

## 285. $^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektroskopie der Nonadride

von **Sirkku Nieminen** und **Christoph Tamm**<sup>1)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Basel, St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel

(19.VIII.81)

---

### $^1\text{H}$ - and $^{13}\text{C}$ -NMR. Spectroscopy of the Nonadrides

#### Summary

The  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR. spectra of the nonadrides glaucanic acid (1), glauconic acid (2), heveadride (3), byssochlamic acid (4), scytalidin (5), rubratoxin A (6), and rubratoxin B (7) have been measured. Partial decoupling experiments permitted assignment of the majority of the signals.

---

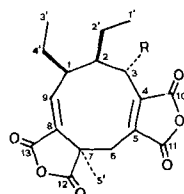
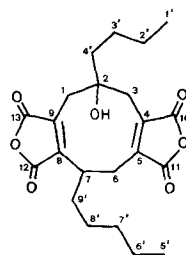
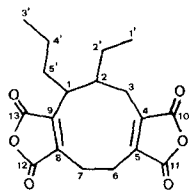
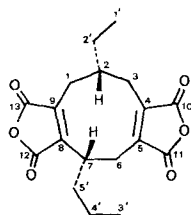
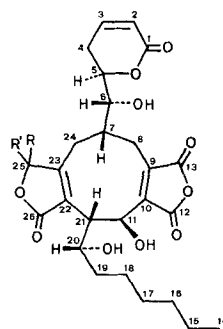
**1. Einleitung.** - Die Nonadride sind eine kleine Klasse von sekundären mikrobiellen Stoffwechselprodukten, welche durch einen neungliedrigen alicyclischen Ring mit zwei anellierten Fünfring-Anhydridgruppen charakterisiert sind [1]. Über ihre NMR.-Spektren ist nur sehr wenig bekannt. Lediglich die  $^1\text{H}$ -NMR.-Spektren einzelner Vertreter sind gemessen worden, wobei die Auflösung meist zu gering war, um Zuordnungen vornehmen zu können [1-5].  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Daten liegen nur von der Glauconsäure (2) vor [6]. Für die in der nachfolgenden Mitteilung beschriebenen Untersuchungen über die Biosynthese der Rubratoxine A und B benötigten wir auch die  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Daten dieser beiden Metaboliten [7]. In diesem Zusammenhang schien es uns sinnvoll, die NMR.-Spektren möglichst aller bekannten Nonadride systematisch zu untersuchen und miteinander zu vergleichen<sup>2)</sup>. Die erzielten Resultate werden die Konstitutionsaufklärung neuer, strukturell ähnlicher Naturstoffe erleichtern.

Die Nonadride können als Derivate des (Z, Z)-1,5-Cyclononadiens aufgefasst werden [8]. Es kann wie Cyclononan [9a] in mehreren Konformationen vorliegen, wobei die Twist-Wannen-Sesselform das energieärmste Konformere darstellt [8]. Röntgen-Strukturanalysen von Glauconsäure (2) [10], Byssochlamsäure (4) [11] und Rubratoxin B (7) [5] haben gezeigt, dass auch in diesen Verbindungen der neun-

---

1) Korrespondenz-Autor.

2) Folgenden Herren sei an dieser Stelle für die Überlassung der Substanzen bestens gedankt: Prof. Sir *Derek H.R. Barton*, Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., Gif-sur-Yvette, für Glauconsäure, Glauconsäure und Byssochlamsäure; Dr. *J. MacMillan*, School of Chemistry, University of Bristol, Bristol, England, für Heveadrid; Dr. *J.C. Overeem*, Institute for Organic Chemistry, TNO, Utrecht, Holland, für Scytalidin; Dr. *M.O. Moss*, University of Surrey, Guildford, England, für Rubratoxin A und Rubratoxin B.

**1** R=H: Glauconsäure**2** R=OH: Glauconsäure**5** Scytalidin**3** Heveadrid**4** Byssochlamsäure**7** R, R':O: Rubratoxin B**6** R:OH, R':H: Rubratoxin A

gliedrige Ring im Kristall die Twist-Wannen-Sessel-Konformation einnimmt. Bei der Interpretation der NMR.-Spektren spielen die konformativen Probleme eine wichtige Rolle.

Für die Messung der NMR.-Spektren erwies sich D<sub>8</sub>-Dioxan als das günstigste Lösungsmittel. Die Aufnahme der Spektren mit einem 90-MHz-Gerät erlaubte wegen der zu geringen Auflösung keine selektiven Signalzuordnungen. Dies war jedoch in den 360-MHz- und 400-MHz-Spektren möglich, weshalb sich alle folgenden Angaben auf diese Messungen beziehen<sup>3)</sup>.

**2. <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren.** - Das in *Figur 1* abgebildete 360-MHz-<sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum von Glauconsäure (**1**) zeigt bei höherem Feld zwei voneinander deutlich getrennte Triplette, die in den Spektren der meisten Nonadride zu finden sind. Diese Signale stammen von den Methylgruppen der zwei Äthylseitenketten. Ihre Zuordnung sowie diejenige der übrigen Protonen liess sich nur mit Hilfe von Doppelresonanzexperimenten (vgl. *Fig. 1*) vornehmen (zur Methodik vgl. [12]).

<sup>3)</sup> Die 360-MHz-NMR.-Spektren verdanken wir Herrn P. Hug, Ciba-Geigy AG, Basel, und die 400-MHz-NMR.-Spektren den Herren Dr. H.P. Kellerhals und R. Hoerd, Spektrospin AG, Fällanden.

