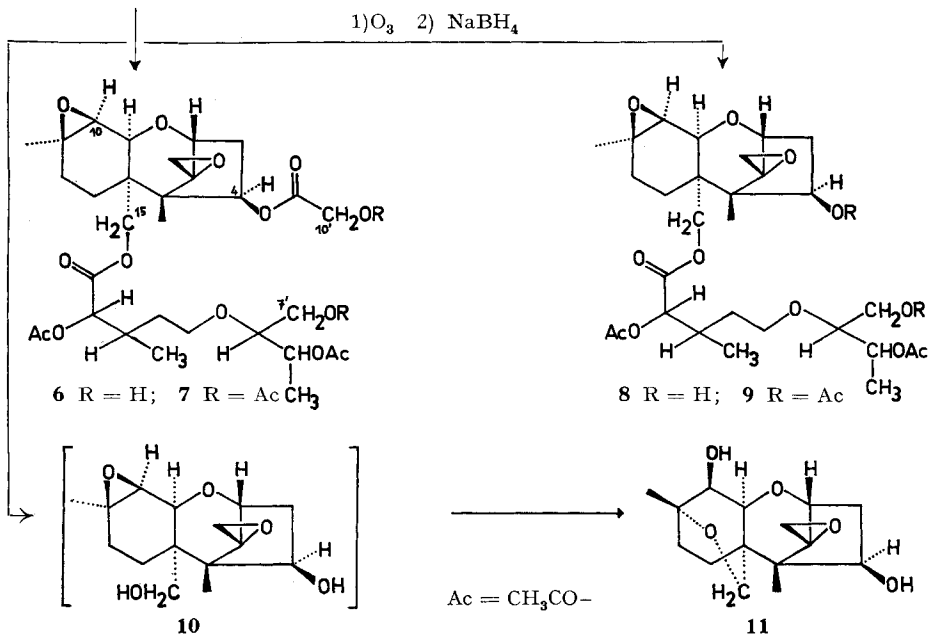
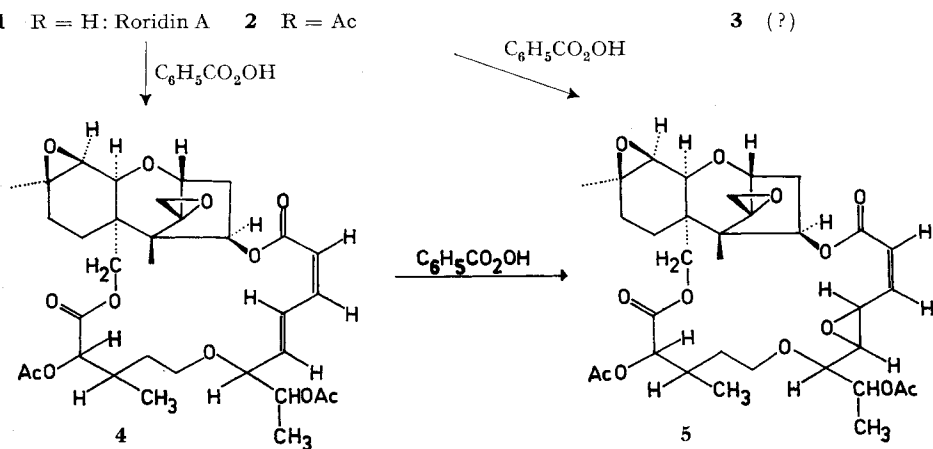
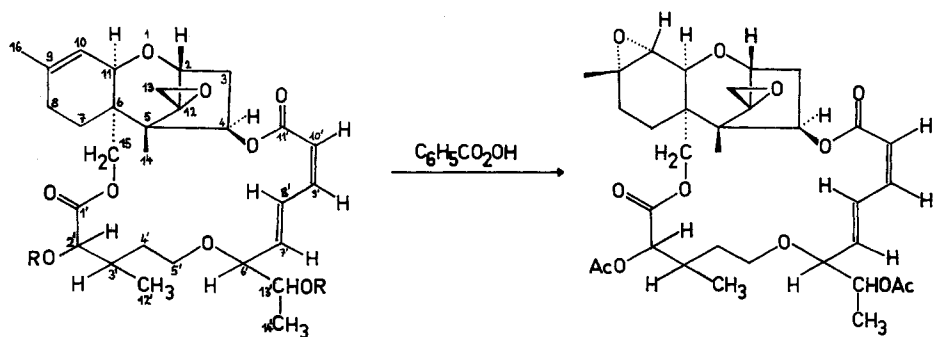
von **R. Achini** und **Ch. Tamm**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(5. IX. 68)

Summary. Epoxidation of di-O-acetyl-roridin A (**2**) gave the two mono-epoxides **3** (not pure) and **4** (main product) and the di-epoxide **5**. Subsequent treatment of **4** with ozone and NaBH_4 led to the esters **6** and **8**. They yielded the acetyl derivatives **7** and **9** respectively. Since the degradation products prove the sites of the ester linkages also in roridin A (**1**), the structure of this antibiotic is proved beyond any doubt.

