

247. Die Struktur des Antibioticums Roridin E

Verrucarine und Roridine, 21. Mitteilung [1]

von P. Traxler, W. Zürcher und Ch. Tamm

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(9. X. 70)

Summary. Structure **1** has been established for roridin E (C₂₉H₃₈O₈), an antibiotic isolated from cultures of *Myrothecium* species. Base catalysed hydrolysis of **1** gave the known sesquiterpene alcohol verrucarol (**4**; C₁₅H₂₂O₄) and 2'-anhydrororidinic acid (**6**; C₁₄H₂₀O₆), a new dicarboxylic acid. The structure of **6** was determined by spectral analysis of its dimethyl ester **7**, dimethyl hexahydro-2'-anhydrororidinat (**9**), the acetyl derivative **10**, and the oxidation product **11**.

Das Antibioticum Roridin E ist in relativ geringen Mengen aus Kulturen von *Myrothecium*-Arten isoliert worden [2]. Am besten wird es aus Kulturfiltraten des Stammes S 1135 von *Myrothecium verrucaria* gewonnen. Die Hauptmetabolite dieses Stammes sind Verrucarin A [3], Roridin A [4], Roridin H [1] und Roridin D [5]. Die Abtrennung des Roridins E von diesen Produkten gelingt erst durch wiederholte Chromatographie an Kieselgelsäulen und Kieselgel-Dickschichtplatten, wobei die Trennung des Roridins E von Roridin D besonders schwierig ist.

1. *Summenformel.* Roridin E kristallisiert in zwei Modifikationen vom Smp. 183–184° bzw. 220–222°; $[\alpha]_D^{23} = -16^\circ \pm 1^\circ$ (Chloroform). Nach den Elementaranalysen und dem hochaufgelösten Massenspektrum¹⁾ (Molekel-Ion bei m/e 514,2527 \pm 0,011) besitzt es die Formel C₂₉H₃₈O₈. Das Massenspektrum von Octahydrororidin E (s. unten) bestätigte diese Formel. Auf Grund der im folgenden beschriebenen chemischen und physikalischen Eigenschaften erteilen wir Roridin E die Strukturformel **1**.

2. *Funktionelle Gruppen.* Das UV.-Spektrum von Roridin E (**1**) in Äthanol ist durch drei intensive Absorptionsmaxima bei 198,5 (4,26), 218 (4,25) und 262 (3,98) nm (log ϵ) gekennzeichnet. Das IR.-Spektrum (vgl. Fig. 1) in Methylenchlorid zeigt eine breite Carbonyl-Streckschwingung bei 1710 cm⁻¹ und zwei C=C-Banden bei 1656 und 1603 cm⁻¹. Diese Absorptionen sind auf eine $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -ungesättigte Estergruppierung zurückzuführen, wie sie auch in den bisher beschriebenen Verrucarinen und Roridinen vorkommt. Das zusätzliche UV.-Maximum bei 218 nm wurde bisher nur noch bei Verrucarin J [6] und Roridin H [1] beobachtet und weist auf eine weitere zusätzliche α, β -ungesättigte Estergruppierung hin. Im IR.-Spektrum von Roridin E (**1**) ist ausserdem noch eine starke Hydroxyl-Streckschwingung bei ca. 3500 cm⁻¹ sichtbar. Mit Acetanhydrid und Pyridin bei 22° lieferte Roridin E (**1**) das Mono-O-acetylderivat **2**, dessen IR.-Spektrum keine HO-Bande mehr aufwies. Roridin E (**1**) enthält somit eine acetylierbare Hydroxylgruppe.

Das 100-MHz-NMR.-Spektrum von Roridin E (**1**) (vgl. Fig. 2 und Tabelle 1) lässt vier Methylgruppen erkennen, wovon zwei (C-14 und C-16) sich im Verrucarolteil

¹⁾ Wir danken Herrn Dr. H. Lichti, Sandoz AG, Basel, für die Aufnahme dieses Massenspektrums (CEC.-Massenspektrometer 21-110B).

²⁾ Die genaue Masse liess sich nicht bestimmen, da die Spitze des Molekel-Ions zu schwach war.

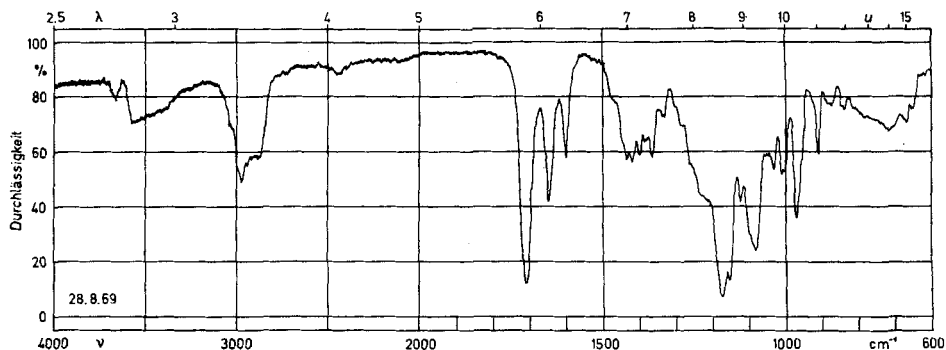
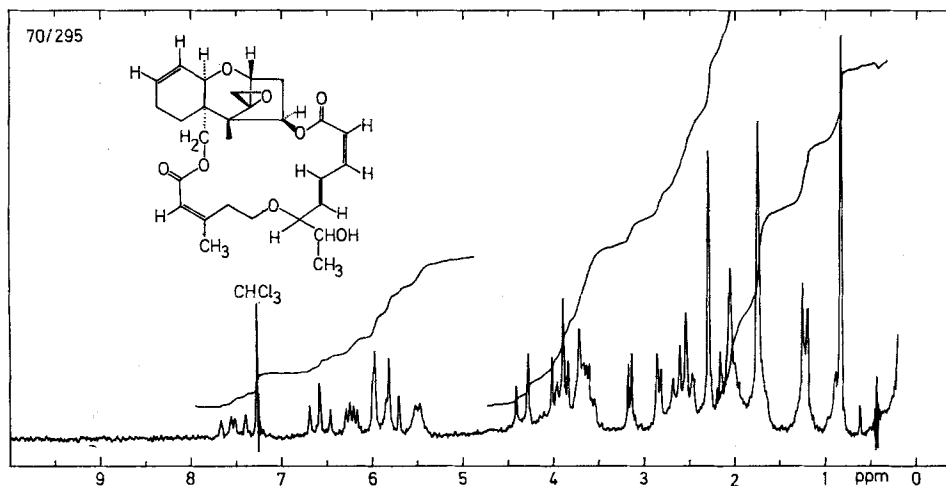


Fig. 1. IR.-Spektrum von Roridin E (1) in Methylenchlorid³⁾

befinden. Die 14'-Methylgruppe erscheint als Dublett bei 1,22 ppm ($J = 6$ Hz), während die an einer olefinischen Doppelbindung haftende 12-Methylgruppe wie in Verrucaridin J [6] und Roridin H [1] bei 2,30 ppm als Singulett mit Feinaufspaltung ($J = 1,5$ Hz, Fernkopplung) erscheint. Im Bereich zwischen 5,4 und 7,55 ppm sind die Signale von sechs Vinylprotonen zu finden, die folgenden C-Atomen zugeordnet werden: ein Multipllett bei 5,5 ppm an C-10 im Verrucarol-Teil, ein Singulett bei 5,98 ppm an C-2' (in einem Doppelresonanzversuch [7] konnte die Kopplung dieses Signals mit der 12'-Methylgruppe gezeigt werden), ein Dublett mit $J = 11$ Hz bei 5,75 ppm an C-10', ein Triplet mit $J = 11$ Hz bei 6,58 ppm an C-9', ein doppeltes Dublett mit $J = 11$ und 15,5 Hz bei 7,53 ppm an C-8' und ein Multipllett zwischen 5,7–6,0 ppm an C-7', das aber von andern Signalen überlagert wird. Die letzten vier Signale (C-7' bis C-10') sind der Dien-Gruppierung zuzuordnen. Sie zeigen die gleichen chemischen Verschiebungen und Spin-Spin-Kopplungen wie die entsprechenden Protonen in Roridin A [4], Roridin D [5] und Roridin H [1]. Die beiden zur Estergruppe konjugierten Doppelbindungen sollten demnach auch hier wie in den bekannten Verrucarinen und Roridinen *cis,trans*-Geometrie besitzen. Die Lage der C-5'-, C-6'- und C-13'-Protonen konnte durch Doppelresonanzversuche im Bereiche zwischen 3,5 und 4,0 ppm bestimmt werden. Vor allem liess sich dadurch die Kopplung des C-6'-Protons mit dem C-7'-Proton und diejenige des C-13'-Protons mit den Protonen der 14'-Methylgruppe nachweisen. (Beim Einstrahlen an der ungefähren Stelle des C-13'-Protons bei ca. 3,7 ppm verwandelte sich das Dublett der C-14'-Methylgruppe in ein Singulett.)