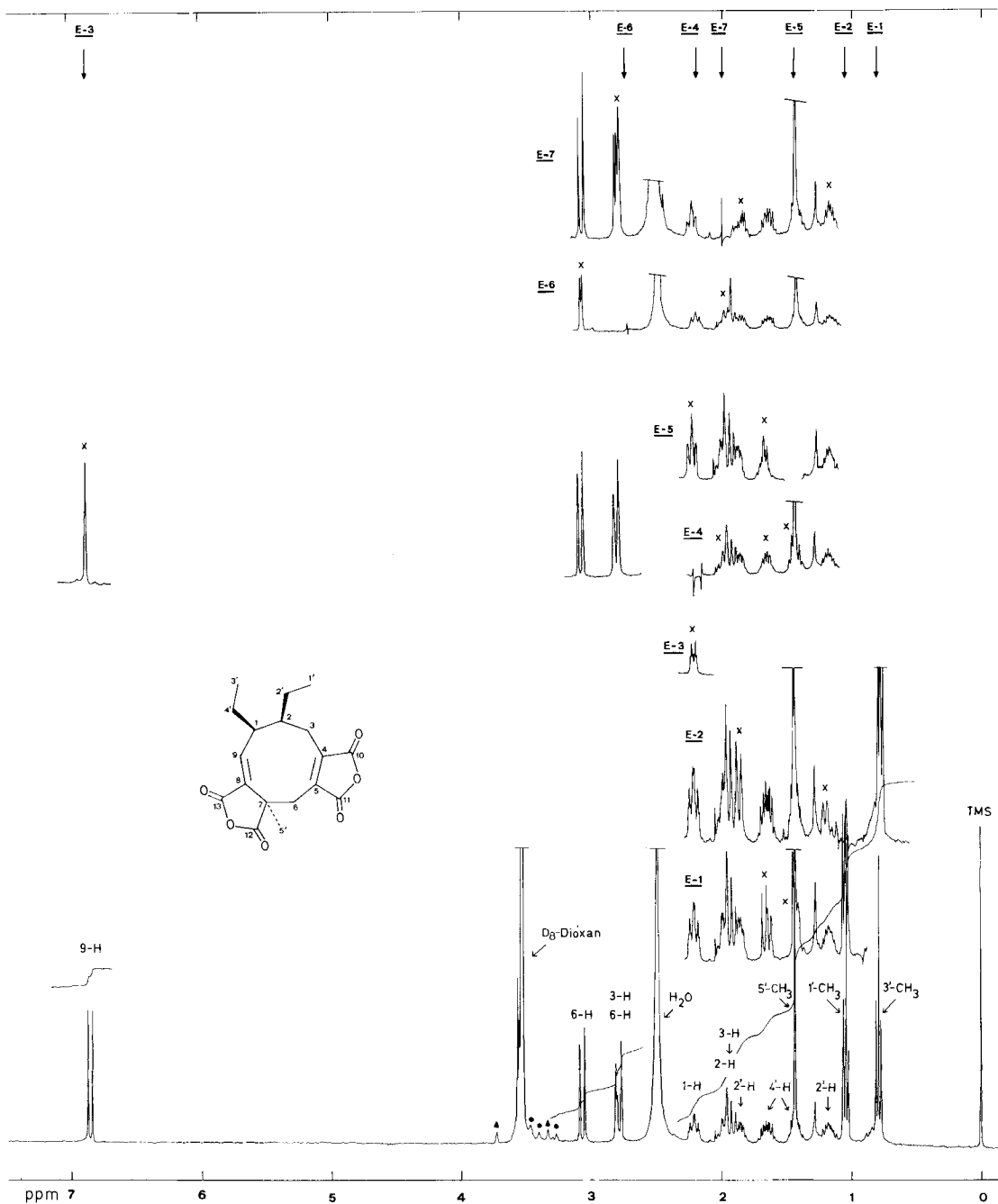


Fig. 1. Doppelresonanzversuche im 360-MHz-FT-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Glaucansäure (1) in D<sub>8</sub>-Dioxan (4 mg in 0,5 ml) bei Raumtemperatur (▲ Isotopenspitzen, ● Seitenrotationsbanden)

In *Tabelle 1* ist die Zuordnung der  $^1\text{H-NMR}$ -Signale von Glauconsäure (**1**) sowie der Nonadride **2-5** zusammengefasst.

Glauconsäure (**2**), das 3-Hydroxy-Derivat der Glauconsäure (**1**), liegt bei Raumtemperatur offensichtlich in mehreren Konformationen vor [6]. Bei  $107^\circ$  liess sich das 360-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum leichter interpretieren, da aufgrund der rascheren Konformationsänderungen schärfere Signale auftraten. Das Spektrum von **2** gleicht demjenigen von **1** sehr stark; gegenüber **1** sind einige Resonanzen etwas nach tieferem Feld verschoben. Bemerkenswert ist die Anordnung der Fünf-

Tabelle 1. *Chemische Verschiebungen der H-Atome in den 360-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Glauconsäure (1), Glauconsäure (2), Heveadrid (3), Byssochlamsäure (4) und Scytalidin (5)<sup>a)</sup>*

