

- [4] T. Bercovici & E. Fischer, Israel J. Chemistry 7, 127 (1969).  
[5] L. J. Dombrowski, Thesis, Rensselaer Polytechnic Inst., Troy, New York (1968).  
[6] L. J. Dombrowski, C. L. Groncki, R. L. Strong & H. H. Richtol, J. Phys. Chem. 73, 3481 (1969).  
[7] T. Bercovici, G. Fischer & E. Fischer, Israel J. Chemistry 8, 277 (1970).  
[8] J.-C. Metras, M. Mosse & C. Wippler, J. Chim. phys. 659 (1965).  
[9] G. Kortüm, W. Theilacker, H. Zeininger & H. Elliehausen, Chem. Ber. 86, 294 (1953).  
[10] M. Vallotton & U. P. Wild, J. Phys. E. Sci. Instr. 4, 417 (1971).  
[11] K. H. Gschwind, Diss. Nr. 4745, 1971, ETH, Zürich.  
[12] R. Lorenz, U. Wild & J. R. Huber, Photochem. Photobiol. 10, 233 (1969).

## 79. Die Struktur von Ovalicin

von Pietro Bollinger, Hans-Peter Sigg und Hans-Peter Weber

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG Basel

(11. I. 73)

*Summary.* The structure of ovalicine, a metabolite of the fungus *Pseudeurotium ovalis* with immunosuppressive activity, has been determined to be **15**.

Dem aus dem Kulturfiltrat des Pilzes *Pseudeurotium ovalis* Stolk<sup>1)</sup> isolierten Sesquiterpen-methyläther Ovalicin<sup>2)</sup> konnte auf Grund verschiedener Abbau- und Umwandlungsreaktionen sowie durch die röntgenographische Analyse eines Derivates die Konstitution und partielle Konfiguration **1** zugeordnet werden [1]. Sassa *et al.* haben 1970 in einer Kurzmitteilung über die Isolierung des Pilzmetaboliten Graphinon referiert und auf Grund der spektroskopischen und physikalischen Eigenschaften die Identität von Graphinon und Ovalicin vorgeschlagen [2].

Wir berichten im folgenden über abschliessende Experimente, die die Ableitung der Struktur von Ovalicin erlauben.

Aus verschiedenen Mutterlaugen von Ovalicin wurden durch Chromatographie an Kieselgel zwei neue schwefelhaltige Verbindungen C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>S (**2**) und C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>S (**3**) isoliert, deren enge Verwandtschaft durch die oxydative Überführung von **2** in **3** bewiesen wurde.

**2** ist ein optisch aktives Neutralprodukt ( $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ ), besitzt aber die interessante immunosuppressive Aktivität von Ovalicin [3] nicht.

Auf Grund der Bruttoformel C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>S könnte **2** formal als H<sub>2</sub>S-Anlagerungsprodukt von Ovalicin **1** aufgefasst werden. Der Vergleich der spektroskopischen Daten (siehe Tab. 1) von **2** und **3** mit denen von **1** deuten auf das gleiche carbocyclische Grundgerüst hin.

1) Die mikrobiologischen Arbeiten verdanken wir den Herren Dr. E. Härrli, Ch. Stoll und G. Poiré.

2) Die Isolierung und Reinigung grösserer Mengen Ovalicin erfolgte unter der Leitung von Herrn P. Furger.

Das NMR.-Spektrum<sup>3)</sup> von **2** sowie auch von **3** weist die Signale einer Isobutenylgruppe auf.

Tabelle 1. *Spektroskopische Daten von 1, 2 und 3*

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
	$C_{16}H_{24}O_5$	$C_{16}H_{26}O_5S$	$C_{16}H_{28}O_6S$
IR. ( $CH_2Cl_2$ ) cm <sup>-1</sup>	3500 1735	3480 1735	3470 1735
NMR. ( $CDCl_3$ )			
	1,68 $2 \times d; J = 0,5$ 1,77 $5,25 t; J = 0,5$	1,63 $2 \times d; J = 0,5$ 1,72 $5,24 t; J = 0,5$	1,67 $2 \times d; J = 0,5$ 1,67 $5,38 t; J = 0,5$
	1,38 s	1,52 s	1,57 s
	3,60 s 4,28 s	3,52 s 4,65 s	3,54 s 4,62 s
	2,95	2,90	2,79
	2,75 AB $3,12 J = 4,5$	2,18 AB $3,25 J = 14$	3,23 AB $3,50 J = 13$
–OH	3,18	4,3	5,60
mit $D_2O$ austauschbar		3,75 3,4	4,32 3,75

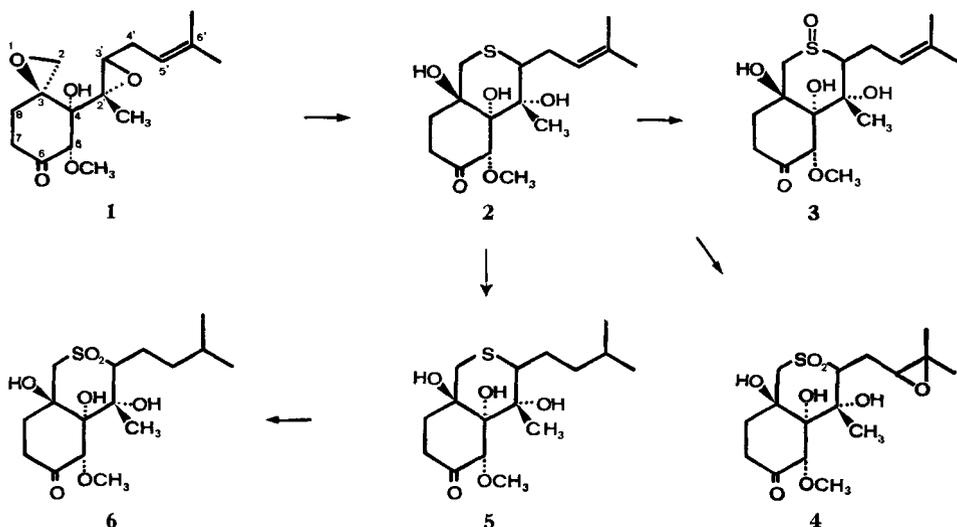
Durch Entkopplungsversuche kann gezeigt werden, dass dem Vinylproton eine Methylengruppe benachbart ist, welche ihrerseits mit einem Methinproton  $\delta = 2,90$  ( $J_a$  ca. 2,  $J_b$  ca. 11) koppelt. Die Fragmentierung im Massenspektrograph  $m/e = M - 55$  und  $M - 69$  ist mit dieser Teilstruktur gut vereinbar.