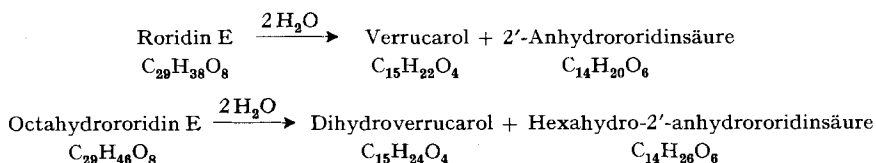
Die katalytische Hydrierung von Roridin E (1) mit Pt in Eisessig ergab nach Aufnahme von vier Äquivalenten Wasserstoff Octahydrororidin E (3), das im UV.-Spektrum keine selektive Absorption mehr zeigte. Im IR.-Spektrum von 3 ist die Carbonylbande von 1710 cm^{-1} nach 1725 cm^{-1} verschoben, was einer gesättigten Estergruppe entspricht. Die C=C-Banden sind verschwunden. Im 100-MHz-NMR.-Spektrum von Octahydrororidin E (3) (vgl. Tab. 1) sind die Signale aller sechs Vinylprotonen verschwunden. Das Signal der 12'-Methylgruppe hat sich nach höherem Feld verschoben und ist nun bei 1,01 ppm als Dublett ($J = 6$ Hz) zu finden. Ebenfalls nach höherem Feld verschoben hat sich das C-6'-Proton, das nun bei 3,05 ppm als

³⁾ Aufgenommen mit einem Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer, Modell 125.


 Fig. 2. 100-MHz-NMR.-Spektrum von Roridin E (1) in CDCl_3 ⁴⁾

Multipllett auftritt. (Über die eindeutige Zuordnung der C-5'-, C-6'- und C-13'-Protonen durch Doppelresonanz siehe unten.) Die NMR.-Spektren von Roridin E (1) und Octahydrororidin E (3) deuten auf eine enge strukturelle Verwandtschaft mit Roridin A [4] und Roridin D [5]. hin.

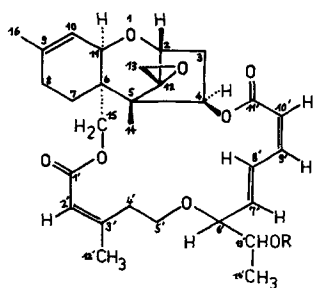
3. *Hydrolytische Spaltungen* (s. Formelschema). Weiteren Aufschluss über die Struktur von Roridin E (1) ergab die basenkatalysierte Hydrolyse. Vollständige Spaltung trat mit 1N KOH-Lösung in Methanol erst nach 15 Std. bei 22° ein. Es konnten zwei Bruchstücke isoliert werden, nämlich aus den neutralen Anteilen das bekannte Verrucarol (4) und aus den sauren Anteilen eine unbekannte Dicarbonsäure, die wir 2'-Anhydrororidinsäure nennen. Sie besitzt die Strukturformel 6 (Beweis siehe unten). Unter gleichen Bedingungen hydrolysiert, lieferte Octahydrororidin E (3) Dihydroverrucarol (5) [8] und Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure (8). Diese Spaltungen lassen sich also wie folgt formulieren:



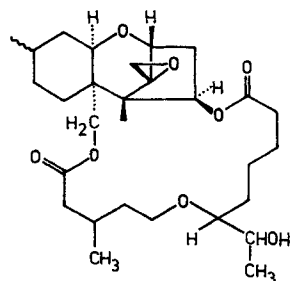
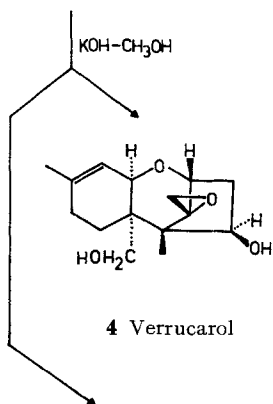
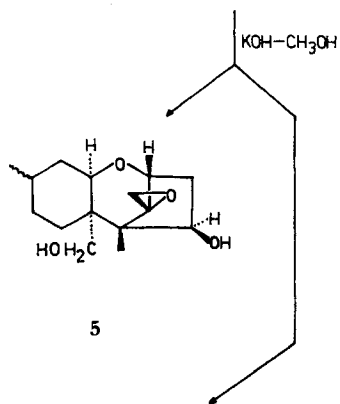
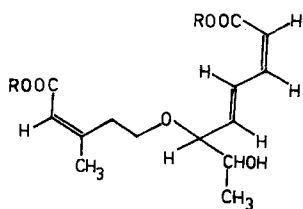
4. *Struktur der 2'-Anhydrororidinsäure (6)*. Durch Extraktion der Hydrolysenlösung von Roridin E (1) bei pH 2 mit Äther erhielten wir ein saures Rohprodukt, das im Dünnschichtchromatogramm mehrere Flecke zeigte, darunter hauptsächlich den der 2'-Anhydrororidinsäure (6). Die freie Säure ist aber sehr empfindlich und konnte nie rein erhalten werden. Deshalb wurde das saure Rohprodukt sofort mit Diazomethan bei 0° verestert⁵⁾. Der Rohester, auf Kieselgel-Dickschichtplatten chromato-

⁴⁾ Aufgenommen mit einem Varian MA-100-D-Spektrometer im Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Basel.

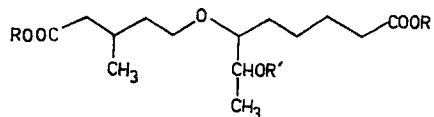
⁵⁾ Bei Zimmertemperatur greift Diazomethan die konjugierten Doppelbindungen an.



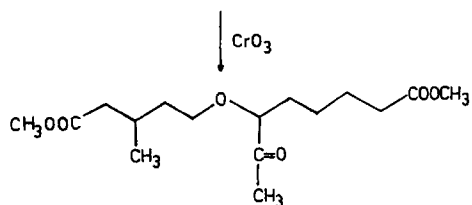
1 R = H: Roridin E
2 R = Ac

**3****4** Verrucarol**5**

6 R = H: 2'-Anhydrororidinsäure
7 R = CH₃



8 R = R' = H
9 R = CH₃; R' = H
10 R = CH₃; R' = Ac

**11**

Ac = CH₃CO

Formelschema. *Hydrolytische Spaltungen*

graphiert, ergab den 2'-Anhydrororidinsäure-dimethylester (**7**) in chromatographisch annähernd reiner Form⁶⁾, als schwach gelbes Öl mit der spez. Drehung $[\alpha]_D^{23} = +43^\circ \pm 1^\circ$ in Chloroform. Im UV.-Spektrum in Äthanol zeigten sich zwei intensive Absorptionsmaxima bei 216 nm ($\log \epsilon = 4,20$) und bei 257 nm ($\log \epsilon = 4,06$). Die chromophore Gruppe des Antibioticums befindet sich somit im Säureteil der Molekel. Die beiden starken C=C-Banden bei 1635 und 1598 cm^{-1} und die Bande der C=O-Streckschwingung bei 1708 cm^{-1} lassen sich damit sehr gut vereinbaren.