Proton(en)	<b>1</b> (D <sub>8</sub> -Dioxan/ 22°)	<b>2</b> (D <sub>8</sub> -Dioxan/ 107°)	<b>3</b> (CDCl <sub>3</sub> / - 23°)	<b>4</b> (D <sub>8</sub> -Dioxan/ 107°)	<b>5</b> (D <sub>8</sub> -Dioxan/ 22°)
C(1)	2,21 <i>m</i> ( <i>J</i> = 12,5, 3,0 und 10)	2,73 <i>m</i> ( <i>J</i> = 12,5, 3,0 und 10)	2,25 <i>m</i>	2,31 <i>d</i> × <i>d</i> ( <i>J</i> = 13 und 7) <sup>b)</sup>	2,46/2,66 <i>AB</i> ( <i>J</i> = 13,3) <sup>b)</sup>
C(2)	2,00 <i>m</i> ( <i>J</i> = 3,0, 12 und 3)	2,02 <i>m</i> ( <i>J</i> = 3,0, 12 und 3)	1,94 <i>m</i>	1,87 <i>m</i>	OH: variabel
C(3)	1,94/2,79 <i>AB</i> ( <i>J</i> = 12,5)	4,11(OH)/ 4,68 br. <i>s</i> ( <i>J</i> = 12,5)	2,09 <i>d</i> × <i>d</i> / 2,90 <i>d</i> ( <i>J</i> = 13,3 und ca. 2)	2,61 <i>d</i> × <i>d</i> ( <i>J</i> = 13,5 und 4) <sup>b)</sup>	2,62/2,75 <i>AB</i> ( <i>J</i> = 13,7) <sup>b)</sup>
C(6)	2,79/3,07 <i>AB</i> ( <i>J</i> = 12,5)	3,19/3,35 <i>AB</i> ( <i>J</i> = 12,5)	2,18 <i>d</i> × <i>d</i> ( <i>J</i> = 12,8) <sup>b)</sup> 2,32 <i>d</i> × <i>d</i> ( <i>J</i> = 12,6)	2,75 <i>d</i> × <i>d</i> ( <i>J</i> = 13,7 und 4,0) 2,90 <i>d</i> × <i>d</i> ( <i>J</i> = 13,7 und 10,4)	2,80 <i>d</i> × <i>d</i> ( <i>J</i> = 13,7 und 4,0) 2,87 <i>d</i> × <i>d</i> ( <i>J</i> = 13,7 und 10,7)
C(7)	-	-	3,10 <i>d</i> × <i>d</i> ( <i>J</i> = 13,3 und 8,2) <sup>b)</sup> 3,25 <i>d</i> × <i>d</i> ( <i>J</i> = 14,1 und 8,4)	3,29 <i>m</i> ( <i>J</i> = 10,4 und 4,0)	3,28 <i>m</i>
C(9)	6,86 <i>d</i> ( <i>J</i> = 12,5)	6,89 <i>d</i> ( <i>J</i> = 12,5)	-	-	-
CH <sub>3</sub>	C(1'): 1,04 <i>t</i> ( <i>J</i> = 7,5) C(3'): 0,79 <i>t</i> ( <i>J</i> = 7,5) C(5'): 1,43 <i>s</i>	C(1'): 1,13 <i>t</i> ( <i>J</i> = 7,5) C(3'): 0,87 <i>t</i> ( <i>J</i> = 7,5) C(5'): 1,58 <i>s</i>	C(1'): 1,21 <i>t</i> ( <i>J</i> = 6,9) C(3'): 0,86 <i>t</i> ( <i>J</i> = 7,1)	C(1'): 1,10 <i>t</i> ( <i>J</i> = 7,5) C(3'): 0,94 <i>t</i> ( <i>J</i> = 7,5)	C(1'): 0,97 <i>t</i> ( <i>J</i> = 7,1) <sup>b)</sup> C(5'): 0,90 <i>t</i> ( <i>J</i> = 7,1) <sup>b)</sup>
CH <sub>2</sub>	C(2'): 1,17 <i>m</i> / 1,86 <i>m</i> ( <i>J</i> = 7,5, 10 und 3) C(4'): 1,43 <i>m</i> / 1,65 <i>m</i> ( <i>J</i> = 7,5, 15 und 10)	C(2'): 1,30 <i>m</i> / 1,71 <i>m</i> ( <i>J</i> = 7,5, 10 und 3) C(4'): 1,58 <i>m</i> / 1,65 <i>m</i> ( <i>J</i> = 7,5, 15 und 10)	C(2'): 1,64 <i>m</i> / 1,85 <i>m</i> ( <i>J</i> = 6,9) C(4'): 1,00 <i>m</i> / 1,12 <i>m</i> ( <i>J</i> = 7,1) C(5'): 1,64 <i>m</i> / 1,94 <i>m</i>	C(2'): 1,52 <i>m</i> / 1,66 <i>m</i> ( <i>J</i> = 7,5) C(4'): 1,41 <i>m</i> ( <i>J</i> = 7,5) C(5'): 1,66 <i>m</i> ( <i>J</i> = 7,3)	C(2')-C(4') und C(6')-C(9'): 1,12-1,45/ 1,5-1,75 <i>m</i>

<sup>a)</sup> Aufgenommen mit einem Bruker-HX-360-FT-Spektrometer bei 360 MHz.  $\delta$ -Werte in ppm relativ zu Tetramethylsilan (= 0 ppm), Abkürzungen: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *m* = Multipllett, br. = breit; Spin-Spin-Kopplungskonstante *J* in Hz sind in Klammern angegeben.

<sup>b)</sup> Die individuelle Zuordnung ist nicht gesichert.

ring-Anhydridgruppen in **1** und **2** im Vergleich zu den anderen Nonadriden. So ist das im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1** bzw. **2** durch ein Vinylproton verursachte Signal bei 6,8 ppm in denjenigen der anderen Nonadride nicht vorhanden.