Bei der katalytischen Hydrierung von **2** erhält man das Dihydroprodukt **5**,  $C_{16}H_{28}O_5S$ , das durch Oxydation mit *m*-Chlorperbenzoesäure das Sulfon **6**  $C_{16}H_{28}O_7S$  liefert. Dies schliesst die Anwesenheit einer Thiolgruppierung in **2** aus. Die Signale von drei austauschbaren Protonen in **2** ( $CDCl_3$ : 4,3, s; 3,75, s; 3,4, s; DMSO: 4,95, s; 4,55, s, und 4,45, s) müssen somit drei Hydroxylgruppen zugeordnet werden. Die Vermutung, dass es sich dabei um drei tertiäre Hydroxylgruppen handelt (keine Aufspaltung der NMR.-Signale in DMSO) wird durch das Fehlen der für sekundäre oder primäre Alkohole zu erwartenden Signale im NMR. unterstützt. Im übrigen lässt sich

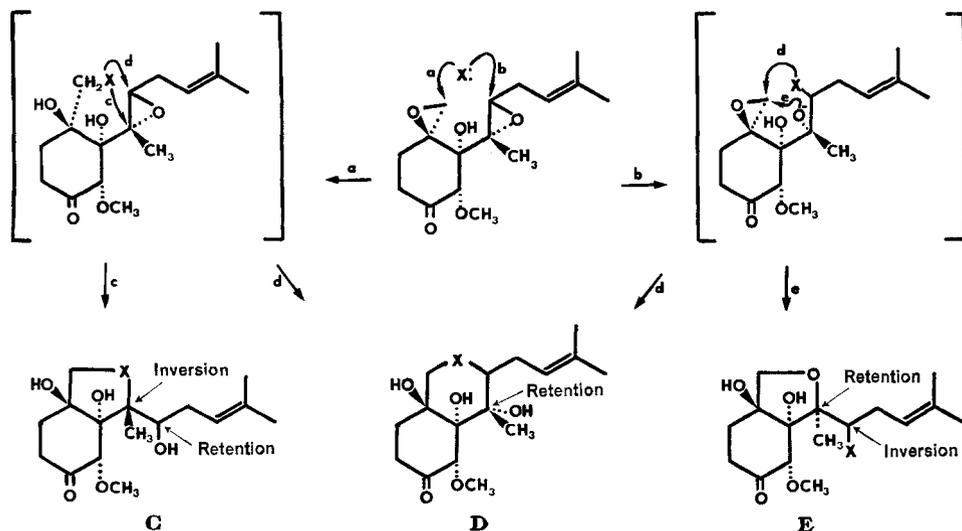
<sup>3)</sup> Wo nicht anders bemerkt, wurden die Spektren in  $CDCl_3$ -Lösungen aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen werden in  $\delta$ -Werten (ppm relativ zu Tetramethylsilan,  $\delta = 0$ , als internem Standard) angegeben. Bei den durch Spin-Spin-Wechselwirkung aufgespaltenen Signalen sind jeweils die chemische Verschiebung des Schwerpunktes (in  $\delta$ ) und die Kopplungskonstante  $J$  (in Hz) angegeben. s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, br = breites Signal.

**2** mit Pyridin/Essigsäureanhydrid nicht acetylieren, und bei Oxydationsversuchen entsteht kein neues Carbonyl (**3, 4**).

Die zwei noch verbleibenden Sauerstofffunktionen in **2** können wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, einer Carbonylfunktion (IR.:  $1735\text{ cm}^{-1}$ ) und einer  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe zugeordnet werden. Demzufolge fehlen in **2** und **3** die beim Ovalicin vorhandenen Oxiranne. Dies geht auch aus dem NMR.-Spektrum hervor: das neue AB-Kopplungssystem bei 2,18 und 3,25 ( $J = 14$ ) wird der Methylengruppe des Thiacyclohexanringes zugeordnet.



Beim Durchleiten von Schwefelwasserstoff durch eine leicht alkalische Lösung von Ovalicin in Aceton entsteht **2**. Dieser Befund unterstützt den Strukturvorschlag





ein Acetat (**14**). Für die sek. Hydroxylgruppe in **12** wurde nach der Methode von *Horeau* [*R*]-Chiralität abgeleitet. Es darf angenommen werden, dass die Umlagerung **13** → **12** unter Retention der Konfiguration am C(3') stattgefunden hat. Unter Berücksichtigung der früheren, eingangs erwähnten Resultate [1] wird für Ovalicin die Struktur **15** vorgeschlagen.

Bei der Reaktion von Ovalicin mit Phenyl-trimethylammoniumtribromid [5] entstehen zwei isomere Dibromide **16** und **17**. Die Röntgenstrukturanalyse des kristallinen Isomeren **16** ergab die in Fig. 1 dargestellte Struktur, deren absolute Konfigura-

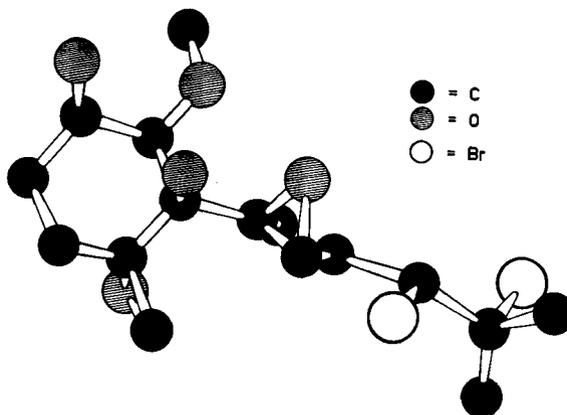
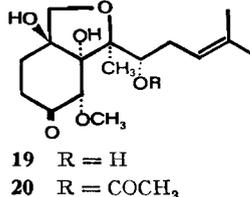
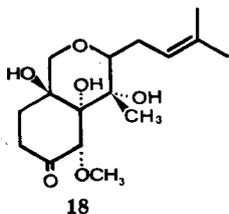