Obwohl **7** im Dünnschichtchromatogramm einheitlich war, zeigte das NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 3 und Tabelle), dass ein Gemisch von zwei geometrischen Isomeren vorlag. Die an der Doppelbindung C-2'-C-3' haftende 12'-Methylgruppe erscheint nicht wie in Roridin E (**1**) als ein einziges Dublett bei 2,30 ppm ($J = 1,5$ Hz), sondern es sind zwei Dubletts bei 1,97 und 2,21 ppm mit der gleichen Kopplungskonstante von 1,5 Hz (Fernkopplung) vorhanden. Diese Differenz der beiden δ -Werte von 0,24 ppm entspricht derjenigen einer Methylgruppe an einer Doppelbindung bei *trans*- bzw. *cis*-ständiger Anordnung. Dies wird durch einen Vergleich der δ -Werte der beiden Methylgruppen von β, β -Dimethylacrylsäure [9], wo eine Differenz von 0,25 ppm gefunden wird, belegt. Daraus folgt, dass es sich beim Dimethylester **7** um ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Isomeren, und zwar an der Doppelbindung zwischen C-2' und C-3' handeln muss. Doppelresonanzversuche bestätigten diese Vermutung,

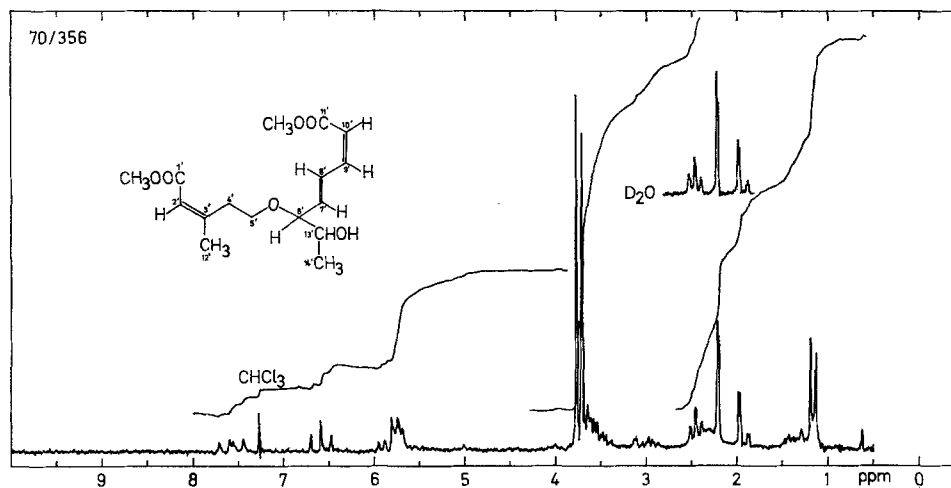


Fig. 3. 100-MHz-NMR.-Spektrum von 2'-Anhydrororidinsäure-dimethylester (**7**) in CDCl_3^A

denn beim Einstrahlen an der Stelle des Vinylprotons C-2' bei 5,98 ppm gehen die beiden Methylgruppen-Dubletts bei 1,97 und 2,21 ppm je in ein scharfes Singulett über. Da die 12'-Methylgruppe im NMR.-Spektrum von Roridin E (**1**) bei 2,30 ppm

⁶⁾ Wegen der beschränkt zur Verfügung stehenden Menge an Roridin E konnte **7** nicht analytisch rein gewonnen werden. Andere Substanzen wurden bei der Dickschichtchromatographie des Gemisches nicht isoliert. Doch dürfte es sich bei der Uneinheitlichkeit um Doppelbindungs-isomeren handeln, eine Erscheinung, die schon bei der Hydrolyse von Roridin H beobachtet worden ist [1].

Zuordnung der H-Atome in den NMR.-Spektren^{a)}

	C-4	C-10	C-13	C-14	C-15	C-16	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'
Roridin E (1)	6,22 <i>dd</i> (4/8)	5,5 <i>m</i>	3,0 <i>AB</i> (4)	0,82 <i>s</i>	4,15 <i>AB</i> (12)	1,75 <i>s</i>	5,98 <i>s</i> ^{e)}	–	2,4–2,7 ^{b)}	3,5–4,0 ^{b)}	3,5–3,8 ^{b)} f)
Mono-O-acetylroridin E (2)	6,12 <i>dd</i> (4/8)	5,48 <i>m</i>	2,97 <i>AB</i> (4)	0,81 <i>s</i>	4,15 <i>AB</i> (12)	1,73 <i>s</i>	5,88 <i>s</i>	–	2,48 <i>t</i> (6)	3,5–3,9 ^{b)}	3,5–3,9 ^{b)}
Octahydrororidin E (3)	5,72 <i>dd</i> (4/8)	^{d)}	3,03 <i>AB</i> (4)	0,81 <i>s</i>	4,27 <i>AB</i> (12)	0,91 <i>d</i> (6)	^{d)}	^{d)}	^{d)}	^{d)}	3,05 <i>m</i>
2'-Anhydrororidinsäure-dimethylester (7)	–	–	–	–	–	–	5,73 <i>d</i> ^{e)} (1,5)	–	2,45 <i>t</i> (7) ^{b)}	ca. 3,5 <i>m</i> ^{b)}	ca. 3,4–3,7 ^{f)}
Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure (8)	–	–	–	–	–	–	2,1–2,6 ^{b)}	ca. 2,1	1,4–2,0 ^{b)}	ca. 3,6 <i>m</i>	3,12 <i>m</i> ⁱ⁾
Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure-dimethylester (9)	–	–	–	–	–	–	2,1–2,5 ^{b)}	1,3–1,8 ^{b)}	1,3–1,8 ^{b)}	3,3–3,6	3,05 <i>m</i> ⁱ⁾
Mono-O-Acetyl-hexahydro-2'-anhydrororidinsäure-dimethylester (10)	–	–	–	–	–	–	2,1–2,5 ^{b)}	1,3–1,8 ^{b)}	1,3–1,8 ^{b)} ^{b) h)}	ca. 3,5 ^{h)}	3,22 <i>m</i> ⁱ⁾
13'-Dehydro-hexahydro-2'-anhydrororidinsäure-dimethylester (11)	–	–	–	–	–	–	2,1–2,5 ^{b)}	1,3–1,8 ^{b)}	1,3–1,8 ^{b)} ^{b) h)}	ca. 3,45 ^{m h)}	3,60 <i>m</i> ^{f)}

a) δ -Werte in ppm mit Si(CH₃)₄ als internem Standard. Alle Substanzen wurden in CDCl₃ gemessen. Bei eindeutig erkennbaren Feinstrukturen bedeuten: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *dd* = doppeltes Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multipllett, *br* = breit. In Klammern sind Spin-Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben.

b) Das Signal wird durch andere Signale ganz oder teilweise überdeckt.

c) Die Signale werden z. T. von den Signalen der CH₃O-Gruppe überdeckt.

d) Die Lage dieses(*t*) Protons(en) konnte nicht bestimmt werden, da Überlagerung mehrerer Protonen.