Das Antibioticum Roridin A ist aus den beiden Bausteinen Verrucarol und Roridinsäure aufgebaut, die miteinander zu einem makrocyclischen Diester verknüpft sind [2]. Aus den NMR.-Spektren des Roridins A und dessen Di-O-acetylderivats sowie aus Dehydrierungsversuchen ging eindeutig hervor, dass die beiden freien Hydroxylgrup-



pen des Roridins A sich im Roridinsäure-Teil der Molekel befinden. Auf Grund der NMR.-Daten zahlreicher Derivate des Roridins A und der nahen Verwandtschaft mit den makrocyclischen Triestern Verrucarol A und Verrucarol J, in denen die Verknüpfung der Hydrolysenprodukte durch oxydativen Abbau [3] und die RÖNTGEN-Analyse [4] bzw. durch partielle Hydrolyse [5] bewiesen worden war, wurde geschlossen, dass die (C-1')-Carboxylgruppe der Roridinsäure mit dem primären (C-15)-Hydroxyl des Verrucarols und die konjugierte (C-11')-Carboxylgruppe mit dem sekundären (C-4)-Hydroxyl des Verrucarols verestert sind. Daraus hatte sich für Roridin A die Strukturformel **1** ergeben [2].

A) *Epoxydation von Di-O-acetylroridin A*. Es ist nun gelungen, einen weiteren Beweis für diese Sequenz der Bausteine durch gezielten oxydativen Abbau zu erbringen. Dafür schien uns der schon beim Verrucarol A mit Erfolg verwendete selektive Abbau mit Ozon [3] am aussichtsreichsten; doch musste zuvor die isolierte Doppelbindung im Verrucarolteil der Molekel geschützt werden. Wurde zu diesem Zweck Di-O-acetylroridin A (**2**) gemäss den früheren Vorschriften [3] mit Perbenzoesäure in Chloroform 15 Std. bei 22° behandelt, so entstand ein nicht kristallisierbares Gemisch, das neben verschiedenen Produkten (s. unten) noch das Di-epoxid **5** enthielt, welches durch Chromatographie an Kieselgel vom ebenfalls entstandenen β -Epoxid **4** nicht getrennt werden konnte. Erst nachdem es gelungen war, durch mildere Reaktionsbedingungen die Bildung des Di-epoxids **5** weitgehend zu unterdrücken, konnte das β -Epoxid **4** durch Kieselgel-Chromatographie und Kristallisation rein erhalten werden. – Bei der Epoxydation von Verrucarol A [3] trat eine dem Di-epoxid **5** analoge Verbindung deshalb nicht auf, weil die beiden konjugierten Doppelbindungen im *cis,trans*-Muconsäure-Teil beidseitig durch eine benachbarte Estergruppierung deaktiviert sind. Im Falle des Roridins A sind die beiden Doppelbindungen infolge des Fehlens der einen Estergruppe in ihrer Reaktivität differenziert, d. h. die (C-7')-Doppelbindung ist deutlich reaktiver, so dass das unerwünschte Nebenprodukt **5** entstehen kann. Die Bildung dieses Di-epoxids ist ein weiterer Beweis für die Struktur der Roridinsäure¹⁾.

Die β -Konfiguration des Oxiranrings in **4** ergab sich aus dem NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 1 und Tabelle). An die Stelle des bei 5,44 ppm auftretenden Signals des (C-10)-Vinyl-Protons von **2** trat das (C-10)-Proton in α -Stellung zum Oxiranring als Dublett bei 3,09 ppm auf. Die Kopplungskonstante J von 5,5 Hz spricht für die *cis*-ständige Anordnung der beiden vicinalen H-Atome an C-10 und C-11, woraus sich die β -Konfiguration der Epoxygruppe ergibt [7]. Im weiteren wurden die bei 0,83 und 1,73 ppm auftretenden Singuletten der (C-14)- bzw. (C-16)-Methylgruppe von **2** um 0,06 bzw. 0,36 ppm nach höherem Feld verschoben, nämlich die (C-14)-Methylgruppe nach 0,77 und die (C-16)-Methylgruppe nach 1,37 ppm. Alle anderen Protonen, insbesondere auch die Vinyl-Protonen am konjugierten System, traten bei gleichem Feld wie beim Edukt **2** auf. Diese Resultate sind in vollem Einklang mit denjenigen des β -Oxids von Mono-O-acetylverrucarol A [3]. Das IR.-Spektrum (KBr) von **4** (vgl. [8]) zeigt u. a. eine Bande bei 1735–1740 cm^{-1} (gesättigter Ester, Acetate), sowie Banden bei 1700, 1630–1635 und 1595 cm^{-1} . Diese Absorptionen sind auf die $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -ungesättigte

¹⁾ Bekanntlich werden α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen nur unter energischen Bedingungen (z. B. durch $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^-$) epoxydiert, doch können bei $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen Epoxide an der γ, δ -Bindung bereits mit Perbenzoesäure gebildet werden, wie das z. B. auch an der Sorbinsäure und deren Ester gezeigt worden ist [6].

wurden die Protonen an C-8' und C-7' nach viel höherem Feld verschoben. Die Signale dieser Protonen bei 7,63 bzw. 5,91 ppm für das β -Epoxid **4** waren verschwunden, dafür trat zwischen 4,6 und 4,2 ppm sowie zwischen 4,1 und 3,3 ppm je ein Proton mehr auf. Das IR.-Spektrum (KBr) von **5** zeigt u. a. Banden bei 1740, 1712 und 1635–1640 cm^{-1} . Die Bande bei 1595 cm^{-1} ist verschwunden. Diese Schwingungen sind auf eine gesättigte Estergruppe (inkl. Acetylgruppen) sowie auf eine α,β -ungesättigte Estergruppe zurückzuführen. Das UV.-Spektrum ist durch ein Absorptionsmaximum bei 214,5 nm, $\log \epsilon = 4,08$ (Äthanol), charakterisiert. Diese hypsochrome Verschiebung von 45 nm im Vergleich zum β -Epoxid **4** zeigt, dass die γ,δ -Doppelbindung am konjugierten System verschwunden ist. – Schliesslich konnte das β -Epoxid **4** durch weitere Behandlung mit Perbenzoesäure vollständig in das Di-epoxid übergeführt werden, was ein weiterer Beweis für die Struktur **5** ist. Das Di-epoxid **5** konnte nicht kristallisiert werden; vermutlich liegt ein Gemisch der beiden möglichen Diastereomeren vor.