Fig. 1. Perspektivische Ansicht von **16**

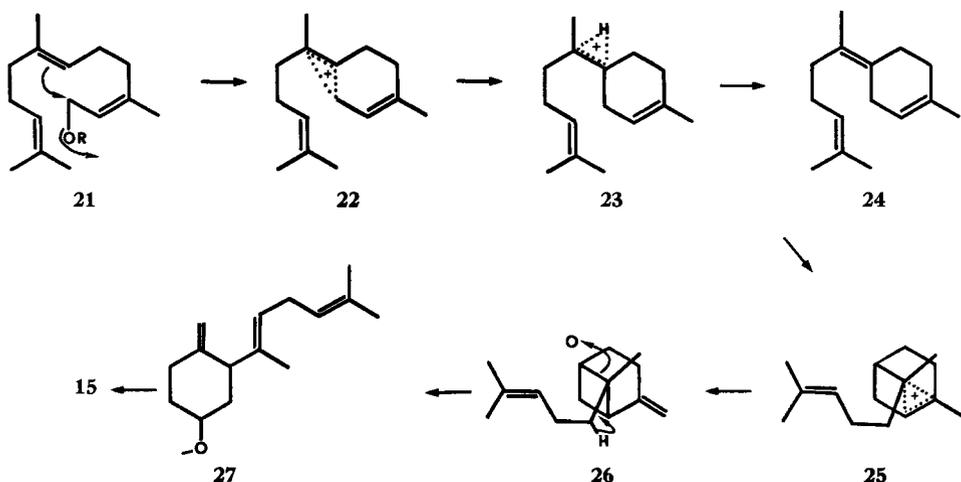
tion durch die anomale Dispersion der Bromatome bestimmt wurde (die Analyse ist im experimentellen Teil detailliert beschrieben). Der Sechsring ist in der Sesselkonformation (Torsionswinkel  $|\tau|$  zwischen 48 und 69°) mit der Methoxygruppe in äquatorialer, der tertiären Hydroxylgruppe und dem Sauerstoff des Oxiraninges in axialer Stellung. Die Seitenkette ist gestreckt mit einer mittleren Abweichung von 0,18 Å von der LS-Ebene durch die Atome C(21), C(1), C(2), C(3), C(4), C(5) und C(6). (Numerierung der Atome siehe Fig. 2). Die beiden Bromatome sind in antiperiplanarer [6] Stellung. Der kurze Abstand zwischen dem Hydroxylsauerstoff O(14) und dem O(19) im Epoxyring von 2,43 Å lässt auf eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke schließen. **16** und **17** liessen sich durch Behandlung mit Zink in wässriger Essigsäure zu Ovalicin **15** zurückführen; ein Beweis, dass keinerlei Umlagerung stattgefunden hat, womit die Struktur **15** von Ovalicin eindeutig bewiesen ist.

In siedendem Wasser entstehen aus Ovalicin die zwei isomeren Äther **18** und **19**. **19** liefert mit Ac<sub>2</sub>O/Py ein Acetat (**20**, C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>).



Für die sek. Hydroxylgruppe in **19** wurde nach der Methode von *Horeau* [*S*]-Chiralität abgeleitet. **19** ist möglicherweise auf dem Weg b), e) durch Inversion am C(3') entstanden.

Für Fumagillin [7], welches das gleiche Kohlenstoffgerüst mit 15 C-Atomen (**27**) wie Ovalicin besitzt, konnte der mevalonoide Ursprung bewiesen werden [8]. Demzufolge lässt sich für Ovalicin auf Grund der biogenetischen Isoprenregel [9] der in den Formeln **21–27** dargestellten Biogenesenverlauf vorschlagen. Aus *cis*-Farnesol **21** kann durch Beteiligung der mittleren Doppelbindung das Kation **22** entstehen, welches durch Cyclisation das nichtklassische Carboniumion **23** bildet. **23**, die protonierte Vorstufe von Bisabolen **24**, liefert beim Angriff der endocyclischen Doppelbindung das nichtklassische Carboniumion **25**, welches sich auf verschiedene Arten stabilisieren kann und die Gerüste von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Santalen sowie  $\alpha$ -Bergamoten **26** liefert [10]. Durch oxydative oder fragmentative Öffnung des Cyclobutanringes gelangt man zum Kohlenstoffgerüst **27** von Ovalicin.



Die Gültigkeit der hier diskutierten Biogenese muss noch experimentell bewiesen werden.

### Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit von *A. Toth* und *A. Ludin*

*Allgemeines.* Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block 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, bzw. mit einem *UNI-CAM* SP 200 aufgenommen. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte auf einem *Varian*-(A-60 oder HA-100) Spektrometer, mit Tetramethylsilan als interne Referenz und die Massenspektren auf einem *CEC*-21-110 B mit Direkteinlass-System.

Zur Säulenchromatographie diente Kieselgel *Merck* der Korngrösse 0,2–0,5 mm. Für die Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G als Adsorbens verwendet.

*Isolierung von 2 und 3*<sup>5)</sup>. Eine Charge Ovalicinmutterlauge, die ca. 2 Monate bei 0° gelagert wurde, lieferte beim Bespritzen mit Äther 5,36 g rohe Kristalle, die nach DC. mehrere Substanzen enthielten. Diese Kristalle wurden in 20 ml Äther aufgeschlemmt und anschliessend filtriert. Der

<sup>5)</sup> Die Isolierung von **2** und **3** verdanken wir Herrn *P. Furger*.

in Äther schwer lösliche Rückstand wurde in 10 ml Chloroform gelöst, mit Aktivkohle kurz aufgekocht und filtriert. Bei Zugabe von Äther schied sich aus der erkalteten Lösung Kristalle aus. Durch Umkristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan erhielt man 118 mg **3** vom Smp. 237–238°.  $M^+ = 346$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}$ ),  $m/e = 328, 310, 240, 154$ . – IR.-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) u. a. Banden bei: 3470, 1735, 1390, 1010  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz) u. a. Signale bei: 5,38 (1H, *t* mit Feinstruktur), 1,67 (6H, br.),  $-\text{CH}=\text{C}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ; 4,62 (1H, s), 3,54 (3H, s);  $\text{CH}-\text{OCH}_3$ ; 5,60 (1H, s), 4,32 (1H, s), 3,75 (1H, s),  $3 \times -\text{OH}$ ; 1,57 (3H, s),  $\text{CH}_3-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-$ .