	C-7'	C-8'	C-9'	C-10'	C-12'	C-13'	C-14'	-OH	-COOH	-OCH ₃
Roridin E (1)	5,7-6,0 b) ^{f)}	7,53 <i>dd</i> (11/15)	6,58 <i>t</i> (11)	5,75 <i>d</i> (11)	2,30 <i>d</i> (1,5) ^{e)}	ca. 3,7 <i>s</i> (6) ^{g)}	1,22 <i>d</i> (6) ^{g)}	d)	-	-
Mono-O-acetylroridin E (2)	5,7-6,0 ^{b)}	7,50 <i>dd</i> (11/15)	6,55 <i>t</i> (11)	5,75 <i>d</i> (11)	2,25 <i>d</i> (1,5)	5,10 <i>m</i> (6,5)	1,22 <i>d</i> (6,5)	d)	-	-
Octahydrororidin E (3)	d)	d)	d)	d)	1,01 <i>d</i> (6)	d)	1,17 <i>d</i> (6)	d)	-	-
2'-Anhydrororidinsäure- dimethylester (7)	ca. 5,8 <i>dd</i> ^{f)}	7,58 <i>dd</i> (11/15)	6,59 <i>t</i> (11)	5,76 <i>d</i> (11)	1,97 <i>d</i> (1,5) ^{e)} d) ^{e)} 2,21 <i>d</i> (1,5)	ca. 3,7 s) ^{e)} s) ^{e)}	1,13 <i>d</i> (6) ^{g)}	ca. 2,3 ^{b)}	-	3,71 <i>s</i> 3,77 <i>s</i>
Hexahydro-2'-anhydro- roridinsäure (8)	1,4-2,0 ^{b)}	1,4-2,0 ^{b)}	1,4-2,0 ^{b)}	2,1-2,6 ^{b)}	1,03 <i>d</i> (6)	ca. 3,7 s) ^{h)}	1,18 <i>d</i> (6,5) ^{g)}	2,0-2,6 ^{b)}	ca. 6,5	-
Hexahydro-2'-anhydrororidin- säure-dimethylester (9)	1,3-1,8 ^{b)}	1,3-1,8 ^{b)}	1,3-1,8 ^{b)}	2,1-2,5 ^{b)}	0,96 <i>d</i> (6)	3,66 <i>t</i> (6) ^{g)} t) ^{h)}	1,16 <i>d</i> (6,5) ^{g)}	2,1-2,5 ^{b)}	-	3,66 <i>s</i>
Mono-O-Acetyl-hexahydro- 2'-anhydrororidinsäure- dimethylester (10)	1,3-1,8 ^{b)}	1,3-1,8 ^{b)}	1,3-1,8 ^{b)}	2,1-2,5 ^{b)}	1,03 <i>d</i> (6)	4,99 <i>m</i> s) ^{h)}	1,19 <i>d</i> (6,5) ^{g)}	-	-	3,67 <i>s</i>
13'-Dehydro-hexahydro-2'- anhydrororidinsäure- dimethylester (11)	1,3-1,8 ^{f)}	1,3-1,8 ^{b)}	1,3-1,8 ^{b)}	2,1-2,5 ^{b)}	0,96 <i>d</i> (6)	-	2,15 <i>s</i>	-	-	3,66 <i>s</i>

e) Doppelresonanzversuche zeigten die Kopplung von C-2' mit C-12'.

f) Doppelresonanzversuche zeigten die Kopplung von C-6' mit C-7'.

g) Doppelresonanzversuche erwiesen die Kopplung von C-13' mit C-14'; sie ergab im Spektrum von **10** für $J_{6',13'}$ = 5 Hz.

h) Doppelresonanzversuche erwiesen die Kopplung von C-4' mit C-5'. Beim Einstrahlen an C-4' entkoppelt C-5' zu einem AB-System mit J = 9,5 Hz im Spektrum von **11**.

i) Doppelresonanzversuche zeigten die Kopplung von C-6' mit C-13'; sie ergab im Spektrum von **10** für $J_{13',14'}$ = 6 Hz.

auftritt, darf aus diesen Beobachtungen geschlossen werden, dass in **1** die 2',3'-Doppelbindung *cis*-Konfiguration besitzt. Die partielle Isomerisierung tritt offenbar erst während der Hydrolyse ein. Die gleiche *cis,trans*-Isomerie wurde auch kürzlich bei dem durch Hydrolyse von Roridin H gewonnenen Myrothecinsäure-dimethylester beobachtet [1].

Die Signale der vier Vinylprotonen an C-7', C-8', C-9' und C-10' erscheinen im Gebiet von 5,7 bis 7,6 ppm (vgl. Fig. 4 und Tabelle). Die Aufspaltungen und Kopplungskonstanten der Protonen C-8', C-9' und C-10' sind gleich wie beim *cis,trans*-Muconsäure-dimethylester und wie z. B. bei Verrucarin A [3]⁷⁾. Das C-7'-Proton hingegen verursacht wie in Roridin A [4], Roridin D [5] und Roridin H [1] ein komplexes Signal bei 5,8 ppm (vermutlich doppeltes Dublett mit $J = 7$ Hz und 15 Hz). Dies bedeutet, dass das benachbarte Kohlenstoffatom C-6' ein weiteres Proton trägt. Dieses wurde im Bereiche zwischen 3,4 und 3,7 ppm gefunden, doch konnte es nicht genau lokalisiert werden, da sich das Signal mit denjenigen der C-5'- und C-13'-Protonen überlagerte und dazu noch von den beiden Signalen der Methylestergruppen überdeckt wurde. Immerhin liess sich durch Doppelresonanzversuche die Kopplung dieser Signalgruppe mit den Signalen der C-4'-Protonen (Triplet mit $J = 7$ Hz bei 2,45 ppm), des C-7'-Protons, sowie der 14'-Methylgruppe (Dublett mit $J = 6$ Hz bei 1,13 ppm) nachweisen (vgl. auch Fussnoten der Tabelle). Eine genaue Zuordnung der C-5', C-6'- und C-13'-Protonen wird in den NMR.-Spektren von Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure-dimethylester (**9**) und seinen Derivaten erfolgen (siehe unten).

Das Gemisch von *cis,trans*-2'-Anhydrororidinsäure-dimethylester (**7**) ergab bei der katalytischen Hydrierung mit Pd in Äthanol den einheitlichen Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure-dimethylester (**9**). Er war nach Gas-Chromatogramm, Dünnschichtchromatogramm und IR.-Spektrum identisch mit einem Präparat, das nach der alkalischen Hydrolyse und Methylierung von Octahydrororidin E (**3**) erhalten wurde (siehe unten).

Die nach der Hydrolyse von Octahydrororidin E (**3**) aus den sauren Anteilen isolierte Säure liess sich gut auf Kieselgel-Dickschichtplatten reinigen. Es wurde reine Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure (**8**) als farbloses Öl, $[\alpha]_D^{23} = -11,0^\circ \pm 1^\circ$ (Chloroform) erhalten. Behandlung von **8** mit Diazomethan ergab den Dimethylester **9** als farblose, im Gas-Chromatogramm einheitliche Flüssigkeit mit $[\alpha]_D^{23} = -10,2^\circ \pm 1^\circ$ (Chloroform). Die Säure **8** und der Dimethylester **9** enthalten im IR.-Spektrum keine C=C-Banden mehr. Im Spektrum des Dimethylesters tritt die C=O-Schwingung bei 1730 cm^{-1} auf; das entspricht der Lage einer gesättigten Estergruppierung.

Im NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 4 und Tabelle) von **8** sind alle Vinylprotonen verschwunden. Die 12'-Methylgruppe, die in 2'-Anhydrororidinsäure-dimethylester (**7**) bei 1,97 und 2,21 ppm auftritt, ist nach höherem Feld verschoben und nun bei 1,03 ppm als Dublett ($J = 6$ Hz) zu finden. Die eindeutige Zuordnung der C-5', C-6'- und C-13'-Protonen gelang erst durch Spin-Spin-Entkopplungsversuche. Die beiden C-5'-Protonen und das C-13'-Proton erscheinen zwischen 3,3 und 3,7 ppm. Ihre Signale überlagern sich jedoch. Die Kopplung von C-5' mit C-4' ergab sich durch Einstrahlen an der ungefähren Stelle der C-4'-Protonen. Beim Einstrahlen an der Stelle des C-13'-

⁷⁾ Im *cis,trans*-Muconsäure-dimethylester und in Verrucarin A erscheint das dem C-8' entsprechende Proton wegen des entschirmenden Effekts von zwei Ester-carbonylgruppen bei wesentlich tieferem Feld.