Bei der Chromatographie der Reaktionsprodukte an Kieselgel wurde auch ein Gemisch eluiert, das gemäss Dünnschichtchromatogramm und NMR.-Spektrum vor allem aus dem Ausgangsmaterial **2** sowie zu einem kleinen Teil aus einem weiteren langsamer laufenden Produkt bestand. Im NMR.-Spektrum dieses Gemisches erschienen alle Signale des Ausgangsmaterials **2**, so auch das Signal des Vinyl-Protons an C-10 bei 5,44 ppm. Das Fehlen eines Signals bei 3,1 ppm schliesst das Vorliegen einer $9\beta,10\beta$ -Epoxy-Verbindung aus (s. oben). Bei 0,89 und 1,37 ppm traten zwei neue Singulette der (C-14)- und (C-16)-Methylgruppen auf. Wir vermuten, dass es sich bei dieser Verbindung um das isomere Di-O-acetyl- $9\alpha,10\alpha$ -epoxy-roridin A (**3**) handelt. Die entsprechenden Singulette beim analogen Mono-O-acetyl- $9\alpha,10\alpha$ -epoxy-verrucarin A erschienen bei 0,84 und 1,39 ppm [3]. Allerdings konnte in unserem Fall das für das α -Epoxid charakteristische Dublett des (C-10)-Protons bei 2,99 ppm mit der Kopplungskonstante $J = 1,5$ Hz [3] nicht mit Sicherheit erkannt werden, da das Gemisch nur wenig von diesem Isomeren enthielt. Wie beim Mono-O-acetyl-verrucarin A [3] begünstigen die sterischen Verhältnisse auch hier den Angriff des Reagens bei der Epoxylierung von «oben», d. h. von der β -Seite her.

B) *Oxydativer Abbau*. Für den eigentlichen Abbau wurde Di-O-acetyl- $9\beta,10\beta$ -epoxy-roridin A (**4**) bei -70° mit Ozon behandelt und das gebildete Ozonid direkt mit NaBH_4 in Tetrahydrofuran reduktiv gespalten. Dabei entstand als primäres Reaktionsprodukt der Di-O-acetyl-mono-O-glykolsäureester **6**, der jedoch unter den schwach basischen Bedingungen der NaBH_4 -Reduktion zu einem grösseren Teil zum Di-O-acetyl-säureester **8** hydrolysiert wurde. Dieses Gemisch konnte trotz mehrfacher Chromatographie an der Kieselgelsäule nicht getrennt werden, da die Polaritäten der Komponenten zu ähnlich sind (vgl. Exp. Teil). Nach dem NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 3 und Tabelle) enthielt das Gemisch im besten Fall 25% des Glykolsäureesters **6** und 75% des Esters **8** (s. unten). Das Gemisch lieferte mit Acetanhydrid in Pyridin die Tetra-O-acetyl-Derivate **7** bzw. **9**. Mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie [9] gelang es, den Tetra-O-acetyl-säureester **9** in reinen Kristallen zu erhalten.

Die NMR.- und IR.-Spektren von **6**, **7**, **8** und **9** (vgl. Fig. 3, 4 und Tabelle) zeigten eindeutig, dass in all diesen Verbindungen der β -Epoxy-verrucarol-Rest und die beiden ursprünglichen O-Acetylgruppen am Roridinsäure-Teil intakt geblieben sind. Insbesondere waren das Dublett bei ca. 3,1 ppm ($J = 5$ Hz) des H-Atoms an C-10,

Zuordnung der H-Atome in den NMR.-Spektren²⁾³⁾

Subst. Fig.	C-4	C-10	C-13 ^{a)}	C-14	C-15	C-16	Ac ^{b)} C-2'	C-7'	C-8'	C-9'	C-10'	C-12'	C-13'	C-14'
												^{b)}		ⁱ⁾
2	zwischen 5,44 <i>m</i> 5,8 und 5,9 ^{c)}	2,97	0,83 <i>s</i>	4,41 <i>s</i>	1,73 <i>s</i>	2	4,82 <i>d</i> (3,5)	ca. 6,0 <i>m</i> ^{d)}	7,63 <i>dd</i> (15,5; 11)	6,68 <i>t</i> (11)	5,82 <i>d</i> (11)	1,13	5,11 <i>m</i>	1,18
4	1 zwischen 3,09 5,8 und 5,9 ^{c)}	2,97	0,77 <i>s</i>	4,39 <i>dd</i> (<i>AB</i>)(12)	1,37 <i>s</i>	2	4,78 <i>d</i> (3,5)	5,91 <i>dd</i> (4; 15,5)	7,63 <i>dd</i> (15,5; 11)	6,68 <i>t</i> (11)	5,8 <i>d</i> (11)	1,14	5,11 <i>m</i>	1,18
5	2 zwischen 3,09 5,8 und 5,9 ^{c)}	2,98	0,85 <i>s</i>	4,39 <i>dd</i> (<i>AB</i>)(12)	1,37 <i>s</i>	2	4,73 <i>d</i> (2,5)	^{e)}	^{e)}	6,13	5,75 <i>d</i> (11)	1,01	5,25 <i>m</i>	1,30
6	3 5,8 <i>m</i>	3,08 <i>d</i> (5) ^{d)}	ca. 2,95 ^{d)}	0,73 <i>s</i>	ca. 4,2	2	5,0 <i>d</i> (3)	ca. 3,7 ^{d)}	-	-	ca. 4,2 ^{d)}	1,0	5,2 <i>m</i>	1,22
7	5,6 <i>m</i>	3,1 <i>d</i> (5)	2,98	0,73 <i>s</i>	ca. 4,2	4	5,0 <i>d</i> (3,5)	ca. 4,2 ^{f)}	-	-	4,62 <i>s</i>	0,98	5,1 <i>m</i>	1,22
8	3 4,5 <i>m</i>	3,08 <i>d</i> (5) ^{d)}	ca. 2,95 ^{d)}	0,81 <i>s</i>	4,12	2	5,03 <i>d</i> (3)	ca. 3,7 ^{d)}	-	-	-	1,0	5,2 <i>m</i>	1,22
9	4 5,6 <i>m</i>	3,11 <i>d</i> (5)	2,98	0,73 <i>s</i>	4,2 <i>s</i>	4	5,0 <i>d</i> (3,5)	ca. 4,2 ^{f)}	-	-	-	0,99	5,0 ^{g)}	1,23

