

- [4] J. P. Walvadt, A. O. Pittet, T. E. Kinlin, R. Muralidhara & A. Sanderson, *J. agr. Food Chem.* **19**, 972 (1971); T. E. Kinlin, R. Muralidhara, A. O. Pittet, A. Sanderson & J. P. Walvadt, *ibid.* **20**, 1021 (1972).
- [5] Deutsche Offenlegungsschr. 2.117.296 (*International Flavors & Fragrances*).
- [6] B. R. Johnson & G. R. Waller, Abstracts of Papers, 160th Amer. Chem. Soc. National Meeting, Chicago, Ill., Sept. 1970, AGFD 71.
- [7] I. Flament, M. Kohler & R. Aschiero, *Helv.* (à paraître).
- [8] R. M. Acheson, *J. chem. Soc.* 1956, 4232.
- [9] K. Tonari, I. Ichimoto, H. Veda & C. Tatsumi, *J. agr. chem. Soc. Japan* **44**, 55 (1970).
- [10] P. S. Pinkney, *Org. Synth.*, Coll. Vol. **2**, 116 (1943).
- [11] A. C. Cope, L. L. Estes, J. R. Emery & A. C. Hoven, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 1199 (1951).
- [12] F. M. Jaeger & H. B. Blumendahl, *Z. anorg. allg. Chem.* **175**, 165 (1928).

61. Isolierung und Strukturaufklärung von Cryptosporin

von Annemarie Closse und Hans-Peter Sigg

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG, Basel

(19. XII. 72)

Summary. The structure and absolute configuration of Cryptosporin (**11**), a metabolite of the fungus *Cryptosporium pinicola* LINDER has been elucidated.

Aus Fermentationen von *Cryptosporium pinicola* LINDER haben wir einen gelben Metaboliten mit schwach grampositiver Aktivität, den wir *Cryptosporin* nennen, isoliert.

Cryptosporin lässt sich mit Essigester aus dem Kulturfiltrat extrahieren¹⁾ und fällt beim Einengen der Lösung leicht unrein aus. Nach Chromatographie an Kieselgel kristallisiert die Substanz aus Äthanol in gelben Nadeln vom Smp. 244°. Auf Grund von Massenspektrum, vaporometrischer Mol.-Gew.-Bestimmung und Elementaranalyse wurde die Bruttoformel C₁₄H₁₈O₆ ermittelt. Im IR.-Spektrum (Fig. 1) sieht man, neben Hydroxylabsorption bei 3550, 3500 und 3300, Carbonylbanden bei 1660 und 1635 cm⁻¹. Die UV.-Absorptionen in Methanol bei 240 nm (log ε = 4,08), 287 nm (log ε = 4,00) und 408 nm (log ε = 3,65) haben Ähnlichkeit mit denen substituierter Naphthochinone wie z. B. **1** [1].

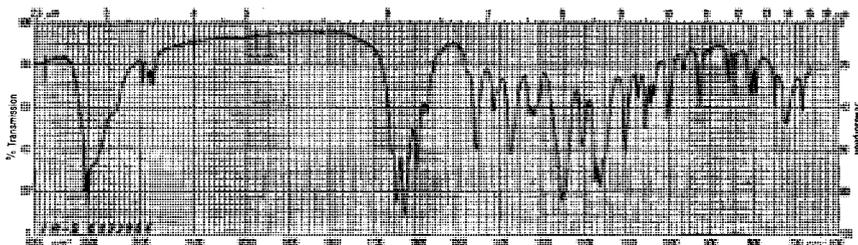


Fig. 1. IR.-Spektrum von Cryptosporin (**11**)

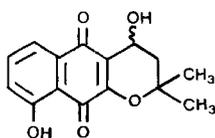
¹⁾ Die Bereitstellung grösserer Mengen Cryptosporin verdanken wir Herrn Dr. E. Härrli und Herrn H. Hofmann.