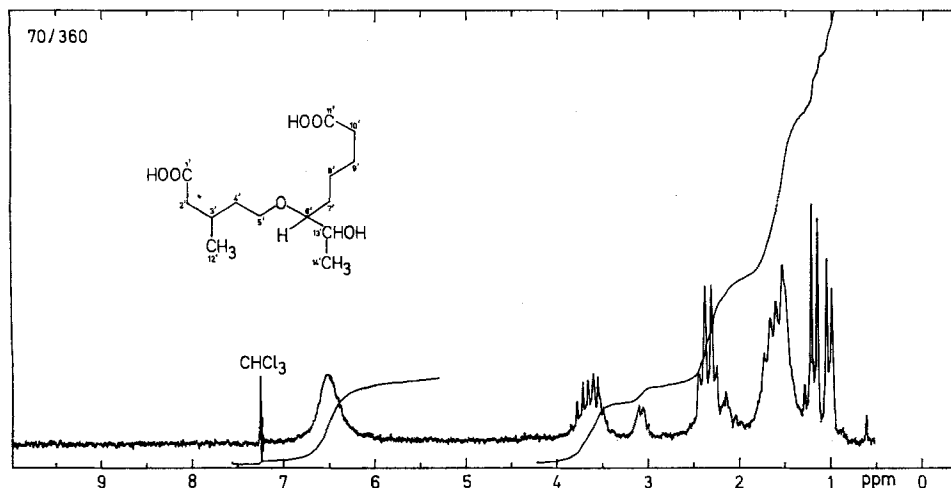
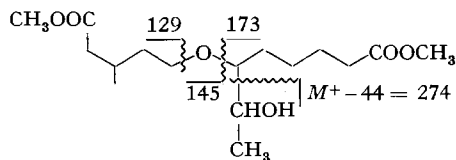


Fig. 4. 100-MHz-NMR.-Spektrum von Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure (8) in $CDCl_3$ ⁴⁾

Protons (3,7 ppm) veränderte sich das Dublett der 14'-Methylgruppe zu einem Singulett. Gleichzeitig veränderte sich auch ein Signal bei 3,12 ppm. Dieses darf damit dem C-6'-Proton zugeordnet werden. Auffallend ist, dass es bei höherem Feld als die 5'-Methylengruppe erscheint⁸⁾.

Das hochaufgelöste Massenspektrum¹⁾ des Dimethylesters (9) (vgl. Fig. 5) zeigt keine Spitze für das Molekel-Ion. Folgende Fragmentierungen sind möglich: eine einfache O-C-Spaltung zwischen C-5' und dem Sauerstoffatom ergibt ein Alkylfragment mit m/e 129, welches das Basis-Signal bildet. Die analoge O-C-Spaltung bei C-13' ergibt den entsprechenden Alkylrest mit m/e 173, der anschliessend noch durch



Abspaltung von H_2O aus der sekundären Alkoholgruppe das Fragment m/e 155 ($C_9H_{15}O_2$) ergibt. Das Alkoxy-Fragment aus dieser Spaltung mit der positiven Ladung auf dem Sauerstoff tritt bei m/e 145 ($C_7H_{13}O_3$) auf. Das Bruchstück mit m/e 274 dürfte durch Verlust der alkoholischen Seitenkette an C-6' aus dem Molekel-Ion unter Abspaltung von Acetaldehyd entstanden sein.

Acetylierung von 9 mit Acetanhydrid und Pyridin bei 35° lieferte 10, dessen IR.-Spektrum keine HO-Bande mehr zeigte. Im NMR.-Spektrum von 10 (vgl. Fig. 6 und Tabelle) erscheint ein neues Singulett bei 2,05 ppm, das der Acetylgruppe zuzuordnen ist. Das C-13'-Proton hat sich um ca. 1,3 ppm nach tieferem Feld verschoben. Es ist

⁸⁾ Die C-6'- und C-13'-Protonen in den NMR.-Spektren der durch Hydrolyse von Hexahydro-roridin A und Hexahydro-roridin D erhaltenen Säuren wurden früher vertauscht zugeordnet, nämlich 3,77 ppm für C-6' und 3,15 ppm für C-13'. Doch konnten damals keine Doppelresonanzversuche durchgeführt werden [4] [5].

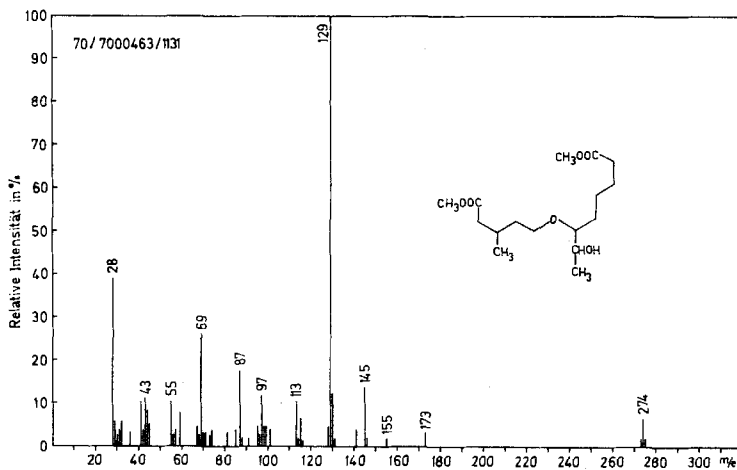


Fig. 5. Massenspektrum von Hexahydro-2'-anhydro- γ -iridinsäure-dimethylester (**9**)¹⁾

bei 4,99 ppm als Multipllett zu finden. In einem Doppelresonanzversuch konnte wieder die Kopplung mit der 14'-Methylgruppe bei 1,19 ppm gezeigt werden, denn beim Einstrahlen an ihrer Stelle veränderte sich das C-13'-Multipllett zu einem Dublett mit $J = 5$ Hz. Diese Kopplungskonstante entspricht der Kopplung C-6'-C-13'. Das C-6'-Proton hat sich ebenfalls ein wenig nach tieferem Feld verschoben und erscheint nun bei 3,22 ppm. Wurde an dieser Stelle eingestrahlt, so verwandelte sich dieses Mal das C-13'-Multipllett in ein Quartett mit $J = 6$ Hz. Diese Kopplungskonstante entspricht der Kopplung zwischen dem C-13'-Proton und der 14'-Methylgruppe.

Einen weiteren Beweis für die vorgeschlagene Struktur des Dimethylesters **9** lieferte die Oxydation von **9** mit $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ in Aceton [10]. In guter Ausbeute wurde

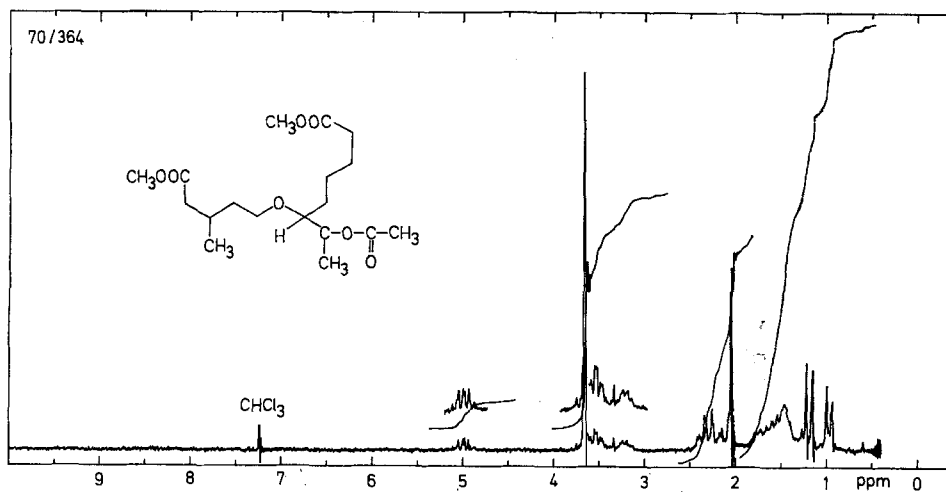
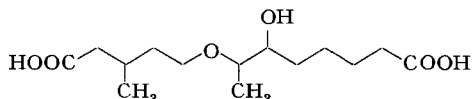


Fig. 6. 100-MHz-NMR.-Spektrum von Mono-O-Acetyl-hexahydro-2'-anhydro- γ -iridinsäure-dimethylester (**10**) in CDCl_3 ⁴⁾

das Keton **11** erhalten, dessen IR.-Spektrum keine HO-Bande mehr erkennen liess. Im NMR.-Spektrum von **11** war wie zu erwarten das Dublett der sekundären 14'-Methylgruppe unter Bildung eines Singulett nach tieferem Feld verschoben und fand sich bei 2,15 ppm. Das Triplett bei 3,60 ppm ($J = 6$ Hz) ist dem C-6'-Proton zuzuordnen, da es sich wegen der benachbarten Ketogruppe etwas nach tieferem Feld verschoben hat. Dies ergibt sich aus einem Doppelresonanzversuch, wo eine Kopplung mit den C-7'-Protonen, aber dafür *keine* Kopplung mit der 14'-Methylgruppe beobachtet wurde. Das Signal des C-13'-Protons ist wie erwartet verschwunden.