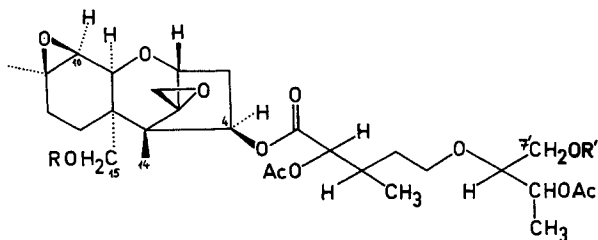
a) Schwerpunkt eines *AB*-Systems mit $J = 4$ Hz; Abstand der Dublette ca. 0,3 ppm
 b) Anzahl Acetyl-CH₃-Gruppen bei 2,05-2,16 ppm
 c) Im Gebiet von H an C-10' und H an C-7' (Integration: 3 H)
 d) Das Signal dieses Protons wird durch andere Signale ganz oder teilweise überdeckt.
 e) Nach höherem Feld verschoben: zwischen 4,2 und 4,6 ppm sowie zwischen 3,3 und 4,1 ppm erscheint je 1 H mehr als im β -Epoxid 4 und im Di-O-acetyl-roridin A (2). Hier treten die H an C-7' und C-8' auf.
 f) Fällt praktisch zusammen mit Signal der Protonen an C-15
 g) Fällt praktisch zusammen mit Signal des Protons an C-2'
 h) Dublett mit $J = 7$ Hz
 i) Dublett mit $J = 6,5$ Hz

3) Alle Substanzen wurden in CDCl₃ gelöst. Bei eindeutig erkennbaren Feinstrukturen bedeuten: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *dd* = doppeltes Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multiplett. In Klammern sind die Spin-Spin-Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. Sind die Felder mit - versehen, so bedeutet dies, dass dort entsprechende Signale eindeutig fehlen.

oxylsäureester ist durch NaBH_4 vollständig reduziert worden. Diese Befunde stehen in vollem Einklang mit den Resultaten aus dem Abbau von Verrucarinsäure A [3]. – Dass das oben erwähnte Gemisch zu 75% aus dem Di-O-acetyl-säureester **8** und zu 25% aus dem Di-O-acetyl-mono-O-glykolsäureester **6** bestand, konnte anhand der Signale der (C-14)-Methylgruppe im NMR.-Spektrum ermittelt werden: Der Glykolsäureester **6** zeigte ein Singulett bei 0,73 ppm, während das Singulett des Esters **8** mit einer dreifachen Integration bei 0,81 ppm auftrat. Diese δ -Werte stimmen völlig überein mit jenen aus dem Abbau von Verrucarinsäure A [3].

Als weiteres Ozonolysenprodukt trat noch der bekannte Dihydroxyäther **11** auf, ein sekundäres Ringschlussprodukt des β -Epoxy-verrucarols (**10**), das infolge vollständiger Hydrolyse das Roridinsäure-Bruchstück nicht mehr enthält [3] (vgl. Exp. Teil). Die aus dem Roridinsäurerest des Roridins A stammenden wasserlöslichen Ozonolysenprodukte, Glykolsäure und Glykol, wurden nicht isoliert.

Die Verbindungen **6** und **8** und deren Acetyl-Derivate **7** und **9** bestätigen die Annahme, dass in Roridin A die primäre 15-Hydroxylgruppe des Verrucarols mit der 1'-Carboxylgruppe und die sekundäre 4-Hydroxylgruppe mit der konjugierten 11'-Carboxylgruppe der Roridinsäure verestert sind. Bei umgekehrter Verknüpfung müssten nach der obigen Reaktionsfolge die zu **6**, **7**, **8** und **9** analogen Verbindungen **A**, **B**, **C** und **D** auftreten. Im Fall der Diol-Struktur **C** wäre infolge der gleichen sterischen Voraussetzungen ein zum Dihydroxyäther **11** analoges Ringschlussprodukt zu erwarten, dessen Nichtexistenz jedoch bereits bewiesen wurde durch die Tatsache, dass nach der Ozonolyse der β -Epoxy-verrucarol-Rest intakt geblieben ist (s. oben). Auch