Die Lösungsmittel- und Temperaturabhängigkeit der spektralen Linienformen infolge des Vorliegens von Konformerengleichgewichten ist auch für Heveadrid (**3**) bekannt [2]. Beim Verwenden von  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel liessen sich jedoch bei  $-23^\circ$  zufriedenstellende  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erhalten. Ein Vergleich mit dem Spektrum von Glaucansäure (**1**) legt nahe, die Signale bei 2,09 und 2,90 ppm den Protonen an C(3) von **3** zuzuschreiben. Diese Dublette koppeln miteinander; jedoch ist die Existenz von H-C(2) bei 1,94 ppm durch Einstrahlungsversuche nicht nachgewiesen.

Die Anordnung der Seitenketten in Byssochlamsäure (**4**), Scytalidin (**5**) und den Rubratoxinen A (**6**) und B (**7**) ist aus biogenetischen Gründen anders als in den Nonadriden **1-3**. Dieser Sachverhalt kommt in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren deutlich zum Ausdruck. Während sich die Signale der diastereotopen Methylenprotonen der Äthyl- und Propylseitenketten in **1-3** durch selektive Entkopplungsversuche vollständig zuordnen liessen, war bei den längeren Ketten der Verbindungen **5-7** eine individuelle Zuordnung wegen der geringen Verschiebungsdifferenzen nicht möglich.

Die Methylenprotonen des Neurrings in **1-7** sind magnetisch unter sich nicht äquivalent. Sie bilden daher jeweils den *AB*-Teil eines «*ABX*-Systems», ausser denjenigen an C(1) und C(3) in Scytalidin (**5**), das an C(2) eine Hydroxylgruppe enthält. Die  $\text{H}_2\text{C}$ (6)-Gruppe von **1** und **2** ergibt jeweils ein *AB*-System, während für die Protonen an C(6) und C(7) von **3** komplexe Signale beobachtet werden.

Wegen der «Symmetrie» der Molekel und der damit verbundenen Überlagerung der Signale bleibt die definitive Zuordnung der Protonen an C(1) und C(3) von Byssochlamsäure (**4**) und Scytalidin (**5**) noch offen.

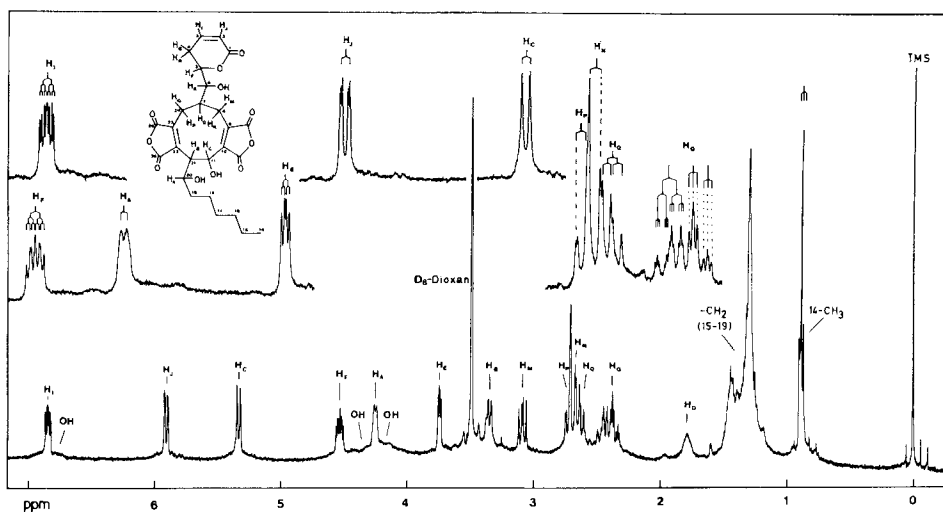


Fig. 2. 400-MHz-FT- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Rubratoxin B (**7**) in  $D_8$ -Dioxan (ca. 200 mg in 1,8 ml) bei  $95^\circ$

Die Rubratoxine sind als höhere Homologe der bisher diskutierten Vertreter der Nonadride aufzufassen. Sie besitzen zusätzliche Sauerstoff-Funktionen, welche sich in den Spektren in charakteristischer Weise auswirken. Von Rubratoxin B (7) ist zwar ein 100-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bekannt [4], doch haben wir wegen seiner schlechten Auflösung, welche die Interpretation erschwert, die Aufnahme des Spektrums bei höherer Feldstärke wiederholt.

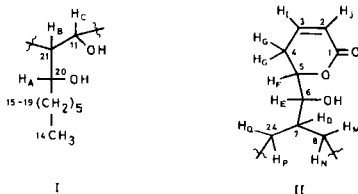
Figur 2 gibt das 400-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Rubratoxin B (7) wieder. Die breiten, kaum erkennbaren Signale bei 4,2, 4,4 und 6,7 ppm werden von den drei sekundären Hydroxylgruppen HO-C(6), HO-C(11) und HO-C(20) verursacht. Die Zuordnung der übrigen Protonen ist aus Tabelle 2 (360-MHz- $^1\text{H-NMR}$ .) ersichtlich.