Auch das Massenspektrum von **11** stimmt mit der vorgeschlagenen Struktur überein. Es konnten folgende Fragmente zugeordnet werden: Die Abspaltung von $\text{CH}_3\text{-C=O}$ aus der Seitenkette ergibt ein Bruchstück mit m/e 273. Die schon im Massenspektrum von **9** beobachteten C-O-Spaltungen bei C-5' ergeben ein Bruchstück mit m/e 129, das in diesem Spektrum das Basis-Signal bildet, und die C-O-Spaltung bei C-6' liefert das Bruchstück mit m/e 171. Die schwache Spitze bei m/e 285 entspricht dem Verlust von $-\text{OCH}_3$ aus dem Methylester.

Nach den IR.-, NMR.- und Massenspektren von **6**, **7** und **8** wäre auch folgende Struktur für die Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure möglich gewesen:



Doch in diesem Fall hätte nach Acetylierung von **9** das Signal bei 4,99 ppm im NMR.-Spektrum von **10** dem C-6'-Proton entsprochen, das in diesem Fall durch die Acetylgruppe nach tieferem Feld verschoben worden wäre. Dieses Signal hätte aber *nicht* mit der 14'-Methylgruppe koppeln dürfen, wie es im Spektrum von **10** der Fall war. Das Auftreten dieser Methylgruppe im NMR.-Spektrum des Ketoesters **11** als Singulett spricht ebenfalls eindeutig gegen die oben genannte Struktur, denn dort müsste die Methylgruppe als Dublett auftreten.

Damit dürfte die für die 2'-Anhydrororidinsäure vorgeschlagene Struktur **6** gesichert sein. **6** ist sehr eng mit der Roridinsäure [4], der 2',3'-Epoxy-2'-anhydrororidinsäure [5] und der Myrothecinsäure [1] verwandt, indem alle drei Säuren das gleiche Kohlenstoffgerüst und eine Sauerstofffunktion an C-13' besitzen. Die 2'-Anhydrororidinsäure enthält zwei chirale C-Atome, nämlich C-6' und C-13'. Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse ist eine Aussage über ihre Stereochemie nicht möglich. Immerhin ist anzunehmen, dass die beiden C-Atome die gleiche Stereochemie wie in der Myrothecinsäure [1] besitzen, in der, gestützt auf die Kopplungskonstanten zwischen den C-6'- und C-13'-Protonen im NMR.-Spektrum, eine *cis*-ständige Anordnung der beiden Protonen postuliert wurde [1].

6. *Verknüpfung der Hydrolysenprodukte.* In Roridin E müssen die beiden Hydroxylgruppen von Verrucarol (**4**) mit den beiden Carboxylgruppen von 2'-Anhydrororidinsäure (**6**) verknüpft sein. Für den daraus resultierenden Diester sind damit zwei Strukturen möglich. In der ersten sind die 1'-Carboxylgruppe mit der primären 15-Hydroxygruppe und die doppelt konjugierte 11'-Carboxylgruppe mit der sekundären 4-Hydroxygruppe von Verrucarol verestert. In der zweiten Struktur sind die beiden Esterbindungen vertauscht.

Die Verknüpfung der *cis,trans*-Muconsäure mit dem 4-Hydroxyl des Verrucarols ist in Verrucarlin A durch den oxydativen Abbau [11] und die *Röntgen*-Strukturanalyse [12], in Verrucarlin J durch partielle Hydrolyse [6] und in Roridin A ebenfalls durch den oxydativen Abbau [13] bewiesen worden.

Auf Grund der engen strukturellen Verwandtschaft zwischen den Verrucarinen und Roridinen dürfte die Sequenz der Bausteine im Makrocyclus in beiden Verbindungsreihen analog sein. Darum halten wir für Roridin E die vorgeschlagene Strukturformel **1** für sehr gut begründet. In Roridin E liegt demnach ein makrocyclischer, 18-gliedriger Diester vor, der an C-6' eine C₂-Seitenkette trägt. Das Antibiotikum stellt eine biogenetisch interessante strukturelle Variante der bisher bekannten Roridine dar.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekte Nr. 3945 und 2.48.68) sowie der *Sandoz AG*, Basel, für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Substanzproben zur Messung der Spektren und der spez. Drehung wurden ca. 2 Std. bei 0,01 Torr und Zimmertemp. getrocknet.

Die optischen Drehungen wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Polarimeter, Modell 141 und die IR.-Spektren mit einem *Perkin-Elmer*-IR.-Gitterspektrophotometer, Modell 125, aufgenommen. Die Gas-Chromatogramme (GC.) wurden mit einem F + M-Labor-Gas-Chromatographen, Modell 700, Säule 10% SE-30 auf Chrom. W. silan, 80–100 mesh, 2 m × 2 mm ausgeführt.

Für die Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode diente Kieselgel der Fa. *Merck*, Darmstadt, Korngrösse 0,05–0,2 mm. Für die Dünnschichtchromatographie (DC.) wurde Kieselgel G der Fa. *Merck* als Adsorbens verwendet. Die Flecke wurden im Allgemeinen durch J₂-Dämpfe oder unter der UV.-Lampe sichtbar gemacht. Für die präparative Dünnschichtchromatographie diente Kieselgel PF₂₅₄ der Fa. *Merck*. Bei UV.-inaktiven Substanzen wurde 3-Hydroxypyren-5,8,10-trisulfonsaures Natrium als Fluoreszenzindikator verwendet.

1. Roridin E (1) und Derivate von Roridin E. – 1.1. *Isolierung von Roridin E (1)*. Sie erfolgte aus rohen Essigester-Extrakten der Kulturfiltrate des Stammes S1135 von *Myrothecium verrucaria*⁹⁾. Die vereinigten Rohextrakte wurden dreimal mit Petroläther aufgeschlämmt, um das Antischaummittel Antifoam B zu entfernen. 84 g gereinigter Rohextrakt wurden an 1800 g Kieselgel in Fraktionen zu 2 l chromatographiert.

Die Fraktionen 1–5 (eluiert mit Methylenchlorid) ergaben 2,10 g zum grössten Teil noch aus Antifoam B bestehendes Material (verworfen).

Die Fraktionen 6 und 7 (eluiert mit Methylenchlorid, das 0,1% Methanol enthielt), ergaben 277 mg Material, das *Myrochromanon*¹⁰⁾ enthielt.

Die Fraktionen 8 und 9 (eluiert mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthielt), ergaben 524 mg Material, das nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther reines *Myrochromanol*¹⁰⁾ in Nadeln vom Smp. 127–129° ergab.

Die Fraktionen 10–13 (eluiert mit Methylenchlorid, das 0,6% Methanol enthielt), ergaben 1,72 g uneinheitliches Material, das verworfen wurde.

Die Fraktionen 14–16 (eluiert mit Methylenchlorid, das 0,6% Methanol enthielt), ergaben 3,7 g rohes *Roridin H*.

Die Fraktionen 17–20 (eluiert mit Methylenchlorid, das 0,6–0,8% Methanol enthielt), ergaben 7,38 g rohes *Verrucarlin A*.

Die Fraktionen 21–26 (eluiert mit Methylenchlorid, das 0,9–1,5% Methanol enthielt), ergaben 6,35 g Material, das Verrucarlin A, Roridin E und Roridin D enthielt (weitere Trennung siehe unten).