- A** R = $-\text{CO} \cdot {}^{10'}\text{CH}_2\text{OH}$, R' = H
B R = $-\text{CO} \cdot {}^{10'}\text{CH}_2\text{OAc}$, R' = Ac
C R = R' = H
D R = R' = Ac

die im NMR.-Spektrum auftretenden Signale bei 4,1–4,2 ppm, die für Methylenprotonen in α -Stellung zu einer O-Acylgruppe bzw. für die Methylenprotonen des Glykolsäure-Restes charakteristisch sind [3], stehen im Gegensatz zu einer solchen Struktur. Aus dem gleichen Grund ist auch die Struktur **C** selbst nicht möglich. Schliesslich kann auch die Struktur **A** nicht zutreffen, da im Gebiet von 4,1–4,2 ppm 4 Protonen auftreten müssten, was nach der Integration (ca. 2 H, vgl. unten) nicht der Fall ist. Das Ozonolysengemisch kann auch nicht – in Analogie zum Gemisch von **6** (25%) und **8** (75%) – aus 25% **A** und 75% **C** bestehen, da in diesem Fall die Integration der Signale bei 4,1–4,2 ppm 1 H entsprechen müsste.

Die Resultate stehen jedoch in vollem Einklang mit den Strukturen **6** und **8**: Das Ozonolysengemisch enthält wenig vom Diol **6**, dessen Methylenprotonen an C-15, α -

ständig zu einer O-Acyl-Gruppe, bei ca. 4,2 ppm, und viel vom Diol **8**, dessen Methylenprotonen an C-15, ebenfalls α -ständig zu einer O-Acyl-Gruppe, bei 4,12 ppm erscheinen. Diese δ -Werte stimmen überein mit jenen aus dem Abbau von Verrucaric A [3]. Da **6** noch den Glykolsäurerest enthält, entspricht die totale Integration der Signale bei 4,1–4,2 ppm etwas mehr als 2 Protonen. Das Tetraacetat **9** zeigt bei 4,2 ppm ein Singulett von 4 Protonen (Verdoppelung der Integration, da jetzt auch die Methylenprotonen an C-7' in α -Stellung zu O-Acyl stehen), und das Tetraacetat **7** weist zusätzlich ein neues Singulett bei 4,62 ppm auf (Methylenprotonen an C-10'). Eine weitere, eindeutige Bestätigung der Strukturformel **8** liefert das Signal des α -Protons der Hydroxylgruppe an C-4. Im NMR.-Spektrum von **8**, das zu 25% mit **6** verunreinigt ist (s. oben), erscheint bei ca. 4,5 ppm ein Multipllett, dessen Integration fast 1 H entspricht. Da dieses Signal charakteristisch ist für das α -H der Hydroxylgruppe an C-4 des freien Verrucarols [10] (so auch beim analogen Ozonolysenprodukt von Verrucaric A [3]), ist nur Struktur **8** möglich. Sobald sich am C-4 des Verrucarols ein O-Acyl-Rest befindet, verschiebt sich dieses Signal nach tieferem Feld, nämlich nach 5,6–5,9 ppm (vgl. auch [2]). Da das Ozonolysenprodukt noch durch den Glykolsäureester **6** verunreinigt ist, erscheint auch bei 5,8 ppm ein sehr schwaches, kaum sichtbares Multipllett. Sobald die Hydroxylgruppe an C-4 von **8** acetyliert wird, verschwindet das Signal bei 4,5 ppm vollständig und ein neues tritt bei ca. 5,6 ppm auf (Verbindung **9**), dessen Integration 1 H entspricht. Diese δ -Werte stimmen wiederum überein mit jenen der analogen Verbindungen aus dem Abbau von Verrucaric A [3]⁴).

Wir danken dem «SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG» (Projekte Nr. 2627 und 3524) und der SANDOZ AG., Basel, für die Unterstützung dieser Untersuchung.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Gitterspektrophotometer, Modell 125, oder einem BECKMAN-IR.-Spektrophotometer, Modell IR 8, die UV.-Spektren mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK 2, und die NMR.-Spektren mit einem VARIAN-Spektrometer A-60 im Spektrollaboratorium unseres Instituts (K. AEGERTER) aufgenommen. Substanzproben zur Messung der Spektren und der spez. Drehungen wurden ca. 2 Std. im Hochvakuum, zur Elementaranalyse, wenn nicht anders vermerkt, bei 0,02 Torr bei der angegebenen Zeit und Temp. getrocknet; wir verdanken die Analysen dem mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (E. THOMMEN). – Zur Säulenchromatographie nach der Methodik von DUNCAN [11] diente Kieselgel MERCK der Korngrösse 0,05–0,2 mm. Für die Dünnschichtchromatographie nach STAHL [12] wurden Kieselgel G als Adsorbens und, wenn nicht anders vermerkt, Chloroform mit 0,5–20% Methanol als Fließmittel verwendet. Die Flecke wurden im allg. durch J₂-Dämpfe sichtbar gemacht.

Abkürzungen: DC. = Dünnschichtchromatogramm; Ae = Diäthyläther; Est = Essigsäureäthylester; Alk = Äthanol; Pe = Petroläther; Py = Pyridin.