Tabelle 2. Zuordnung der H-Atome in den 360-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Rubratoxin A (6) und Rubratoxin B (7)<sup>a)</sup>

Protonen	Verbindung	$\delta$ [ppm]	Multiplizität	Integralwert	Kopplungskonstanten [Hz]
H <sub>3</sub> C-C(14)	6	0,89	<i>t</i>	3 H	$J(\text{vic}) = 7,1$
	7	0,88			
2 H-C(15) bis	6	1,25-1,60	<i>m</i>	10 H	$J(\text{vic}) = 7$
	7	1,25-1,55			
H <sub>D</sub> -C(7)	6	2,1	<i>m</i>	1 H	
	7	2,1			
2 H <sub>G</sub> -C(4)	6	2,55	<i>m</i>	2 H	
	7	2,51			
H <sub>Q</sub> -C(24)	6	2,68	$d \times d$	1 H	$J(\text{gem}) = 13;$ $J(\text{Q}, \text{D}) = 10$
	7	2,70			
H <sub>P</sub> -C(24)	6	3,07	<i>d</i>	1 H	$J(\text{gem}) = 13$
	7	2,92			
H <sub>N</sub> -C(8)	6	2,78	<i>d</i>	1 H	$J(\text{gem}) = 14,6;$ $J(\text{N}, \text{D}) = 0$
	7	2,79			
H <sub>M</sub> -C(8)	6	3,18	$d \times d$	1 H	$J(\text{gem}) = 14,6;$ $J(\text{M}, \text{D}) = 9,3$
	7	3,23			
H <sub>B</sub> -C(21)	6	3,30	$d(\times d)$	1 H	$J(\text{B}, \text{C}) = 10,8$
	7	3,47			
H <sub>E</sub> -C(6)	6	3,88	<i>m</i>	1 H	
	7	(3,75)			
H <sub>A</sub> -C(20)	6	4,37	<i>m</i>	1 H	$J = 8,0$
	7	4,46			
H <sub>F</sub> -C(5)	6	4,78	$d \times d$	1 H	$J = 12$ und 6
	7	(4,68)			
H <sub>C</sub> -C(11)	6	4,73	$d \times d(\times d)$ br. <i>d</i>	1 H	$J(\text{B}, \text{C}) = 10,8$
	7	5,67			
H <sub>J</sub> -C(2)	6	5,96	$d \times d$	1 H	$J(\text{J}, \text{I}) = 9,7;$ $J(\text{J}, \text{G}) = 1,8$
	7	5,97			
H <sub>R</sub> -C(25)	6	5,97	<i>s</i>	1 H	
H <sub>I</sub> -C(3)	6	7,10	$d \times d \times d$	1 H	$J(\text{I}, \text{J}) = 9,7$
	7	7,08			

<sup>a)</sup> Aufgenommen mit einem Bruker-HX-360-FT.-Spektrometer bei 360 MHz in D<sub>6</sub>-Aceton bei Raumtemperatur. Die Proben enthielten auch D<sub>8</sub>-Dioxan.

Dem Signal bei 4,28 ppm mit  $J = 8$  Hz ist das Proton  $H_A$  an C(20) zuzuordnen (s. Teilstruktur I); Einstrahlen bei 4,28 ppm führt nämlich das breite Dublett von  $H_B$  bei 3,36 ppm in ein Dublett mit  $J = 10$  Hz über. Das scharfe Dublett bei 5,36 ppm ( $J = 10$  Hz) stammt von  $H_C$  an C(11).



Die zwei Ein-Protonen-Multiplette bei 6,88 ppm und 5,94 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 10 Hz entsprechen den *cis*-ständigen Olefinprotonen  $H_I$  und  $H_J$  des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\delta$ -Lacton-Rings (s. Teilstruktur II). Diese Signale sind im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2,3-Dihydrobratotoxin B, welches sich durch katalytische Hydrierung von 7 herstellen lässt, nicht vorhanden. Einstrahlungen bei 6,88 und 5,94 ppm bestätigten, dass  $H_I$  und  $H_J$  miteinander koppeln; sie weisen aber zusätzliche Kopplungen mit dem komplizierten Multiplet bei 2,3–2,5 ppm auf. Letzteres stammt von den zwei  $H_G$ -Protonen, die mit  $H_I$  und  $H_J$  zusammen ein «*ABMX*-System» bilden. Die Einstrahlung bei 6,88 ppm ( $H_I$ ) vereinfacht das  $H_G$ -Multiplet in dem bei höherem Feld liegenden Teil. Eine Einwirkung auf den bei tieferem Feld liegenden Teil des Multipletts (2  $H_G$ ) bei 2,46 ppm ergibt sich durch Einstrahlen bei 4,56 ppm, der Resonanz (Acht-Linien-Signal) von  $H_F$ . Hierbei vereinfacht sich auch das Doppeldublett bei 3,76 ppm ( $H_E$ ), welches noch mit einem weiteren tertiären Proton,  $H_D$ , in Wechselwirkung steht.

Das  $H_M$  der Methylengruppen des neungliedrigen Rings erscheint als *AB*-Teil eines *ABX*-Systems, welcher beim Entkoppeln von  $H_D$  bei 1,78 ppm in ein Dublett mit  $J = 15$  Hz übergeht. Das Dublett von  $H_N$  weist die gleiche Kopplung auf.

Die Protonen  $H_P$  und  $H_Q$ , deren Resonanzlinien sich gemäss früheren Angaben [4] nicht voneinander trennen liessen, erscheinen im 400-MHz-NMR-Spektrum getrennt. Das Signal von  $H_P$  ist teilweise von demjenigen von  $H_N$  überlagert, kann aber als aufgespaltenes Dublett interpretiert werden.

Die Struktur von Rubratoxin A (6) [4] [5] unterscheidet sich von derjenigen von Rubratoxin B (7) nur hinsichtlich der Oxydationsstufe an C(25). Rubratoxin A (6) besitzt als einziges Nonadrid eine Hydroxylacton-Gruppierung. Die Unterschiede in den 360-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind aus *Tabelle 2* ersichtlich. Abgesehen von den Methylenprotonen der aliphatischen Seitenkette sind alle Protonen in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Rubratoxin A (6) und B (7) eindeutig zugeordnet.