Die NMR.-Daten (DMSO) sind aus folgender Tabelle zu ersehen:

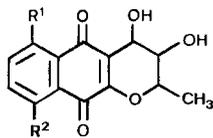
Tabelle

δ	Kopplungen	Anzahl H-Atome	austauschbar?	mögl. Interpretation
1,48		3	–	$\text{CH}_3\text{—CH}$
3,84		1	–	CH—OH
4,4		1	–	$\text{CH}_3\text{—CH}$
4,82		1	–	CH—OH
5,02		1	+	—OH
5,12	1	+	—OH	
7,22		1	–	H— aromat.
7,46		1	–	H— aromat.
7,7		1	–	H— aromat.
11,59	–	1	+	OH, phenolisch

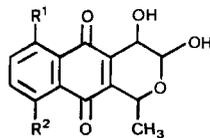
Auf Grund dieser Daten sind die isomeren Strukturformeln **2** und **3** in Betracht zu ziehen:



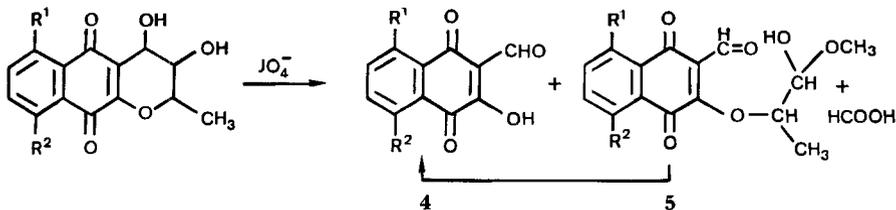
1



2 a) $\text{R}^1 = \text{OH}$; $\text{R}^2 = \text{H}$ **3**
b) $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{OH}$



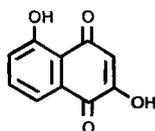
Um zu entscheiden, welche der beiden Strukturen vorliegt, haben wir Cryptosporin mit Perjodat oxydiert und dabei 2 Verbindungen erhalten, denen wir auf Grund von NMR.-, IR.- und Massenspektrum²⁾ die Strukturen **4** und **5** zuordnen:



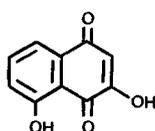
4 entsteht auch aus **5** bei Chromatographie an Kieselgel. Perjodatoxydation von **3** hätte weder zu **4** noch zu **5** führen können.

Um die Stellung der phenolischen Hydroxylgruppe bestimmen zu können, haben wir Verbindung **4** mit Palladiumkohle in siedendem Xylol decarboxyliert [2] und dabei ein Dihydroxynaphthochinon erhalten, das sich im Vergleich [3] mit synthetischem Material [4, 5] sowohl im Dünnschichtchromatogramm wie auch im IR. und NMR. genau wie **6** und eindeutig verschieden von **7** verhält.

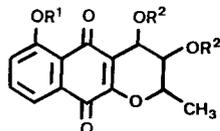
²⁾ Frau Th. Zardin danken wir für Aufnahme und Interpretation der NMR.-, Herrn Dr. Lichti für die der Massen-Spektren.



6



7

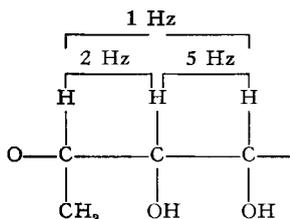


8 $R^1 = R^2 = -COC_6H_5$

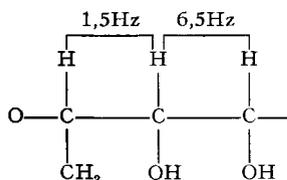
9 $R^1 = R^2 = -COCH_3$

10 $R^1 = H$; $R^2 = \begin{matrix} & CH_3 \\ & | \\ C & \\ & | \\ & CH_3 \end{matrix}$

Damit ist die Konstitution von Cryptosporin als **2a** ermittelt. Bei der Festlegung der Konformation und Konfiguration des Dihydropyranrings sind wir davon ausgegangen, dass die bei Cryptosporin und den beiden Acylderivaten **8** und **9** gefundene Fernkopplung zwischen den Wasserstoffen an C(2) und C(4) von 1 Hz eine W-Anordnung [6] dieser Protonen erfordert. Ausserdem entsprechen die Kopplungskonstanten von 2 bzw. 5 Hz (vgl. Formel A) dihedralen Winkeln [7] von ca. 60° bzw. 30°.