1. *Behandlung von Di-O-acetyl-roridin A (2) mit Perbenzoesäure.* Eine Lösung von 1434 mg Di-O-acetyl-roridin A in 36,2 ml CHCl₃ wurde mit 15,9 ml gekühlter 0,159N Perbenzoesäure in CHCl₃ (10% Überschuss) versetzt, 15 Std. bei 0° und anschliessend noch 72 Std. bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde mit CHCl₃ verdünnt und mit 20-proz. Na₂S₂O₃-Lösung, zweimal mit 2N Na₂CO₃ und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Eindampfen der CHCl₃-Lösung im Vakuum resultierten 1526 mg Rohprodukt. Es zeigte im DC. (Fließmittel: Ae) neben dem Ausgangsmaterial **2** (Rf-Wert 0,45) den schwachen Fleck des α -Epoxids **3** (?) (Rf-Wert 0,39),

⁴) Das Gemisch der Dirole **6** und **8** wurde mit CrO₃-H₂SO₄ in Aceton oxydiert, in der Absicht, die 4-Keto-Verbindungen charakterisieren zu können. Dabei entstanden aber sehr viele Produkte, von denen keines rein isoliert werden konnte.

den starken Fleck des β -Epoxids **4** (Rf-Wert 0,2), sowie den schwachen Fleck des Di-epoxids **5** (Rf-Wert 0,17). Das Rohprodukt wurde an 280 g Kieselgel chromatographiert. Es resultierten die folgenden Hauptfraktionen:

1) Die ersten, mit CH_2Cl_2 , das 0,5% CH_3OH enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 525 mg amorphes Gemisch, das aus Di-O-acetyl-roridin A (**2**) und dem α -Epoxid **3** (?) bestand. Nach dem NMR.-Spektrum enthielt es ca. 85% Di-O-acetyl-roridin A (**2**) und ca. 15% *Di-O-acetyl- α -epoxyroridin A* (**3**). NMR.-Signale (CDCl_3) von **3**: u. a. 0,89 (s) (C-14), 1,37 (s) (C-16), 2,15 (s) und 2,05 (s) ppm (2 Acetyl).

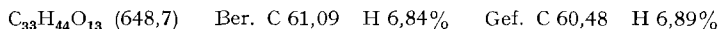
2) Die nächsten, mit CH_2Cl_2 , das 0,5% Me enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 124 mg Gemisch, das im DC. die Flecke des Ausgangsmaterials **2**, des α -Epoxids **3** und des β -Epoxids **4**, sowie weitere schwache Flecke zeigte.

3) Die folgenden, mit CH_2Cl_2 , das 0,5% Me enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 316 mg Rohprodukt, das im DC. nur einen einzigen Fleck zeigte. Aus CH_2Cl_2 -Ae wurde reines *Di-O-acetyl-9 β ,10 β -epoxyroridin A* (**4**) in farblosen Prismen vom Smp. 231–236° erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{25,5} = +123^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,050$ in CHCl_3). IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 2960–2940, 1750 (Schulter), 1740–1730, 1700, 1630, 1595, 1240, 960 und 850 cm^{-1} . UV.-Spektrum (Alk): Maximum bei 259,5 nm ($\log \epsilon = 4,292$). NMR.-Spektrum: vgl. Tabelle. Zur Analyse wurde 13 Std. bei 100° getrocknet.



4) Die folgenden, mit CH_2Cl_2 , das 0,5% Me enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 503 mg Gemisch, das aus dem β -Epoxid **4** und dem *Di-epoxid 5* bestand. Nach zwei- bis dreimaligem Umkristallisieren aus Md-Ae konnte das Di-O-acetyl-9 β ,10 β -epoxyroridin A (**4**) in farblosen Prismen vom Smp. 230,5–236° erhalten werden, das im DC. einheitlich erschien. Misch-Smp. mit dem oben beschriebenen Präparat: 230,5–236°. – Insgesamt wurden aus 3) und 4) 623 mg reines β -Epoxid **4** erhalten.

2. *Umsetzung von Di-O-acetyl-9 β ,10 β -epoxyroridin A (4) mit Perbenzoesäure.* 151 mg eines Gemisches von Di-O-acetyl-9 β ,10 β -epoxyroridin A und Di-epoxid **5** aus einem Vorversuch wurden mit 5 ml 0,159N Perbenzoesäure in CHCl_3 versetzt und sechs Tage bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde wie oben aufgearbeitet. Es resultierten 163 mg schwach gelbes Öl, das im DC. neben langsamer laufenden Verunreinigungen nur noch den Fleck des Di-epoxids **5** zeigte; der Fleck des β -Epoxids **4** war verschwunden. Das Rohprodukt wurde an 100 g Kieselgel chromatographiert. Die ersten, mit CH_2Cl_2 , das 1% CH_3OH enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 21 mg amorphes, farbloses *Di-O-acetyl-9 β ,10 β ;7',8'-di-epoxyroridin A* (**5**), das im DC. einheitlich erschien; vermutlich liegt ein Gemisch der beiden möglichen Diastereomeren vor, welches bis jetzt nicht kristallisiert werden konnte. $[\alpha]_{\text{D}}^{25,5} = +96^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,896$ in CHCl_3). IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 2980–2960, 1750 (Schulter), 1740, 1730 (Schulter), 1712, 1640–1635, 1235, 960 und 850 cm^{-1} . UV.-Spektrum (Alk): Maximum bei 214,5 nm ($\log \epsilon = 4,078$). NMR.-Spektrum: vgl. Tabelle. – Zur Analyse wurde eine Probe bei 120°/0,01 Torr geschmolzen.



Die folgenden, mit CH_2Cl_2 , das 1% CH_3OH enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 96 mg Öl, das im DC. den Hauptfleck des Di-epoxids **5** sowie schwache, langsamer laufende Flecke zeigte.