**3.  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren.** – In den Breitband-entkoppelten  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren<sup>4)</sup> der Nonadride erscheinen bei höherem Feld (*ca.* 10–70 ppm) Signale, die den C-Atomen der Seitenkette sowie den  $\text{sp}^3$ -hybridisierten Ring-C-Atomen zuzuschreiben sind. Der Bereich zwischen 130 und 150 ppm enthält Resonanzlinien der olefinischen C-Atome, und bei tiefstem Feld (*ca.* 160 bis 170 ppm) treten diejenigen der Carbonyl-C-Atome auf. Die Multiplizitäten liessen sich den 'off-resonance'-entkoppelten Spektren entnehmen. Die meisten Signale liegen jedoch so nahe beieinander, dass eine definitive Zuordnung weitere Untersuchungen benötigte. Dank der jetzt praktisch vollständig zugeordneten  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (s. oben) konnten selektive  $^1\text{H}$ -Entkopplungen [13a] als weitere Informationsquelle benützt

4) Alle  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren sowie die für die selektiven Protonen-Entkopplungen benötigten  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind mit einem Bruker-HX-400-MHz-FT-Spektrometer aufgenommen worden. Es wurden 10-mm-NMR-Röhrchen mit Teflon-Stopfen verwendet. Als interner Standard diente das Lösungsmittel.

werden. In einigen Fällen gelang es auch, Teilstrukturen mit Hilfe von Modellverbindungen zu analysieren. So liessen sich die C-Atome der Seitenketten von Scytalidin (5) durch Vergleich mit Modellverbindungen wie Decan [9b] und 1-Pentanol [9c] mit grosser Sicherheit zuordnen. Zudem war es möglich, Zuordnungen von  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Signalen aufgrund der engen strukturellen Verwandtschaft der Nonadride abzuleiten.

Die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Signale von Glauconsäure (1), Glauconsäure (2), Heveadrid (3), Byssochlamsäure (4) und Scytalidin (5) sind in *Tabelle 3* zusammengefasst. Generell ist festzuhalten, dass die Anordnung und Länge der Seitenketten der Nonadride sowie eventuell vorhandene Hydroxylfunktionen erwartungsgemäss einen grossen Einfluss auf die chemischen Verschiebungen der involvierten C-Atome ausüben. Die beobachteten Verschiebungen stimmen einigermassen mit den für aliphatische Verbindungen erwarteten Werten überein [13b].

Die olefinischen C-Atome wie auch die Carbonyl-C-Atome von 1-5 können wegen der «Symmetrie» der Molekel nicht mit Sicherheit individuell zugeordnet werden. Einen Hinweis für ihre Zuordnung liefern die entsprechenden Resonanzen von Rubratoxin B (7), die mit Hilfe von  $^{13}\text{C}$ -Einbauversuchen [7] bestätigt wurden.

Tabelle 3. *Chemische Verschiebungen der C-Atome in den 100,6-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren der Nonadride 1-5<sup>a</sup>*

C-Atom	Glauconsäure (1) (D <sub>8</sub> -Dioxan/ 22°)	Glauconsäure (2) (D <sub>8</sub> -Dioxan/ 97°)	Heveadrid (3) (CDCl <sub>3</sub> /-3°)	Byssochlamsäure (4) (D <sub>8</sub> -Dioxan/ 97°)	Scytalidin (5) (D <sub>8</sub> -Dioxan/ 97°)
C(1)	43,7( <i>d</i> )	40,3( <i>d</i> )	46,1( <i>d</i> )	29,2( <i>t</i> ) <sup>b</sup>	35,8( <i>t</i> ) <sup>b</sup>
C(2)	48,9( <i>d</i> )	53,7( <i>d</i> )	40,6( <i>d</i> )	41,4( <i>d</i> )	77,4( <i>s</i> )
C(3)	28,5( <i>d</i> × <i>d</i> )	67,5( <i>d</i> )	25,9( <i>d</i> × <i>d</i> )	30,0( <i>t</i> ) <sup>b</sup>	35,1( <i>t</i> ) <sup>b</sup>
C(6)	31,8( <i>t</i> )	32,1( <i>t</i> )	21,1( <i>d</i> × <i>d</i> ) <sup>b</sup>	28,0( <i>t</i> )	27,8( <i>t</i> )
C(7)	49,3( <i>s</i> )	48,5( <i>s</i> )	22,4( <i>d</i> × <i>d</i> ) <sup>b</sup>	35,4( <i>d</i> )	35,7( <i>d</i> )
C(1')	12,5( <i>qa</i> )	13,5( <i>qa</i> )	12,7( <i>qa</i> )	11,5( <i>qa</i> )	13,7( <i>qa</i> ) <sup>b</sup>
C(2')	21,9( <i>d</i> × <i>d</i> )	19,7( <i>d</i> × <i>d</i> )	22,4( <i>d</i> × <i>d</i> )	33,3( <i>t</i> )	22,5( <i>t</i> ) <sup>b</sup>
C(3')	12,8( <i>qa</i> )	12,2( <i>qa</i> )	14,0( <i>qa</i> )	13,6( <i>qa</i> )	27,3( <i>t</i> ) <sup>b</sup>
C(4')	26,4( <i>d</i> × <i>d</i> )	27,6( <i>t</i> )	21,7( <i>m</i> )	20,8( <i>t</i> )	44,7( <i>t</i> )
C(5')	19,7( <i>qa</i> )	24,6( <i>qa</i> )	30,7( <i>d</i> × <i>d</i> )	36,3( <i>t</i> )	13,8( <i>qa</i> ) <sup>b</sup>
C(6')					23,4( <i>t</i> ) <sup>b</sup>
C(7')					32,0( <i>t</i> )
C(8')					26,0( <i>t</i> ) <sup>b</sup>
C(9')					34,5( <i>t</i> )
C(4) <sup>b</sup>	133,9	131,3	144,0	143,5	141,3
C(5) <sup>b</sup>	141,7	142,7	144,4	144,5	143,0
C(8) <sup>b</sup>	148,4	147,4	145,1	145,2	145,0
C(9) <sup>b</sup>	148,8( <i>d</i> )	149,2( <i>d</i> )	148,3	143,7	143,5
C(10) <sup>b</sup>	166,7	163,9	165,2	166,1	167,1
C(11) <sup>b</sup>	165,9	165,3	165,7	166,4	165,9
C(12) <sup>b</sup>	175,2	174,3	164,8	166,8	166,2
C(13) <sup>b</sup>	164,8	165,1	163,5	166,1	166,0