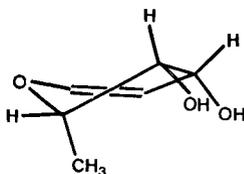


A

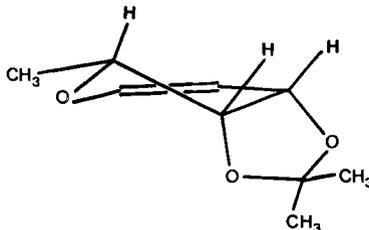


B

Mit der in Formel C wiedergegebenen Konformation ist diesen beiden Faktoren am besten Rechnung getragen.



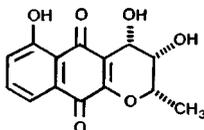
C



D

Die axiale Lage der Methylgruppe in dieser Konformation dürfte energetisch nicht ungünstig sein, da 1,3- oder 1,4-diaxiale Interaktionen fehlen. Hingegen liegt das Acetonid **10**, das erst nach mehrtägigem Kochen mit Aceton unter saurer Katalyse erhalten wurde, in der in Formel D dargestellten Konformation vor. Dies ergibt sich aus den in B dargestellten Kopplungskonstanten (keine Fernkopplung!) sowie aus der Verschiebung der Methylgruppe von 1,48 ppm bei Cryptosporin nach 1,70 ppm im Acetonid.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration nach *N. Harada & K. Nakanishi* [8] wurden das Tribenzoat **8** und das Triacetat **9** hergestellt. Das Tribenzoat zeigt in Acetonitril bei 238 nm einen positiven und bei 222 nm einen negativen Cotton-Effekt³⁾, was eine leichte bathochrome Verschiebung im Vergleich zu einer isolierten Dibenzoatgruppe darstellt, welche aber der Dibenzoatgruppierung zugeordnet werden kann, da weder im Cryptosporin selbst noch in seinem Triacetat zwischen 215 und 250 nm CD.-Maxima zu erkennen sind. Die beiden Benzoatgruppen am Dihydropyranring bilden also eine rechtsdrehende Schraube. Auf Grund dieser Ergebnisse schlagen wir für Cryptosporin Struktur und Konfiguration **11** vor.

**11**

Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit von *R. Werder*

Allgemeines. Die Smp. wurden im Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Die UV.-Spektren wurden mit einem *Beckmann*-Spektrophotometer Modell DK 2, die IR.-Spektren mit einem *Perkin-Elmer*-IR.-Zweistrahlspektrophotometer Modell 21 mit NaCl-Optik bzw. mit einem *Unicam* SP. 200 und die NMR.-Spektren mit einem *Varian*-Spektrometer A-60 bzw. 100 aufgenommen. Zur Aufnahme der Massenspektren diente ein *CFC-21-110 B* Massenspektrometer mit Direkteinlaßsystem.

Isolierung von Cryptosporin. – 500 l Nährlösung (pro l 20 g Cerelose, 2 g Malzextrakt, 2 g Hefecextrakt, 2 g KH_2PO_4 , 2 g $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ und entmineralisiertes Wasser) wurden mit 50 l einer Vorkultur von *Cryptosporium parvum* beimpft und in einem Stahlfermenter unter Rühren (Blattrührer, 300 U/Min.) und Belüftung (500 l Luft/Min.) 4 Tage bei 18° inkubiert. Die Brühe wurde durch Celit 545 filtriert und das Kulturfiltrat 3mal mit je 500 l Essigester extrahiert, die Extrakte 1mal mit 200 l Wasser gewaschen und auf 6 l eingeeengt.