3. *Abbau von Di-O-acetyl-9 β ,10 β -epoxyroridin A (4) mit Ozon.* Durch eine Lösung von 200 mg Di-O-acetyl-9 β ,10 β -epoxyroridin A in 18 ml Est wurde während 100 Sek. bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 300 ml/Min. bei –70 bis –80° O_3 -haltiger O_2 (gemäss Eichung entspr. 50% Überschuss) geleitet. Die farblose Lösung wurde hierauf bei möglichst tiefer Temp. im Vakuum vollständig eingedampft. Der Eindampfrückstand (rohes Ozonid) wurde in 18 ml Tetrahydrofuran (frisch über Na destilliert) gelöst, bei 22° unter Rühren mit 178 mg NaBH_4 versetzt und noch 20 Min. weiter gerührt. Hierauf wurde KJ-Stärke-Papier nicht mehr gefärbt. NaBH_4 war nur teilweise in Lösung gegangen. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0° mit 24 ml 0,5N H_2SO_4 versetzt (kongosaure Reaktion), worauf vollständige Lösung eintrat. Nach Zugabe von wenig Wasser wurde das Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt, die wässrige Lösung mit NaCl gesättigt und dreimal mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die CHCl_3 -Lösungen wurden zweimal mit NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 183 mg Rohprodukt, das im DC. drei Hauptflecke zeigte. Dieses wurde an 250 g Kieselgel chromatographiert. Es resultierten die folgenden Fraktionen:

1) Die ersten, mit CH_2Cl_2 , das 2% CH_3OH enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 39 mg eines Gemisches, das gemäss DC. aus mindestens 4 Substanzen bestand. Ein Fleck zeigte in verschiedenen Fließmittel-Systemen den gleichen Rf-Wert wie der in [3] beschriebene Dihydroxyäther **11**. Das Gemisch wurde nicht weiter untersucht.

2) Die nächsten, mit CH_2Cl_2 , das 3% CH_3OH enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 47 mg eines Gemisches, das im DC. (Fließmittel: CHCl_3 - CH_3OH -(95:5)) den Fleck des Dihydroxyäthers **11** sowie einen einzigen Fleck des Gemisches von Di-O-acetyl-säureester **8** und Di-O-acetyl-mono-O-glykolsäureester **6** zeigte. Wurde im DC. Ae (dreimal) als Fließmittel verwendet, so wurde eine bessere Trennung erreicht: Der Dihydroxyäther **11** zeigte einen Rf-Wert von 0,2, während das Gemisch des Di-O-acetyl-säureesters **8** und des Di-O-acetyl-mono-O-glykolsäureesters **6** zwei ineinanderlaufende Flecke vom Rf-Wert 0,03 bzw. 0,06 aufwies.

3) Die nächsten, mit CH_2Cl_2 , das 3% CH_3OH enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 65 mg Gemisch des Di-O-acetyl-säureesters **8** und des Di-O-acetyl-mono-O-glykolsäureesters **6**, im DC. ein Fleck (Fließmittel: CHCl_3 - CH_3OH -(95:5)) bzw. 2 ineinanderlaufende Flecke (Fließmittel: Ae, dreimal). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3600–3400, 2940, 1740, 1375, 1235 (*br*), 1085, 965 und 855 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: vgl. Tabelle. Gemäss NMR.-Spektrum liegt der Di-O-acetyl-säureester **8** zu ca. 75% und der Di-O-acetyl-mono-O-glykolsäureester **6** zu ca. 25% vor (vgl. Theoret. Teil). In einem andern Versuch mit genau gleichen Reaktionsbedingungen entstand hingegen gemäss NMR.-Spektrum ein 1:1-Gemisch der beiden Ester **8** und **6**, das auch durch mehrfache Chromatographie an Kieselgel nicht getrennt werden konnte.

Acetylierung: 50 mg des 3:1-Gemisches von Di-O-acetyl-säureester **8** und Di-O-acetyl-mono-O-glykolsäureester **6** wurden mit 2 ml Py und 2 ml Acetanhydrid 16 Std. bei 23° stehengelassen. Hierauf wurde mit Eis versetzt und nach 30 Min. viermal mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Ae aufgenommen, zweimal mit 2N HCl, einmal mit 2N Na_2CO_3 und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit MgSO_4 und Entfernen des Ae im Vakuum verblieben 55 mg farbloses Öl, das im DC. (Fließmittel: Ae, zweimal) den Hauptfleck des Tetra-O-acetyl-säureesters **9** mit dem Rf-Wert 0,39 und den schwächeren Fleck des Tetra-O-acetyl-mono-O-glykolsäureesters **7** mit dem Rf-Wert 0,29 zeigte. Es wurde mittels präparativer Schichtchromatographie [8] auf zwei Glasplatten von der Grösse 20 × 20 cm getrennt, die mit einer 1 mm dicken Schicht von Kieselgel HF_{254} МЕРСК, dem 0,3%₀₀ 3-Hydroxypyren-5, 8, 10-trisulfonsaures Natrium als Fluoreszenzindikator beigemischt war, bestrichen waren. Nach dem Entwickeln mit Ae (sechsmal) konnte unter der UV.-Lampe (Uvanalys Fa. HOERNER, 366 nm) eine breite Zone erkannt werden, die in drei gleich breite Streifen geteilt wurde. Diese wurden einzeln mit dem Spatel gelöst und mit CH_2Cl_2 , das wenig CH_3OH enthielt, extrahiert. Es resultierten:

a) Aus den oberen und mittleren Streifen: 32 mg, die nach Kristallisieren und Umkristallisieren aus Ae-Pe 25 mg reinsten, im DC. einheitlich erscheinenden Tetra-O-acetyl-säureester **9** in farblosen Prismen vom Smp. 140–143° ergaben. $[\alpha]_{\text{D}}^{25,5} = +5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,005$ in Chf). IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 2980, 1737, 1370, 1235, 1090–1080, 1020, 963, 860 und 640 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: vgl. Tabelle. – Zur Analyse wurde 14 Std. bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_{14}$ (668,7) Ber. C 59,27 H 7,23% Gef. C 59,30 H 7,23%

b) Aus den unteren Streifen: 15,5 mg amorphes Material, das im DC. die beiden Flecke des Tetra-O-acetyl-säureesters **9** und des Tetra-O-acetyl-mono-O-glykolsäureesters **7** zeigte. NMR.-Spektrum: vgl. Tabelle.

4) Die nächsten, mit CH_2Cl_2 , das 5% CH_3OH enthielt, eluierten Fraktionen ergaben 10 mg stark polare Verunreinigungen, die verworfen wurden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 16. Mitteilung: R. ACHINI, U. MEYER & CH. TAMM, *Helv.* **51**, 1702 (1968).
- [2] B. BÖHNER & CH. TAMM, *Helv.* **49**, 2527 (1966).
- [3] W. ZÜRCHER, J. GUTZWILLER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 840 (1965).
- [4] A. T. MCPHAIL & G. A. SIM, *Chem. Commun.* **1965**, 350; *J. chem. Soc.* **1966**, 1394.
- [5] E. FETZ, B. BÖHNER & CH. TAMM, *Helv.* **48**, 1669 (1965).
- [6] P. HEINÄNEN, *Suomen Kemistilehti 11 B*, **2** (1938); cf. *ibid.*, **10 A**, 156 (1937), *Chem. Abstr.* **32**, 2903⁶ (1938).

- [7] M. KARPLUS, *J. chem. Physics* **30**, 11 (1959).
[8] R. ACHINI, *Diss. Univ. Basel* 1967.
[9] F. J. RITTER & G. M. MEYER, *Nature* **193**, 941 (1962); C. G. HONEGGER, *Helv.* **45**, 1409 (1962); H. HALPAAP, *Chem. Ing. Technik* **35**, 488 (1963); vgl. auch [2].
[10] J. GUTZWILLER, R. MAULI, H. P. SIGG & CH. TAMM, *Helv.* **47**, 2234 (1964).
[11] C. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* **8**, 37 (1962).
[12] Vgl. E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 2. Aufl. 1967; K. RANDEATH, «Dünnschichtchromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.

197. Ringöffnung von Nitrothiazolen¹⁾

von Atso O. Ilvespää

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Schweiz

(5. IX. 68)

Summary. The reaction between 2-halogeno-5-nitro-thiazoles and amines has been studied. Especially the sterically hindered strongly basic secondary aliphatic amines tend to cause opening of the thiazole ring system, resulting in the formation of the heretofore unknown (1-nitro-2-amino-vinyl)-thiocyanates. The ring opening is favored by a highly polar solvent, such as dimethyl sulfoxide. A simple reaction mechanism is proposed and some properties of these new compounds are discussed.

Die Arbeiten von SCHMIDT & WILHELM [1] über Nitrothiazole, die wegen ihrer antiparasitären Eigenschaften von Interesse sind, haben wir auf basisch substituierte 5-Nitrothiazole ausgedehnt. Wir gingen dabei von Nitrothiazolen aus, die in 2-Stellung ein Halogenatom tragen.

2-Brom-5-nitro- und 2-Chlor-5-nitro-thiazol wurden im Jahre 1945 zum erstenmal von GANAPATHI & VENKATARAMAN [2] hergestellt. Nur wenige Umsetzungen dieser Halogennitrothiazole mit Aminen sind in der Literatur beschrieben. So wurden das 2-Methylamino-5-nitro-thiazol [3] und einige Nitrothiazolylpiperazine [4] synthetisiert.

Wir haben 2-Halogen-5-nitro-thiazole mit verschiedenen aliphatischen und auch mit einigen aromatischen Aminen umgesetzt. Bei der Reaktion von sekundären aliphatischen Aminen entstehen neben den erwarteten 2-substituierten 5-Nitrothiazolen fast immer, oft in grösserer Ausbeute, isomere Produkte, deren physikalische Eigenschaften beträchtlich von denen der basisch substituierten 5-Nitrothiazole abweichen. So weisen sie alle im IR.-Spektrum eine charakteristische, scharfe Bande bei 4,59 bis 4,62 μ , sowie eine zweite scharfe, sehr intensive Bande bei 6,16 bis 6,25 μ auf. In den NMR.-Spektren dieser Körper haben die Signalkomplexe der aliphatischen Protonen etwa die gleichen chemischen Verschiebungen wie bei den entsprechenden 2-substituierten 5-Nitrothiazolen. Ein einzelnes Protonsignal hingegen erscheint bei etwa $\delta = 8,7\text{--}8,9$, welcher Wert im Vergleich zu der chemischen Verschiebung von 8,1–8,2 ppm (Thiazol-H) bei den basisch substituierten 5-Nitrothiazolen erheblich verschoben ist. Die UV.-Spektren der beiden Verbindungsklassen sind auch deutlich von einander

¹⁾ Ein Teil dieser Arbeit wurde am 1. Deutschen Symposium über Heterocyclische Chemie in Stuttgart vorgetragen (5. 10. 1966).