⁹⁾ Über die Züchtung und Isolierung von Roridin E siehe auch [2].

¹⁰⁾ Zur Struktur dieser Verbindung vgl. [14].

Die Fraktionen 27–31 (eluiert mit Methylenchlorid, das 1,5–2% Methanol enthielt), ergaben 19,32 g Material, das aus Roridin D und Roridin A bestand.

Die Fraktionen 32 und 33 (eluiert mit Methylenchlorid, das 2–2,5% Methanol enthielt), ergaben 1,72 g rohes Roridin A.

Die Fraktionen 34–43 (eluiert mit Methylenchlorid, das 2,5–10% Methanol enthielt), ergaben 22,07 g Material, das noch nicht untersucht wurde.

Die Fraktionen 21–26 (6,35 g) wurden nochmals an 600 g Kieselgel in Fraktionen zu 500 ml chromatographiert:

Die Fraktionen 1–38 (eluiert mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthielt), ergaben 676 mg Material, bestehend aus Verrucarin A und Roridin H.

Die Fraktionen 39–45 (eluiert mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthielt), ergaben 1516 mg Material, das wenig Verrucarin A, viel Roridin E und wenig Roridin D enthielt. Es wurde durch eine weitere Chromatographie gereinigt (siehe unten).

Die Fraktionen 46–49 (eluiert mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthielt), ergaben 908 mg Material, das etwa gleichviel Roridin E und Roridin D enthielt.

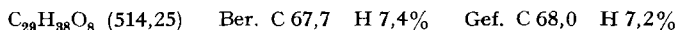
Die Fraktionen 50–62 (eluiert mit Methylenchlorid, das 0,5–5% Methanol enthielt), ergaben noch 2,58 g Material, das Roridin D und Spuren Roridin E enthielt.

1,2 g Material der an Roridin E reichen Fraktionen 39–45 der vorhergehenden Chromatographie wurden nochmals an 600 g Kieselgel in Fraktionen zu 500 ml chromatographiert:

Die Fraktionen 1–40 (eluiert mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthielt), wurden verworfen.

Die Fraktionen 41–66 (eluiert mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthielt), ergaben 473 mg Roridin E, das nur noch sehr wenig Roridin D enthielt. Weitere Chromatographie auf Kieselgel-Dickschichtplatten (Benzol-Tetrahydrofuran-(4:3)) und Umkristallisieren aus Äther-Pentan lieferte reines krist. Roridin E (**1**), das nach UV-, IR- und NMR.-Spektrum identisch war mit früher isoliertem **1** [2].

1.2. *Charakterisierung von Roridin E (1)*. Roridin E kristallisiert aus Äther-Pentan oder Äther in farblosen Nadeln vom Doppel-Smp. 183–184° und 220–221°, $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,815$ in Chloroform). UV.-Spektrum (Äthanol), λ_{max} : 198,5 (4,26); 218 (4,25), 262 (3,98) nm ($\log \epsilon$). IR.-Spektrum (Methylenchlorid) u. a. Banden bei: ca. 3500 (OH); 1705 (C=O); 1640 und 1595 (C=C) cm^{-1} , vgl. Fig. 1. NMR.-Spektrum vgl. Fig. 2 und Tabelle. Massenspektrum: M^+ bei m/e 514, 2527 $\pm 0,011$. Zur Analyse wurde 12 Std. bei 70° getrocknet.



1.3. *Mono-O-acetylroridin E (2)*. Eine Lösung von 30 mg Roridin E (**1**) in 1 ml abs. Pyridin und 0,42 ml Acetanhydrid wurde nach 20 Std. Stehen bei 22° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen und je einmal mit 2N HCl, H₂O, 2N Na₂CO₃ und noch zweimal mit H₂O gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum resultierten 31 mg Rohprodukt, das nach zweimaliger Trennung auf Kieselgel-Dickschichtplatten (Benzol-Tetrahydrofuran-(3:1)) 16,5 mg reines amorphes **2** lieferte. $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,85$ in Chloroform). IR.-Spektrum (Methylenchlorid) u. a. Banden bei: 1730 (Schulter, C=O, ges. Ester), 1710 (C=O, unges. Ester), 1642 und 1595 (C=C), 1220 (Acetat) cm^{-1} , keine OH-Bande mehr. NMR.-Spektrum vgl. Tabelle. Massenspektrum: M^+ bei m/e 556.

1.4. *Octahydrororidin E (3)*. Eine Lösung von 70 mg Roridin E (**1**) in 6,5 ml Eisessig wurde in Gegenwart von 30 mg PtO₂·H₂O bei 22° hydriert. Nach 30 Min. wurde vom Katalysator durch eine Schicht Celite abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit 2N Na₂CO₃ und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Zweimalige Chromatographie des Rohprodukts (54 mg) auf Kieselgel-Dickschichtplatten (Methylenchlorid, das 4,5% Methanol enthielt) und Kristallisation aus Äther-Petroläther ergab 9,2 mg farblose Kristalle vom Smp. 156–160°. $[\alpha]_D^{25} = -3,6^\circ$ ($c = 1,025$ in Chloroform). IR.-Spektrum (Methylenchlorid) u. a. Banden bei: ca. 3500 (OH), 1725 (C=O, ges. Ester) cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle. Massenspektrum: M^+ bei m/e 522²⁾.

2. Hydrolysen. – 2.1. *Von Roridin E (1)*. Eine Lösung von 100 mg **1** in 7 ml 1N KOH-Lösung in Methanol wurde 15 Std. bei 22° stehengelassen. Sofort nach Zugabe der KOH-Lösung trat eine intensive Gelbfärbung auf, die im Verlauf der Hydrolyse auf hellgelb zurückging. Nach Zugabe von ca. 10 ml H₂O und Einengen im Vakuum wurde sechsmal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt.

Die Auszüge, mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft, ergaben 37 mg einheitliches Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther reines, farbloses *Verrucarol* (**4**) in Nadeln vom Smp. 153–157° lieferte. Nach Misch-Smp., DC., opt. Drehung und IR.-Spektrum identisch mit einem authent. Präparat [3].

Die wässrige, alkalische Phase wurde nun mit konz. HCl unter Eiskühlung auf pH 2 angesäuert und sechsmal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte ergaben nach Waschen mit wenig H_2O und Trocknen über Na_2SO_4 36 mg Öl, das 2'-Anhydrororidinsäure (**6**) enthielt. Eine Ätherlösung wurde bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 5 Min. wurde das überschüssige Diazomethan bei 0° im Vakuum entfernt und der Äther im Vakuum abgedampft. Der Rückstand (35 mg hellgelbes Öl) wurde zweimal auf Kieselgel-Dickschichtplatten chromatographiert (Benzol-Tetrahydrofuran-(85:15)). Nach Isolieren des vorderen Teils der den Dimethylester **7** enthaltenden Zone wurden 11,5 mg 2'-Anhydrororidinsäure-dimethylester (**7**) erhalten, der im DC. nur einen Fleck zeigte (Charakterisierung siehe bei 3.1.). Die weiteren Zonen wurden nicht untersucht⁶).

2.2. Von *Octahydrororidin E* (**3**). 97 mg **3** wurden mit 10 ml 0,5N KOH-Lösung in Methanol 16 Std. bei 22° stehengelassen. Dann wurde mit 10 ml H_2O versetzt und das Methanol im Vakuum entfernt. Die alkalische, wässrige Phase wurde sechsmal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und wie bei 2.1. beschrieben aufgearbeitet. Es resultierten 42,5 mg *Dihydroverrucarol* (**5**), das aus Aceton-Äther reine, farblose Kristalle vom Smp. 148–152° lieferte; nach Misch-Smp., DC., opt. Drehung und IR.-Spektrum identisch mit einem authent. Präparat [3].

Die alkalisch wässrige Lösung wurde mit konz. HCl auf pH 2 angesäuert und sechsmal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte ergaben nach Aufarbeitung wie bei 2.1. 36,6 mg rohe Säure **8** als schwach gelb gefärbtes Öl. Zweimalige Chromatographie auf Kieselgel-Dickschichtplatten (Benzol-Methanol-Ameisensäure-(100:30:2)) ergab 18 mg reine *Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure* (**8**) als farbloses Öl (Charakterisierung siehe bei 3.2.).