Das Filtrat lieferte nach mehrstündigem Stehen feine Kristalle, die abfiltriert wurden und zur weiteren Reinigung 2mal aus Äther/Pentan und einmal aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan umkristallisiert wurden. Man erhielt 600 mg **2** vom Smp. 148–148,5°.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35,6^\circ$  (Chloroform,  $c = 0,506$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$  Ber. C 58,2 H 7,9 O 24,2 S 9,7% Mol-Gew. 330,443

Gef. „ 58,4 „ 7,9 „ 24,3 „ 10,0% „ 337 (thermoelektrisch,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$M^+ = 330$ ,  $m/e = 312, 287, 274, 261, 259, 243, 231, 187, 155, 141, 125$ . – UV.-Spektrum (Methanol): 2,82 nm ( $\log \epsilon = 1,57$ ). – IR.-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) u. a. Banden bei: 3480, 1735, 1395, 1060  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) u. a. Signale bei: 5,24 (1H, *t* mit Feinstruktur), 1,63 (3H br), 1,72 (3H br),  $-\text{CH}=\text{C}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ; 4,65 (1H, s), 3,52 (3H, s),  $-\text{CH}-\text{OCH}_3$ ; 4,30 (1H, s), 3,75 (1H, s), 3,40 (1H, s),  $3 \times -\text{OH}$ ; 2,18 (1H), 3,25 (1H), AB-System,  $J_{\text{AB}} = 14$ ; 1,52 (3H, s),  $\text{CH}_3-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-$ .

*Ovalicin* +  $\text{H}_2\text{S}$  ( $\rightarrow$  **2**). 80 mg Ovalicin wurden in 15 ml Aceton gelöst, und nach dem Versetzen mit einem Tropfen 2N NaOH wurde während 4 Std. ein leichter Strom von  $\text{H}_2\text{S}$  bei Raumtemperatur durchgeleitet. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand an 5 g Silicagel chromatographiert. Mit einem Gemisch aus Chloroform und 0,5% Methanol wurden 73 mg rohes **2** eluiert. Zweimalige Umkristallisation aus Äther/Pentan ergaben 37 mg Kristalle vom Smp. 147–148°.

*Persäureoxydation von 2* ( $\rightarrow$  **3** und **4**). Zu einer Lösung von 987 mg **2** in 20 ml Methylenchlorid wurden langsam bei Raumtemperatur 603 mg *m*-Chlorperbenzoesäure in 80 ml Methylenchlorid getropft. Nach 4 Std. wurde die Reaktionslösung mit 100 ml 2N Natriumcarbonat gewaschen, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an 45 g Kieselgel chromatographiert. Nach Eluierung mit Chloroform: 220 mg Kristalle. Nach 3maliger Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan erhielt man 115 mg Kristalle vom Smp. 237,5–238°. Es liegt das Sulfoxid **3** vor. Weitere Elution mit Chloroform/Methanol 98:2 lieferte 150 mg Öl, das nach Zugabe von Hexan kristallisierte. Zweimalige Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan lieferte 92 mg Kristalle vom Smp. 197–198°.  $M^+ = 378$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}$ ),  $m/e = 362, 360, 320, 302, 172, 155, 142$ . – IR.-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) u. a. Banden bei: 3600, 3500, 1730, 1320, 1120  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) u. a. Signale bei 4,67 (1H, s), 3,57 (3H, s),  $-\text{CH}-\text{OCH}_3$ ; 1,35 (6H, s), 1,61 (3H, s),  $3 \times -\text{C}-\text{CH}_3$ ; 4,48 (1H, s), 4,37 (1H, s), 3,95 (1H, s),  $3 \times -\text{OH}$ .

Es liegt das Epoxisulfon **4** vor.

*Hydrierung von 2* ( $\rightarrow$  **5**). Eine Lösung von 560 mg **2** in 5 ml Essigester wurde in Gegenwart von 60 mg 10proz. Pd/C bei 20° hydriert. Innert 4 Std. wurde die theoretische Menge Wasserstoff (41,0 ml) aufgenommen. Nach Filtration und Eindampfen des Lösungsmittels erhielt man einen aus Essigester kristallisierenden Rückstand (492 mg). Umkristallisation aus Äther/Pentan lieferte 472 mg Kristalle vom Smp. 173°.  $M^+ = 332$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$ ),  $m/e = 314, 300, 187, 155$ . – IR.-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) u. a. Banden bei: 3500, 1730, 1380, 1120  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz) u. a. Signale bei: 4,69 (1H, s), 3,58 (3H, s),  $-\text{CH}-\text{OCH}_3$ ; 4,28 (1H, s), 3,74 (1H, s), 3,40 (1H, s),  $3 \times -\text{OH}$ ; 3,24 (1H), 2,20 (1H), AB-System,  $J_{\text{AB}} = 14$ ; 1,50 (3H, s),  $\text{CH}_3-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-$ ; 0,88 (6H, *d*,  $J = 6$ ),  $(\text{CH}_2)_2-\text{CH}-$ .

*Persäureoxydation von 5* ( $\rightarrow$  **6**). Eine Lösung von 80 mg **5** in 3 ml Methylenchlorid wurde langsam mit einer Lösung von 104 mg *m*-Chlorbenzoesäure in 4 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 30 Min. bei 20° wurde mit 2N Natriumcarbonatlösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an 8 g Silicagel chromatographiert. Mit Chloroform/Methanol 98,5:1,5 wurden 82 mg **6** isoliert, die aus Äther/Pentan 49 mg Kristalle

vom Smp. 232–233° lieferten.  $M^+ = 364$  ( $C_{16}H_{28}O_7S$ ),  $m/e$  346, 282, 237, 172, 155, 141, 138, 110. – IR.-Spektrum ( $CH_2Cl_2$ ) u. a. Banden bei: 3500, 1730, 1325, 1120, 1060  $cm^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $CDCl_3$ , 60 MHz) u. a. Signale bei: 4,70 (1H, s), 3,59 (3H, s),  $-CH-OCH_3$ ; 4,55 (1H, s), 4,32 (1H, s), 4,00 (1H, s),  $3 \times -OH$ ; 3,61 (1H), 2,92 (1H), AB-System,  $J_{AB} = 14$ ; 1,59 (3H, s),  $CH_3-\overset{|}{\underset{|}{C}}$ ; 0,90 (6H, d,  $J = 6$ ),  $(CH_3)_2-CH-$ .