Von 400 g olivfarbigem Niederschlag wurde abfiltriert. 162 g dieses Niederschlags wurden an 7,5 kg Kieselgel *Merck* (0,05–0,2 mm) gewaschen, chromatographiert und mit Chloroform/Methanol 95:5 120 g Cryptosporin eluiert. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol schmolzen die gelben Kristalle bei 244–250° unter Zersetzung. $[\alpha]_D^{20} = +237,9^\circ$ ($c = 0,1$, Aceton). UV.-Spektrum (Methanol): λ_{max} : 240 nm ($\log \epsilon = 4,08$), 287 nm ($\log \epsilon = 4,00$), 4,08 nm ($\log \epsilon = 3,65$). Nach Zusatz von NaOH: λ_{max} = 224,5 ($\log \epsilon = 4,43$), 290 nm ($\log \epsilon = 4,02$), 382 nm ($\log \epsilon = 3,14$), 515 nm ($\log \epsilon = 3,71$). IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 3550, 3500, 2990, 2950, 2900, 1645, 1625, 1598 cm^{-1} usw. (s. Fig. 1). NMR.-Spektrum (DMSO): 1,48 d ($J = 7$ Hz, 3H), 3,84 m ($J = 5$ & 5 & 2 Hz, 1H), 4,4 m ($J = 7$ & 2 & 1 Hz, 1H), 4,82 m ($J = 5$ & 5 & 1 Hz, 1H), 5,02 d ($J = 5$ Hz, 1H), 5,12 d ($J = 5$ Hz, 1H), 7,22 d × d ($J = 2$ & 8 Hz, 1H), 7,46 d × d ($J = 2$ & 8 Hz, 1H), 7,7 d × d ($J = 8$ & 8 Hz; 1H), 11,59 s (1H). M^+ = 276.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_6$ (276) Ber. C 60,9 H 4,4 O 34,8% Gef. 61,0 H 4,3 O 33,9%

Perjodatoxydation von Cryptosporin. – a) *Bestimmung des Perjodatverbrauchs.* Eine äthanolische Cryptosporinlösung (1 mg/ml) wurde mit 0,01 M wässriger Perjodsäurelösung bei Zimmertemperatur zur Reaktion gebracht und nach bestimmten Zeiten, nach Zusatz von Ammoniak-Borsäurepuffer, die unverbrauchte Perjodsäure zurücktitriert.

³⁾ Wir danken Prof. *K. Nakanishi* für die Aufnahme und ausführliche Diskussion der CD.-Spektren.

5,249 mg Cryptosporin verbrauchen in 30 Min. 2,32 ml 0,01 M Perjodsäure-Lösung = 1,2 mol JO_4^- /mol Substanz. 5,048 mg Cryptosporin verbrauchen in 120 Min. 2,47 ml 0,01 M Perjodsäure-Lösung = 1,35 mol/mol Substanz.

b) *Prüfung auf wasserdampfflüchtige Säuren.* 20,016 mg Cryptosporin wurden in 20 ml Äthanol mit einem Überschuss an wässriger 0,01 M JO_4^- -Lösung 2 Std. bei Zimmertemperatur reagieren gelassen. Nach Zugabe von 0,5 g KJ und 2 ml 4 N Schwefelsäure wurde mit Natriumsulfat gesättigt, mit Wasserdampf destilliert und das Destillat mit Toluol extrahiert. Die jodfreie Lösung wurde mit einem gemessenen Überschuss von 0,01 N NaOH versetzt und durch Kochen von Toluol und Äthanol befreit. Die abgekühlte Lösung wurde mit einem Überschuss von 2,0 ml 0,01 N Schwefelsäure versetzt, durch Aufkochen von CO_2 befreit und mit 0,01 N NaOH gegen Phenolphthalein titriert. Der Differenzverbrauch an 0,01 N NaOH von 5,97 ml entspricht 2,75 mg Säure, berechnet als Ameisensäure (Theorie = 3,34 mg).