3. 2'-Anhydrororidinsäure-dimethylester (7**) und Derivate.** – 3.1. *2'-Anhydrororidinsäure-dimethylester* (**7**). Schwach gelbes Öl, das sich bei längerem Stehen zersetzt. Im DC. einheitlich: Benzol-Tetrahydrofuran-(85:15), Methylenchlorid-Methanol-(100:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +43^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,05$ in Chloroform). UV.-Spektrum (Äthanol), λ_{max} : 216 (4,20); 257 (4,06) nm (loge). IR.-Spektrum (Methylenchlorid) u. a. Banden bei: ca. 3500 (OH), 1708 (C=O, unges. Ester), 1645 und 1958 (C=C) cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Fig. 3 und Tabelle.

3.2. *Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure* (**8**). Farbloses Öl, im DC. (Benzol-Methanol-Ameisensäure-(100:30:2)) einheitlich. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,53$ in Chloroform). IR.-Spektrum (Methylenchlorid) u. a. Banden bei: 2600–3600 (OH, assoz.) und 1705 (breit, C=O,) cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Fig. 4 und Tabelle.

3.3. *Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure-dimethylester* (**9**). Eine Lösung von 17 mg roher Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure (**8**) in 1 ml Äther wurde bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 5 Min. wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (16 mg) lieferte nach Trennung auf Kieselgel-Dickschichtplatten (Benzol-Tetrahydrofuran-(85:15) oder Methylenchlorid-Methanol-(100:4)) und anschließender Destillation unter 0,06 Torr (120° Badtemp.) reinen Hexahydro-2'-anhydrororidinsäure-dimethylester (**9**) als farbloses Öl, das im GC. (Ofentemp. 185°, Injekttemp.: 220°, Trägergas: Helium) einheitlich war. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10,2^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,14$ in Chloroform). IR.-Spektrum (Methylenchlorid) u. a. Banden bei: ca. 3500 (OH), 1725 (C=O, ges.) cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Tabelle. Massenspektrum vgl. Fig. 5.

3.4. *Hydrierung von 2'-Anhydrororidinsäure-dimethylester* (**7**). Eine Lösung von 13 mg **7** in 5 ml abs. Äthanol wurde in Gegenwart von 10 mg $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ bei 23° hydriert. Nach 40 Min. wurde vom Katalysator durch Watte abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Es resultierten nach Trennung auf einer Kieselgel-Dickschichtplatte (Methylenchlorid-Methanol-(100:4)) 8 mg **9**. Nach DC., GC. und IR.-Spektrum identisch mit **9**, das durch Hydrolyse und Veresterung von Octahydrororidin E (**3**) erhalten worden war.

3.5. *Mono-O-acetyl-hexahydrororidinsäure-dimethylester* (**10**). Eine Lösung von 17,5 mg **9** in 0,3 ml abs. Pyridin und 0,4 ml Acetanhydrid nach 16 Std. Stehen bei 35° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen und je einmal mit 2N HCl, H_2O , 2N Na_2CO_3 und H_2O gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum resultierten 18 mg Rohprodukt, das nach Chromatographie auf einer Kieselgel-Dickschichtplatte (Benzol-Tetrahydrofuran-(85:15)) 13,6 mg **10** als schwach gelbes Öl lieferte. Im DC. einheitlich. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13,3^\circ$

$\pm 1^\circ$ ($c = 1,20$ in Chloroform). IR.-Spektrum (Methylenchlorid) u. a. Banden bei: 1725 (C=O, ges. Ester), 1230 (Acetat) cm^{-1} . NMR.-Spektrum vgl. Fig. 6 und Tabelle.

3.6. 13'-Dehydro-hexahydro-2'-anhydrororidinsäure-dimethylester (**11**). Eine Lösung von 32 mg **9** in 12 ml Aceton wurde unter Rühren mit 0,06 ml CrO_3 -Oxydationslösung¹¹⁾ versetzt. Nach 10 Min. wurde die nun grün-braune Lösung mit 15 ml H_2O versetzt und vom Aceton im Vakuum befreit. Nach fünfmaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen resultierten 27,5 mg **11** als schwach gelbes, im DC. (Benzol-Tetrahydrofuran-(85:15)) nicht ganz einheitliches Öl, das durch Chromatographie auf einer Kieselgel-Dickschichtplatte 18,5 mg **11** als farbloses Öl lieferte. Im GC. (Ofentemp.: 185° , Injekttemp.: 220° , Trägergas: Helium) einheitlich. $[\alpha]_D^{25} = +32,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform). IR.-Spektrum (Methylenchlorid) u. a. Banden bei: 1725 cm^{-1} (C=O, ges. Ester), 1710 cm^{-1} (Schulter, C=O). NMR.-Spektrum vgl. Tabelle.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 20. Mitt. P. Traxler & Ch. Tamm, Helv. 53, 1846 (1970).
- [2] B. Böhner, E. Fetz, E. Härvi, H. P. Sigg, Ch. Stoll & Ch. Tamm, Helv. 48, 1079 (1965).
- [3] J. Gutzwiller & Ch. Tamm, Helv. 48, 157 (1965).
- [4] B. Böhner & Ch. Tamm, Helv. 49, 2527 (1966).
- [5] B. Böhner & Ch. Tamm, Helv. 49, 2547 (1966).
- [6] E. Fetz, B. Böhner & Ch. Tamm, Helv. 48, 1669 (1965).
- [7] L. M. Jackman, «Applications of NMR.-Spectroscopy in Org. Chem.», 2nd Ed., p. 25, Pergamon Press, London 1967.
- [8] J. Gutzwiller, R. Mauli, H. P. Sigg & Ch. Tamm, Helv. 47, 2234 (1964).
- [9] Varian-Katalog, Vol. 1, Spektrum Nr. 114.
- [10] K. Bowden, J. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. 1946, 39.
- [11] W. Zürcher, J. Gutzwiller & Ch. Tamm, Helv. 48, 840 (1965).
- [12] A. T. McPhail & G. A. Sim, Chem. Commun. 1965 (350), J. chem. Soc. 1966, 1934.
- [13] R. S. Achini & Ch. Tamm, Helv. 51, 1712 (1968).
- [14] Ch. Tamm et al., spätere Mitt.

¹¹⁾ 13,33 g CrO_3 + 11,5 ml konz. H_2SO_4 + H_2O ad 50 ml.

248. Etude de composés d'addition des acides de Lewis - XXXI [1]

Composés d'addition de divers aldéhydes
aliphatiques et aromatiques

par B.-P. Susz et Roberto Weber

Institut de Chimie Physique de l'Université de Genève

(3 X 70)

Résumé. Douze composés d'addition d'aldéhydes avec divers acides de Lewis, possédant une stoechiométrie bien définie, ont été préparés à l'état solide.

La fréquence de vibration $\omega(\text{C}=\text{O}) \simeq 1700 \text{ cm}^{-1}$ de l'aldéhyde subit lors de la synthèse un très fort abaissement, de l'ordre de $\Delta\omega \simeq -100 \text{ cm}^{-1}$, ce qui prouve que la formation de ces composés est due à une liaison de coordination entre l'oxygène carbonyle et le métal de l'accepteur. Alors qu'en solution dans CH_2Cl_2 les pics de RMN. des protons non aldéhydiques sont déplacés dans les composés d'addition vers les champs faibles, le pic du proton aldéhydique ($\tau \sim 0$ ppm) ne change presque pas de position. $\Delta\tau$ du proton aldéhydique peut même être très légèrement positif pour les composés d'aldéhydes benzoïques substitués en para par un groupe électro-attracteur.

Il existe une bonne corrélation linéaire entre $\Delta\omega$ et les constantes σ_p de Hammett. En se basant sur les résultats expérimentaux les auteurs ont calculé pour un modèle de $\text{CH}_3\text{CHO} \rightarrow \text{A}$ à 8 points