*Ovalicin* +  $NH_3$  ( $\rightarrow$  **7**). 186 mg Ovalicin (**1**) wurden in 20 ml Methanol gelöst, und während 5 Min. wurde ein leichter Ammoniakstrom durchgeleitet. Nach 17 Std. bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und der Rückstand (214 mg) an 10 g Alox I chromatographiert. Mit Hexan wurden 120 mg **7** eluiert. Zweimalige Kristallisation aus Methylchlorid/Hexan lieferte 48 mg Kristalle vom Smp. 163–163,5°.  $M^+ = 313$  ( $C_{16}H_{27}NO_5$ ),  $m/e$  298, 282, 264, 244, 198, 180, 98. – IR.-Spektrum ( $CH_2Cl_2$ ) u. a. Banden bei: 3500, 1730, 1110  $cm^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $CDCl_3$ , 60 MHz) u. a. Signale bei: 5,10 (1H, t mit Feinstruktur), 1,77–1,68 (6H, 2d,  $J = 0,5$ ),  $\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}=CH$ ; 4,64 (1H, s), 3,57 (3H, s),  $-CH-OCH_3$ ; 4,72 (1H, s), 3,43 (1H, s), austauschbar; 3,10 (1H), 2,52 (1H), AB-System,  $J_{AB} = 11,5$ ; 1,43 (3H, s),  $CH_3-\overset{|}{\underset{|}{C}}$ .

*Ovalicin* +  $CH_3NH_2$  ( $\rightarrow$  **8**). 119 mg Ovalicin (**1**) wurden gelöst in 8 ml Methanol enthaltend 25 mg Methylamin. Nach 24 Std. bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und der Rückstand an 7 g Silicagel chromatographiert. Mit Chloroform/Methanol 98:2 wurden 87 mg rohes **8** eluiert. Dreimalige Kristallisation aus Methylchlorid/Hexan lieferte 61 mg Kristalle vom Smp. 123,5°.

$C_{17}H_{29}NO_5$  (327,42) Ber. C 62,4 H 8,9 N 4,3% Gef. C 62,5 H 9,3 N 4,2%

$M^+ = 327$ ,  $m/e = 258, 240, 198, 180, 158, 140$ . – IR.-Spektrum ( $CH_2Cl_2$ ) u. a. Banden bei: 3500, 1730, 1160, 1110, 1060  $cm^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $CDCl_3$ , 60 MHz) u. a. Signale bei: 5,25 (1H, t mit Feinstruktur), 1,65 (6H, br),  $-CH=C \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{matrix}$ ; 4,61 (1H, s), 3,56 (3H, s),  $CH-OCH_3$ ; 3,70 (1H, s), 3,47 (1H, s), 3,35 (1H, s),  $3 \times -OH$ ; 2,75–2,32 (2H, AB,  $J = 11,5$ ),  $-CH_2-N <$ ; 2,30 (3H, s),  $CH_3-N <$ ; 1,42 (3H, s),  $CH_3-\overset{|}{\underset{|}{C}}$ .

*NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von 1 ( $\rightarrow$  9) in 98proz. Dioxan.* Eine Lösung von 70 mg Ovalicin (**1**) in 2,3 ml 98proz. Dioxan wurde mit einer Lösung von 20 mg  $NaBH_4$  in 2 ml 98proz. Dioxan während 2 Std. bei 20° reagieren gelassen. Die Reaktionslösung wurde bei 0° mit 2N  $H_2SO_4$  angesäuert und 3mal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es verblieben 71 mg **9**. Aus Äther/Pentan erhielt man Kristalle vom Smp. 68–69°.  $M^+ = 298$  ( $C_{16}H_{26}O_5$ ),  $m/e = 280, 249, 229, 211, 200, 182, 156, 139, 125$ . – IR.-Spektrum ( $CH_2Cl_2$ ) u. a. Banden bei: 3500, 1450, 1110, 920  $cm^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $CDCl_3$ , 60 MHz) u. a. Signale bei: 5,23 (1H, t mit Feinstruktur), 1,78 (3H, br), 1,68 (3H, br),  $(CH_3)_2C=CH-$ ; 4,40 (1H, br, m),  $-CH-OH$ ; 3,55 (1H, d,  $J = 4$ ), 3,54 (3H, s),  $-CH-OCH_3$ ; 3,00 (1H), 2,56 (1H), AB-System,  $J_{AB} = 4,5$ ; 1,36 (3H, s),  $CH_3-\overset{|}{\underset{|}{C}}$ .

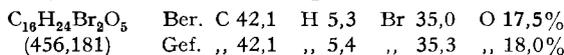
*Konfigurationsbestimmung von 12 nach Horeau.* 14,8 mg **15** und 46,6 mg  $\alpha$ -Phenylbuttersäureanhydrid wurden mit 0,15 ml Pyridin während 18 Std. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei Horeau [4] beschrieben ergab folgende Daten: Umsatz: 100%,  $\alpha_D = +0,17\%$ ; optische Ausbeute: 22%.

*Acetylierung von 12 ( $\rightarrow$  14).* 31 mg **12** wurden in 0,8 ml Pyridin und 0,4 ml Acetanhydrid 20 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand auf einer Dickschichtplatte mit Chloroform/Methanol 98:2 aufgetrennt. Es wurden 16 mg einheitliches, amorphes **14** isoliert.  $M^+ = 338$  ( $C_{18}H_{26}O_6$ ),  $m/e = 321, 278, 240, 218, 198, 165$ . – IR.-Spektrum ( $CH_2Cl_2$ ) u. a. Banden bei: 3550, 1735, 1680, 1240  $cm^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $CDCl_3$ , 60 MHz) u. a. Signale bei: 5,28 (1H, m),  $CH-OAc$ ; 5,18 (1H, t mit Feinstruktur), 1,67 (3H, br), 1,64 (3H, br),  $(CH_3)_2C=CH-$ ; 4,08 (1H), 3,72 (1H), AB-System,  $J_{AB} = 10$ ; 3,78 (3H, s),  $-OCH_3$ ; 2,08 (3H, s),  $-OCOCH_3$ ; 1,48 (3H, s),  $CH_3-\overset{|}{\underset{|}{C}}$ .