c) *Nachweis von Ameisensäure und Essigsäure durch Gas-Chromatographie.* Zur austitrierten Lösung wurden 5 ml 0,01 N NaOH gegeben und die Mischung zur Trockne gebracht. Der Trockenrückstand wurde in einer minimalen Menge reinsten konzentrierter Salzsäure gelöst und ein aliquoter Teil der Gas-Chromatographie an einer 2 m Porapak Q Säule bei 183°, einem Heliumdurchfluss von 60 ml/Min. mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor unterworfen. Qualitativ nachgewiesen wurden eine Ameisensäure und eine Spur Essigsäure.

d) *Isolierung der nicht wasserdampfflüchtigen Produkte.* 3,036 g Cryptosporin in 3,2 l Methanol wurden mit 4,708 g NaJO_4 in 240 ml Wasser $2\frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Nach Filtration wurde unter mehrfacher Zugabe von Wasser das Methanol abgezogen und die wässrige Phase 3mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Schicht mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und mit Petroläther bis zur Kristallisation versetzt. Filtration ergab 335 mg gelbbrauner Kristalle von Dihydroxynaphthochinonaldehyd (**4**), Smp. 154–156° $M^+ = 218$. UV.-Spektrum (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 244,5$ nm ($\log \epsilon = 4,00$), 287,5 nm ($\log \epsilon = 4,22$), 416 nm ($\log \epsilon = 3,70$). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3050, 1680 (Schulter), 1660, 1645, 1610, 1580, 1490, 1455, 1415, 1370, 1215, 1205, 1195, 1165, 1075, 1010, 915, 875, 840, 805 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3) 7,2–8,0 (3H), 9,88 und 10,28 (1H); 11,72 und 12,09 (1H) (Tautomerie); 13 breit (1H).

$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_5$ (218) Ber. C 60,6 H 2,8 O 36,7% Gef. C 60,0 H 3,0 O 36,1%

Konzentrieren und fraktioniertes Kristallisieren der Mutterlaugen ergab weitere 189 mg **4**, 490 mg Mischfraktion und 305 mg goldgelber Kristalle von Verbindung **5**: Smp. 139–142°. $M^+ = 306$. UV.-Spektrum (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 274,5$ nm ($\log \epsilon = 4,30$), 374 nm ($\log \epsilon = 3,89$); IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): um 3000 breit, 2940, 1660, 1650, 1610 (Schulter), 1585, 1495, 1455, 1360, 1325, 1210, 1170, 1125, 1085, 1065, 1020, 1010, 965, 915, 825 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3) 100 MHz: 1,32 d ($J = 6,5$; 3H), 3,46 s (3H), 4,8 m ($J = 4,3$ & 6,5; 1H), 5,27 d ($J = 4,3$; 1H), 7,15 d x d ($J = 4,9$ & 9,5), 7,6 d ($J = 4,9$; 2H), 9,27 s (1H), 11,72 s (1H), 15,3 s (1H).

Decarboxylierung von Dihydroxynaphthochinonaldehyd (4**) [2].** – 300 mg **4** und 300 mg Pd/C (10proz.) wurden in 100 ml Xylol 9 Std. am Rückfluss gekocht, filtriert, der Rückstand mit Benzol gewaschen und die vereinigten Filtrate zur Trockne eingedampft: 170 mg Rohprodukt. Dieses wurde durch Schichtchromatographie an Kieselgelplatten mit Chloroform/Methanol/Eisessig 89:10:1 aufgetrennt und die Hauptkomponente mit 1% Eisessig in Essigester in Form eines bräunlichen Pulvers (Abbauprodukt A) isoliert. UV.-Spektrum (CH_3OH) $\lambda_{\text{max}} = 282,5$ ($\log \epsilon = 4,11$), 409 ($\log \epsilon = 3,62$). Nach Zusatz von NaOH: 237,5 nm ($\log \epsilon = 4,21$), 292 nm ($\log \epsilon = 3,96$), 431 nm ($\log \epsilon = 3,78$). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3670, 3600, 3400, 1650, 1630, 1600, 1575, 1360, 1315, 1205, 1168, 1058, 1003, 925, 870, 830 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (DMSO): 6,16 s (1H), 7,1–7,9 breit und strukturiert (4H) 11,5 breit (1H). $M^+ = 190$.