<sup>a</sup>)  $\delta$ -Werte in ppm bezüglich Tetramethylsilan (TMS); die Lösungsmittel dienten als interne Standards, wobei folgende Umrechnungswerte benutzt wurden: D<sub>8</sub>-Dioxan 66,5 ppm und CDCl<sub>3</sub> 77,0 ppm.

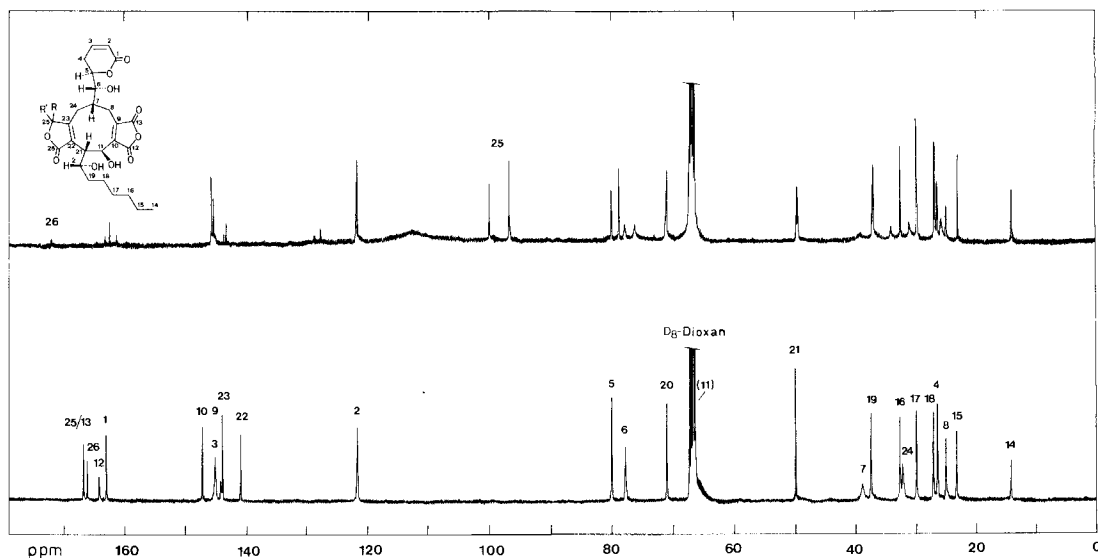
<sup>b</sup>) Die individuelle Zuordnung ist nicht gesichert.



Die  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren von Rubratoxin A (6) und B (7) sind in *Figur 3* angegeben. Für ihre Interpretation boten sich Anhydromevalonolacton [14], 1-Heptanol [9c] und 2-Octanol [9c] als Modellverbindungen an. Gewisse Signale liessen sich durch den Vergleich mit  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren von Rubratoxin-B-Derivaten zuordnen [14]. So sind die Signale bei 121,5 und 145,0 ppm im Spektrum von 2,3-Dihydorrubratoxin B nicht mehr vorhanden. Die Daten von 20, *O*-Didehydorrubratoxin B und 6, *O*:20, *O*-Tetradehydorrubratoxin B ermöglichten die Ermittlung der chemischen Verschiebungen von C(6) und C(20), sowie derjenigen der Nachbarzentren.

Die Zuordnung der restlichen C-Atome von 7 erfolgte mit Hilfe von selektiven  $^1\text{H}$ -Entkopplungsexperimenten. Die kritische Signallage der Protonen an C(4), C(8) und C(24) im  $^1\text{H}$ -NMR.-Spektrum erforderte für eine sichere  $^{13}\text{C}$ -Signalzuordnung entsprechende Doppelresonanzversuche mit einem 400-MHz-Spektrometer. Selektive Einstrahlungen bei 2,37 und 2,49 ppm (vgl. 400-MHz- $^1\text{H}$ -NMR.-Spektrum von Rubratoxin B (7), *Fig. 2*) verursachen deutliche Einwirkungen auf das  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Signal bei 26,1 ppm (C(4)) und Einstrahlungen bei 2,49 und 2,70 ppm auf dasjenige bei 24,6 ppm. Der in diesen Experimenten hervorgerufene Effekt auf das Signal bei 31,7 ppm ist wegen dessen geringer Intensität und der Nachbarschaft des Signals von C(16) (32,2 ppm) schwierig festzustellen. Da das Signal bei 24,6 ppm gemäss früheren Einstrahlversuchen von C(8) herrührt [14], muss das Signal bei 31,7 ppm von C(24) stammen.