*Behandlung von Ovalicin (1) mit Phenyl-trimethylammonium-tribromid (PTT) ( $\rightarrow$  16, 17) [5].* Eine Lösung von 650 mg PTT in 5 ml abs. THF wurde langsam zu einer Lösung von 500 mg

Ovalicin (**1**) in 5 ml THF getropft, die Reaktion während 23 Std. bei 20° stehen gelassen und anschliessend 6 Std. bei 60° gerührt. Die abgekühlte Lösung wurde mit wässrigem Natriumbicarbonat verdünnt und 2mal mit je 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wurde einmal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (780 mg) wurde an 96 g Silikagel chromatographiert. Die mit Hexan/Essigester 2:1 eluierten Fraktionen 6 und 7 (je 50 ml) enthielten 350 mg unverändertes Ovalicin (**1**). Die folgenden Fraktionen 8 bis 15 (je 15 ml) lieferten 480 mg eines Isomerengemisches. Nach 2maliger Chromatographie mit Äther/Pentan 3:1 und Chloroform/Methanol 99:1 wurden 230 mg rohes **16** und 150 mg der epimeren Verbindung **17** isoliert.

**16** liefert aus Äther/Pentan Kristalle vom Smp. 124–125°.



$[\alpha]_D^{20} = -28,2^\circ$  ( $c = 1,014$ , Chloroform).  $M^+ = 456$ ,  $m/e = 438, 428, 374, 356, 339, 296, 285, 259, 222, 189, 170, 143, 125$ . – IR.-Spektrum (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) u. a. Banden bei: 3500, 1735, 1395, 1380, 1110, 1100 cm<sup>-1</sup>. – NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) u. a. Signale bei: 4,33 (1H), X-Teil eines ABX-Systems,  $J = 1,8$  und 10,5, >CH–Br; 4,19 (1H, s), 3,52 (3H, s), CH–OCH<sub>3</sub>; 3,23 (1H), X-Teil eines ABX-Systems,  $J = 3,2$  und 7,5,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---H} \end{array}$ ; 3,07 (1H, s), –OH; 2,97 (1H), 2,76 (1H), AB-System,  $J_{AB} = 4$ ,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---H} \end{array}$ ; 1,93 (3H, s), 1,78 (3H, s), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CBr–; 1,35 (3H, s), CH<sub>3</sub>– $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}$ –.

**17** ist eine amorphe Verbindung.  $M^+ = 456$  (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>5</sub>),  $m/e$  374, 296, 285, 259, 224, 198, 154, 143, 126. – IR.-Spektrum (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) u. a. Banden bei 3500, 1735, 1395, 1380, 1115, 1100 cm<sup>-1</sup>. – NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) u. a. Signale bei: 4,35 (1H), X-Teil eines ABX-Systems,  $J = 2,5$  und 10, >CH–Br; 4,31 (1H, s), 3,61 (3H, s), CH–OCH<sub>3</sub>; 3,15 (1H, s), –OH; 3,12 (1H), 2,84 (1H), AB-System,  $J_{AB} = 4,3$ ,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---H} \end{array}$ ; 3,03 (3H, s), 1,84 (3H, s), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CBr; 1,42 (3H, s), CH<sub>3</sub>– $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}$ –.

*Röntgen-Strukturanalyse von 16.* – *Kristallographische Daten.* Das Dibromderivat **16**, C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>, Mol.-Gew. 456,2, kristallisiert im orthorhombischen System, Raumgruppe P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, mit den Zelldimensionen  $a = 24,24(3)$ ,  $b = 8,41(1)$ ,  $c = 8,07(1)$  Å, Volumen  $V = 1917$  Å<sup>3</sup>, mit  $Z = 4$  Formeleinheiten in der Zelle. Experimentelle und berechnete Dichte,  $d = 1,58$  g/cm<sup>3</sup>, stimmen innerhalb der Fehlergrenzen überein.

1592 Reflexe mit  $\sin \theta / \lambda \leq 0,56$  Å<sup>-1</sup> wurden auf einem Linearen Diffraktometer mit MoK $\alpha$ -Strahlung (Zr/Y-«balanced» Filter) ausgemessen. Die Kristalle zerfallen unter Röntgenbestrahlung ziemlich rasch (ca. 30% Intensitätsabfall pro Tag), so dass mehrere Kristalle zur Datensammlung verwendet werden mussten. 853 Reflexe wiesen eine signifikante Intensität auf,  $I \geq 3\sigma(I)$ <sup>6)</sup>.

Reduktion der experimentellen Intensitäten (ohne Absorptionskorrektur) auf absolute Werte ergab folgende Mittelwerte:

$$\overline{B} = 6,1 \text{ \AA}^2; \quad \langle |E| \rangle = 0,856; \quad \langle |E^2 - 1| \rangle = 0,851; \quad \langle |E^2| \rangle = 1,055$$

*Die Lösung und Verfeinerung der Struktur.* Aus der Pattersonfunktion wurde die Lage der beiden Bromatome bestimmt, wobei sich herausstellte, dass beide Atome in der Ebene  $z = 0$  lagen. Um das Auftreten einer zusätzlichen Spiegelebene in der *Fouriersynthese* mit Bromphasen zu umgehen, wurde eine Phasenexpansion nach der «Tangens»-Formel [10] durchgeführt. Als Ausgangspunkt dienten die Phasenindikationen für grosse E-Werte mit starkem Bromanteil. Aus der mit ca. 440 E-Werten ( $\langle |E| \rangle > 1,0$ ) berechneten *Fouriersynthese* konnten dann mühelos die Koordinaten aller Atome bestimmt werden.

Die Verfeinerung der Atomparameter und eines Maßstabfaktors nach dem Verfahren der kleinsten Quadrate – anisotrope Temperaturfaktoren für die Bromatome, isotrope für Kohlenstoff- und Sauerstoffatome – führte unter Einschluss aller signifikanten Strukturparameter zu  $R = 0,101$ . Eine weitere Verfeinerung wurde in Anbetracht der Qualität der Daten (vermindert

<sup>6)</sup>  $\sigma(I) = \sqrt{B + P} + 0,02I$ , wobei B und P die integrierte Untergrund- bzw. Pikintensitäten sind; Intensität  $I = P \cdot B$ .