Chromatographischer Vergleich [3] des Abbauproduktes A mit **6 und **7**** (siehe unten). – Mit Whatman-Cellulose beschichtete Dünnschichtplatten werden mit einer Lösung von 0,1% EDTA-Dinatriumsalz in Wasser absteigend vorgewaschen und getrocknet. Laufmittel für den Vergleich: Butanol/2-Picolin/Wasser 2:1:1. Anfärbung mit NH_3 -Dämpfen. **6** färbt sich rötlich, **7** ockerfarben. Das Abbauprodukt A färbt sich rötlich und ist somit mit **6** identisch.

Synthese von 2,5- und 3,5-Dihydroxynaphthochinon (6** und **7**) [4, 5].** – a) *Darstellung von 2- und 3-Dimethylaminonaphthochinon.* 5,31 g Juglon (= 5-Hydroxynaphthochinon) wurden

in 160 ml 33proz. wässrige Dimethylaminlösung eingetragen. Nach 1 Std. Stehen an der Luft kristallisierte das 3-Dimethylaminojuglon aus und konnte aus Äther umkristallisiert werden: 1,05 g rötlichbraune Kristalle, Smp. 147–148,5°. Rf 0,6 (in Chloroform/Methanol 98:2). NMR.-Spektrum (CDCl₃): 3,26 s (6H), 5,72 s (1H), 7–7,6 (3H), 13,0 s (1H).

C₁₂H₁₁NO₃ (217,2) Ber. C 66,4 H 5,1 N 6,4% Gef. C 66,7 H 5,2 N 6,4%

Aus der wässrigen Mutterlauge wurde zunächst das überschüssige Dimethylamin durch Abdampfen mit Wasser entfernt. Die schwarzbraune Mischung wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert, das Methylenchlorid mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform wurden 1,28 g dunkelrotes Rohprodukt erhalten, das nach Umkristallisation aus Äther bei 156–157° schmolz (= 2-Dimethylaminojuglon). Rf 0,54 (in Chloroform/Methanol 98:2). NMR.-Spektrum (CDCl₃): 3,23 s (6H), 5,85 s (1H), 7,0–7,75 (3H), 11,6 breit (1H).

C₁₂H₁₁NO₃ (217,2) Ber. C 66,4 H 5,1 N 6,4% Gef. C 66,9 H 5,3 N 6,2%

b) *Verseifung der Dimethylaminverbindungen.* Je 500 mg Dimethylaminojuglon in 50 ml konz. Salzsäure wurden 30 Min. auf 100° erhitzt. Nach Erkalten wurde die Lösung mit Essigester extrahiert. Die Essigesterlösungen wurden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen erhielten wir, aus dem 3-Dimethylamino-5-hydroxynaphthochinon, 490 mg 3,5-Dihydroxynaphthochinon als ockerbraunes Pulver. Smp. 220–221° M⁺ = 190. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 3700, 3600, 3400, 1660, 1625, 1370, 1345, 1200, 1165, 1105, 1055, 1050, 920, 875, 835 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Methanol): λ_{max} = 240,5 nm (log ε = 3,98), 283 nm (log ε = 3,98) 410 nm (log ε = 3,59). Nach Zusatz von NaOH: λ_{max} = 230 nm (log ε = 4,26), 262 nm (log ε = 4,23), 375 nm (log ε = 3,50), 472 nm (log ε = 3,59). NMR.-Spektrum (DMSO) 6,12 d (J = 0,7, 1H), 7,15–7,9 (3H), Im Offset breit (2H).