Tabelle 2a. *Atomkoordinaten und isotrope Temperaturfaktoren*  
(Standardabweichungen in Klammern)

Atom	x	y	z	B
C(1)	–0,2150(12)	–0,281(5)	0,279(4)	5,9(9)
C(2)	–0,1866(11)	–0,113(5)	0,258(4)	5,5(9)
C(3)	–0,1444(11)	–0,106(5)	0,382(4)	5,0(8)
C(4)	–0,1220(10)	0,049(3)	0,355(3)	2,6(6)
C(5)	–0,1073(8)	0,150(3)	0,504(4)	3,3(6)
C(6)	–0,0661(9)	0,270(4)	0,469(4)	3,3(6)
C(7)	–0,0676(10)	0,410(4)	0,594(3)	3,3(7)
C(8)	–0,0309(10)	0,533(4)	0,517(5)	4,5(8)
C(9)	0,0187(10)	0,467(4)	0,497(5)	4,8(8)
C(10)	0,0207(9)	0,311(4)	0,408(4)	2,8(7)
C(11)	–0,0167(9)	0,211(4)	0,474(4)	3,6(7)
O(12)	–0,0055(6)	0,124(3)	0,624(2)	4,2(5)
C(13)	–0,0076(9)	0,035(3)	0,477(4)	3,9(7)
O(14)	–0,0742(6)	0,331(3)	0,301(3)	3,8(5)
O(15)	–0,1137(7)	0,467(3)	0,601(3)	4,4(5)
C(16)	–0,1221(12)	0,577(5)	0,735(5)	5,7(9)
O(17)	–0,0452(7)	0,659(3)	0,487(3)	6,7(6)
C(18)	–0,1143(11)	0,098(4)	0,680(4)	4,4(8)
O(19)	–0,1490(6)	0,191(2)	0,407(2)	4,0(5)
C(20)	–0,1899(11)	–0,416(5)	0,273(5)	5,9(9)
C(21)	–0,2566(15)	–0,298(6)	0,133(6)	6,9(4)

Tabelle 2b. *Atomkoordinaten und anisotrope Temperaturfaktoren für die Bromatome*

Der Ausdruck

$$T = \exp - [h^2\beta_{11} + k^2\beta_{22} + l^2\beta_{33} + 2hk\beta_{12} + 2hl\beta_{13} + 2kl\beta_{23}]$$

wurde für die anisotrope Temperaturschwingung benutzt. (Standardabweichungen in Klammern)

Atom	x	y	z	$\beta_{11}$	$\beta_{22}$
Br(1)	–0,2479(2)	–0,2456(6)	0,4945(9)	0,00233(7)	0,0267(8)
Br(2)	–0,1593(2)	–0,1261(6)	0,0314(6)	0,00207(6)	0,0287(8)

Atom	$\beta_{33}$	$\beta_{12}$	$\beta_{13}$	$\beta_{23}$
Br(1)	0,0515(14)	–0,0017(3)	0,0051(3)	0,0009(13)
Br(2)	0,0207(7)	–0,0006(2)	–0,0004(2)	–0,0014(9)

durch den Zerfall der Kristalle unter Bestrahlung) und ohne Absorptionskorrekturen als wenig sinnvoll erachtet.

Die Atomparameter mit Standardabweichungen sind in Tab. 2a und 2b gezeigt. Bindungslängen und -winkel sowie die Numerierung der Atome können aus Fig. 2 entnommen werden. Eine perspektivische Ansicht der Molekel ist in Fig. 1 gegeben.

Eine Liste der beobachteten und berechneten Strukturparameter wird auf Wunsch zugestellt (HPW).

Die absolute Konfiguration wurde auf Grund des anomalen Streuvermögens der Bromatome bestimmt. Von 50 gemessenen äquivalenten Reflexpaaren ( $h2l$ ,  $\bar{h}2l$ ) und ( $h\bar{2}l$ ,  $h2l$ ), wiesen 10 Paare einen signifikanten Intensitätsunterschied auf, deren Vorzeichen alle mit demjenigen der berechneten  $\Delta F^2$  übereinstimmten (Tab. 3). Daraus bestimmte sich die Chiralität von C(2) zu R, C(4) zu R, C(5) zu R, C(7) zu S und C(11) zu S (Numerierung, siehe Fig. 2).

Tabelle 3. Gemessene ( $\Delta I$ ) und berechnete ( $\Delta F^2$ ) Differenzen von Friedelpaaren  
 ( $\Delta I = I(hkl) - I(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$ )

h	k	l	$I(hkl)$	$I(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$	$\Delta I(hkl)$	$F^2(hkl)$	$\Delta F(hkl)$
11	2	1	856	540	316	919	417
1	2	1	96815	88477	8338	14628	1379
1	2	2	2189	1504	685	1288	402
2	2	2	39354	40697	-1263	13965	-174
3	2	2	47184	51816	-4632	15804	-1337
4	2	2	7528	8823	-1295	4548	-392
4	2	3	736	319	417	234	138
1	2	3	11924	10526	1398	5128	647
12	2	4	480	979	-399	1677	-143
4	2	5	1757	1326	431	2025	266

$I(hkl)$  ist der Mittelwert von  $I(hkl)$  und  $I(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$ ,  $I(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$  von  $I(hkl)$  und  $I(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$ . Auf dem Linearen Diffraktometer sind die Reflexe mit negativem  $k$  nicht erreichbar.

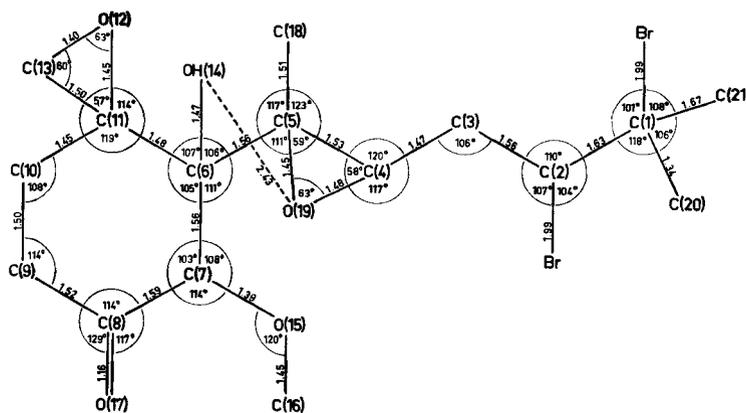


Fig. 2. Bindungslängen und Bindungswinkel. Die mittleren Standardabweichungen für Bindungslängen betragen 0,04 Å, für Bindungswinkel 2°.

Reduktion von **16** und **17** ( $\rightarrow$  **15**) mit Zink/Essigsäure. 68 mg **16** wurden in 6 ml 80proz. Essigsäure gelöst und unter Rühren bei 20° mit 300 mg Zinkstaub versetzt. Nach 2 Std. wurde abfiltriert, auf Eis gegossen und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die wässrige Phase wurde 3mal mit je 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, das  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit Natriumcarbonatlösung und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die 44 mg Rückstand lieferten aus Äther/Pentan Kristalle vom Smp. 95–95,5°;  $[\alpha]_D^{20} = -131,5^\circ$  ( $c = 0,875$ , Chloroform).

Die Identität mit Ovalicin (**15**) wurde durch Spektraldaten (IR., NMR.), DC. (in verschiedenen Laufmitteln) und schliesslich durch Misch-Smp. bewiesen.

71 mg **17**, auf die oben beschriebene Art behandelt, lieferten 20 mg Kristalle vom Smp. 95–95,5°;  $[\alpha]_D^{20} = -117,8^\circ$  ( $c = 0,91$ , Chloroform). Die Identität mit Ovalicin (**15**) wurde nach denselben Kriterien wie oben bewiesen.

Behandlung von Ovalicin (**15**) mit  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\rightarrow$  **18**+**19**). 320 mg Ovalicin (**15**) wurden in 200 ml dest. Wasser suspendiert und 17 Std. bei 100° gerührt. Die nun klare Lösung wurde abgekühlt und 4mal mit je 100 ml Chloroform extrahiert, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die 279 mg Rückstand wurden an 20 g Silicagel chromatographiert. Mit Chloroform/Methanol 99,5:0,5 wurden 88 mg **18** eluiert. Umkristallisation aus Äther/Pentan lieferten 56 mg Kristalle vom Smp. 135–136°.  $M^+ = 314$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_6$ ),  $m/e = 296, 258, 245, 227, 198, 172,$

141, 125. – UV.-Spektrum (Methanol): 279 nm ( $\log \epsilon = 1,87$ ). – IR.-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) u. a. Banden bei: 3580, 3500, 1725, 1105  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) u. a. Signale bei: 5,21 (1H, *t* mit Feinstruktur), 1,71 (3H, br), 1,62 (3H, br),  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-$ ; 4,58 (1H, s), 3,53 (3H, s),  $-\text{CH}-\text{OCH}_3$ ; 3,82 (1H), 3,46 (1H), AB-System,  $J_{\text{AB}} = 12$ ; 3,74 (1H, s), 3,37 (1H, s), 2,63 (1H, s),  $3 \times -\text{OH}$ ; 1,45 (3H, s),  $\text{CH}_3-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ .

Mit Chloroform/Methanol 98:2 wurden 57 mg amorphes **19** eluiert.  $M^+ = 314$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6$ ),  $m/e = 296, 254, 215, 198, 170, 155$ . – IR.-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) u. a. Banden bei: 3580, 3480, 1725, 880  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) u. a. Signale bei: 5,24 (1H, *t* mit Feinstruktur), 1,72 (3H, br), 1,62 (3H, br),  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-$ ; 4,37 (1H, s), 3,57 (3H, s),  $-\text{CH}-\text{OCH}_3$ ; 3,95 (1H), 3,68 (1H), AB-System,  $J_{\text{AB}} = 9,5$ ; 4,09 (1H, s), 3,06 (1H, br), 2,60 (1H, s),  $3 \times -\text{OH}$ ; 1,40 (3H, s),  $\text{CH}_3-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ .

*Konfigurationsbestimmung von 19 nach Horeau.* 15,8 mg **10** und 46,6 mg  $\alpha$ -Phenylbuttersäureanhydrid wurden mit 0,15 ml Pyridin 18 Std. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei Horeau [4] beschrieben ergab folgende Daten: Umsatz: 80%,  $\alpha_{\text{D}} = -0,153$ ; optische Ausbeute: 24,2%.

*Acetylierung von 19 ( $\rightarrow$  20).* 48 mg **19** wurden in 2,5 ml Pyridin gelöst, mit 1,6 ml Acetanhydrid versetzt und 18 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand an 5 g Silicagel chromatographiert. Mit Chloroform/Methanol 99:1 wurden 30 mg **20** isoliert.

IR.-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) u. a. Banden bei: 3600, 3400, 1730, 1710, 1380, 1180  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) u. a. Signale bei: 5,1 (2H, br *m*),  $-\overset{\text{H}}{\text{C}}-$  und  $\text{CH}-\text{OAc}$ ; 4,31 (1H, s), 3,49 (3H, s),  $\text{CH}-\text{OCH}_3$ ; 4,67 (1H, s), 2,45 (1H, br),  $2 \times -\text{OH}$ ; 4,05 (1H), 3,69 (1H), AB-System,  $J_{\text{AB}} = 9,5$ ; 2,03 (3H, s),  $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{O}-$ ; 1,64 (6H, br),  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}$ ; 1,51 (3H, s),  $\text{CH}_3-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ .

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. P. Sigg & H. P. Weber, *Helv.* **51**, 1395 (1968).
- [2] T. Sassa, H. Kaise & K. Munakata, *Agr. Biol. Chem.* **34**, 649 (1970).
- [3] S. Lázary & H. Stähelin, *Experientia* **24**, 1171 (1968); S. Lázary & H. Stähelin, *Antibiotica et Chemotherapia* **15**, 177 (1969); S. Arrenbrecht & S. Lázary, *Agents and Actions* **1**, 221 (1970).
- [4] A. Horeau, *Tetrahedron Letters* **1961**, 506, 654; **1962**, 965. A. Horeau & A. Navaille, *Tetrahedron Letters* **1971**, 1939.
- [5] A. Marquet & J. Jacques, *Bull. Soc. chim. France* **1962**, 90.
- [6] J. D. Dunitz & V. Prelog, *Angew. Chem.* **72**, 896 (1960).
- [7] N. J. McCorkindale & J. G. Sime, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 331; J. R. Turner & D. S. Tarbell, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **48**, 733 (1962).
- [8] A. J. Birch & S. F. Hussain, *J. chem. Soc. (C)* **1969**, 1473.
- [9] L. Ruzicka, A. Eschenmoser, O. Jeger & D. Arigoni, *Helv.* **38**, 1890 (1955).  
L. Ruzicka, *Pure Appl. Chem.* **6**, 493 (1963).
- [10] P. Bollinger, *Diss. ETH Zürich* Nr. 3595 (1965); W. Parker, J. S. Roberts & R. Ramage, *Quart. Rev.* **21**, 331 (1967).
- [11] J. Karle, I. L. Karle, *Acta crystallogr.* **21**, 849 (1966).