Aus dem 2-Dimethylamino-5-hydroxynaphthochinon erhielten wir 381 mg 2,5-Dihydroxynaphthochinon als rotbraunes Pulver. Smp. 215–217° (Zers.). M⁺ = 190. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 3670, 3600, 3400, 1650 (Schulter), 1630, 1600 (Schulter), 1575, 1360, 1315, 1200, 1168, 1060, 1005, 927, 875, 827 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Methanol): λ_{max} = 282,5 nm (log ε = 4,08) 408 nm (log ε = 3,61). Nach Zusatz von NaOH: 242,5 nm (log ε = 4,2), 293 nm (log ε = 3,94), 433 nm (log ε = 3,77).

NMR.-Spektrum (DMSO) 6,16 s (1H), 7,15–8,0 (4H), 11,5 breit (1H).

Tribenzoat von Cryptosporin 8. – 6,6 g Cryptosporin, 19 g Benzoessäureanhydrid und 200 mg Dimethylaminopyridin (Ega) wurden in 300 ml Triäthylamin 65 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Die Suspension wurde dann filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Natriumbicarbonat und mit 1 N HCl sowie mit Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Methylenchlorids blieben 3,8 g Öl zurück. Dieses wurde an Kieselgel Merck 0,05–0,2 mm chromatographiert. Mit Benzol/Essigester 95:5 wurden 831 mg des gewünschten Produkts, das laut DC. noch Benzoessäure enthält, erhalten. Es wurde in Benzol aufgenommen und nochmals mit NaHCO₃ extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Benzols erhielten wir 425 mg gelbes amorphes Pulver. [α]_D²⁰ = 89,9° (c = 1,065, Chloroform). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 3050, 1730, 1685, 1655, 1630, 1595, 1490, 1480, 1465, 1450, 1395, 1385, 1340, 1315, 1225, 1195, 1180, 1110, 1095, 1080, 1070, 1065, 1025, 1010, 985, 940, 910, 870, 845, 800 cm⁻¹. UV.-Spektrum (CH₂Cl₂) λ_{max} = 232,5 nm (log ε = 4,70); 275 nm (log ε = 4,21); 345 nm (log ε = 3,57). NMR.-Spektrum (CDCl₃): 1,6 d (J = 6,8; 3H), 4,7 m (J = 6,8 & 2,5 & 1,5; 1H), 5,77 d × d (J = 2,5 & 5,5; 1H), 6,7 d × d (J = 5,5 & 1,5; 1H), 6,9–8,4 (18H).

C₃₅H₂₄O₉ (588,57) Ber. C 71,4 H 4,1 O 24,5% Gef. 71,5 C H 4,2 O 24,2%

Cryptosporintriacetat (9). – 690 mg Cryptosporin, 0,8 ml Acetanhydrid und 20 mg Dimethylaminopyridin in 30 ml Triäthylamin wurden 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in Benzol aufgenommen und wieder abgedampft: 935 mg gelber Schaum, der an Kieselgel Merck (0,05–0,2 mm) chromatographiert und mit Chloroform/Methanol 99:1 eluiert wurde. Ausbeute an reinem Material: 850 mg gelber Schaum. Massenspektrum: m/e 360, (M⁺ – 42), 318 (M⁺ – (2 × 42)), 276 (M⁺ – (3 × 42)). IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 3050, 1750, 1680, 1660, 1630, 1595, 1460, 1400, 1385, 1370, 1350, 1340, 1300, 1200, 1150, 1100, 1060, 1040, 950, 940, 890, 855, 840, 825, 800 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Methanol): λ_{max} = 248 nm (log ε =

4,37), 279 nm ($\log \epsilon = 4,05$), 342 nm ($\log \epsilon = 3,46$). NMR.-Spektrum (CDCl_3): 1,55 *d* ($J = 6,5$; 3H), 2,07 *s* (3H), 2,12 *s* (3H), 2,45 *s* (3H), 4,54 *m* ($J = 6,5$ & 1,7 & 0,8; 1H), 5,43 *d* × *d* ($J = 1,7$ & 4,5; 1H), 6,3 *d* × *d* ($J = 4,5$ & 0,8; 1H), 7,15–8,3 (3H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_9$ (402,36) Ber. C 59,7 H 4,5 O 35,8% Gef. C 59,2 H 4,4 O 34,3%

Cryptosporinacetonid (10). – 1 g Cryptosporin wurde in 200 ml trockenem Aceton gelöst, mit einer Spatelspitze trockener *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 125 Std. in einem mit Molekularsieb A 3 gefüllten Soxhlet am Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde die Lösung abgedampft, in Methylenchlorid aufgenommen, mit 1N KHCO_3 ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 1,98 g Rohprodukt. Davon wurde 100 mg an Kieselgel chromatographiert und 49 mg des gewünschten Produkts in Form orange-gelber Kristalle, mit Chloroform/Methanol 99:1 eluiert. M^+ = 310. NMR. (CDCl_3): 1,36 *s* (3H), 1,45 *s* (3H), 1,7 *d* ($J = 6,5$; 3H) 4,25 *m* ($J = 1,5$ & 6,5, 1H), 4,42 *d* × *d* ($J = 6,5$ & 1,5; 1H), 5,32 *d* ($J = 6,5$; 1H), 7,1–7,78 *m* (3H), 11,74 *s* (1H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Inouye, T. Okuda & T. Hayashi Tetrahedron Letters 1971, 3615.
- [2] L. F. Fieser & M. Fieser, Reagents for org. Synthesis Bd. I, S. 782, John Wiley & Sons Inc. New York 1967.
- [3] J. H. Gough & M. D. Sutherland, Austr. J. Chemistry 23, 1839 (1970).
- [4] F. Mylius, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 464 (1885).
- [5] R. H. Thomson, J. Org. Chemistry 13, 870 (1948).
- [6] A. Rassat, C. W. Jefford, J. M. Lehn & B. Waegell, Tetrahedron Letters 1964, 233.
- [7] M. Karplus, J. chem. Physics 30, 11 (1959).
- [8] N. Harada & K. Nakanishi, Acc. chem. Res. 5, 257 (1972).

62. Synthèse du tétraéthoxycarbonyl-1, 1, 6, 6-cyclodécadiyne-3, 8

par Alain Etournaud et Hugo Wyler

Institut de Chimie Organique, Université de Lausanne

(29 XI 72)

Summary. A cyclisation of 1-bromo-5,5,10,10-tetraethoxycarbonyl-2,7-decadiyne (**9b**) using NaH in dilute solution gives 1,1,6,6-tetraethoxycarbonyl-cyclodeca-3,8-diyne (**8**) in 17,6% yield. **9b** is prepared by condensation of 1,1,6,6-tetraethoxycarbonyl-3-hexyne with 1,4-dibromo-2-butyne.

Le cyclodécadiyne-1,6 (**1**) est remarquable par sa forme analogue à celle d'un cyclohexane allongé, où les liaisons acétyléniques se rapprochent de façon à rendre assez probable une cycloaddition interne. C'est pourquoi, Cram & Allinger ont entrepris un premier essai de synthèse du composé **1** en utilisant dans l'étape essentielle une cyclisation acyloïnique du décayne-5-dioate de méthyle sans toutefois y réussir [1].

Par contre, la synthèse d'un composé hétérocyclique analogue, le dioxéca-1,6-diyne-3,8 (**2**) rapportée déjà en 1929 par Lespieau [2] et confirmée par Sondheimer, Gaoni & Bregman [3] se réalise en une étape par condensation d'oxyde de chlorométhyle et du magnésien du dibromoacétylène avec un rendement de 2%. L'hétérocycle sulfuré, le dithiéca-1,6-diyne-3,8 (**3**) est obtenu selon Eglington, Lardy, Raphael