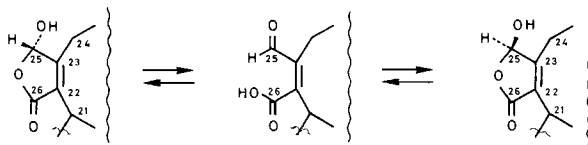
Als weitere Stütze dieser Interpretation dienten die  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren der



*Fig. 3.* Breitband-entkoppelte 100,6-MHz-FT- $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren von Rubratoxin A (6; R=OH, R'=H; oben) und Rubratoxin B (7; R,R'=O; unten). Pulswinkel 45°; Pulsabstand 0,8 s; 32 K/16 K Datenpunkte. Ca. 70 mg 6 in 1,8 ml  $\text{D}_8$ -Dioxan bei 85°; 51000 Pulse  
Ca. 200 mg 7 in 1,8 ml  $\text{D}_8$ -Dioxan bei 95°; 1000 Pulse

selektiv  $^{13}\text{C}$ -markierten Rubratoxin-B-Proben, welche auch die Grundlage für die Hypothese der Biosynthese des Metaboliten 7 bilden [7].

Aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektrum von Rubratoxin A (6) ist sofort ersichtlich, dass mehrere C-Atome Anlass zu zwei Resonanzlinien geben (vgl. Fig. 3). Aus dem Vergleich mit dem Spektrum von Rubratoxin B (7) geht hervor, dass jeweils eine von den Doppellinien sehr gut mit dem entsprechenden Verschiebungswert von 7 korreliert ist (vgl. Tab. 4). Diese Erscheinung legt die Vermutung nahe, dass es sich bei Rubratoxin A (6) um ein Isomergemisch handelt. Die Hydroxylfunktion an C(25) und die Halbacetal-Struktur ermöglichen die Einstellung eines Gleichgewichts zwischen zwei epimeren Hydroxylactonen, das sich wie bei den Kohlehydraten über die offenkettige Aldehydform einstellt [5]:



Die 100-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren von Rubrazoxin A (6) und B (7) sind sehr ähnlich (vgl. Fig. 3). Der deutlichste Unterschied betrifft das C(25)-Signal, das

Tabelle 4. Zuordnung der C-Atome in den 100,6-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren der Rubratoxine A (6) und B (7)

C-Atom	$\delta$ -Wert [ppm]		$\Delta\delta$ (6-7) [ppm]	Multi- plizität
	Rubratoxin A (6) (D <sub>8</sub> -Dioxan/85°)	Rubratoxin B (7) (D <sub>8</sub> -Dioxan/95°)		
C(14)	13,8	13,9	- 0,1	qa
C(15)	22,8	22,8	-	t
C(8)	24,8/25,5	24,6	+ 0,2/+ 0,9	t
C(4)	26,2/26,6	26,1	+ 0,1/+ 0,5	t
C(18)	26,5/26,7	26,7	- 0,2/-	t
C(17)	29,6	29,4	+ 0,2	t
C(24)	30,7/33,8	31,7	- 1,0/+ 2,1	t
C(16)	32,3	32,2	+ 0,1	t
C(19)	36,7/36,9	36,9	- 0,2/-	t
C(7)	36,3/39,0	38,4	- 2,1/+ 0,6	d
C(21)	49,2/49,3	49,5	- 0,3/- 0,2	d
C(11)	ca. 66	66,1		d
C(20)	70,7/70,8	70,7	- / + 0,1	d
C(6)	75,9/77,6	77,5	- 1,6/+ 0,1	d
C(5)	78,6/79,8	79,7	+ 0,9/- 0,1	d
C(25)	96,5/99,8			d
C(2)	121,5/121,6	121,5	- / + 0,1	d
C(22)	127,5/128,4	140,8	- 13,3/- 12,4	s
C(23)	142,8	143,8	- 1,0	s
C(9)	143,3	144,1	- 0,8	s
C(3)	144,9/145	145,0	- 0,1/-	d
C(10)	145,3	147,1	- 1,8	s
C(1)	162,1	162,9	- 0,8	s
C(12)	161,0	164,1	- 3,1	s
C(26)	171,7	166,1	+ 5,6	s
C(13)	166,8/166,9	166,6	+ 0,2/+ 0,3	s
C(25)		166,7		s

im Spektrum von **6** nicht im Carbonylbereich, sondern bei *ca.* 100 ppm auftritt. Die Hydroxylfunktion an C(25) von **6** wirkt sich auch auf die benachbarten C-Atome aus. Bei *ca.* 128 ppm tritt ein neues Signal auf, das offensichtlich von C(22) stammt, da die Linie bei 140 ppm (C(22) im Spektrum von **7**) in demjenigen von **6** nicht vorhanden ist. Das Signal von C(26) erscheint für **6** um 5,6 ppm nach tieferem Feld verschoben. Dagegen ist die Resonanzlage von C(23) nur wenig verändert. Der Einfluss der Hydroxylgruppe an C(25) von **6** ist auch in den chemischen Verschiebungen des anderen Anhydridrings zu beobachten.

**4. Schlussbemerkungen.** – Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ist eine weitgehende Interpretation der NMR.-Spektren von sieben Nonadriden möglich. Die noch offenen Fragen der Signalzuordnung insbesondere bei den Seitenketten des Scytalidins (**5**) und der Rubratoxine A (**6**) und B (**7**) sind nur durch den Einsatz von Geräten mit noch höherer Auflösung zu beantworten. Dennoch werden die jetzt vorhandenen Daten bei der Konstitutionsermittlung neuer Nonadride und der Aufklärung der Biosynthese dieser mikrobiellen Stoffwechselprodukte wertvolle Hilfe leisten können.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung. Dank gebührt auch Herrn PD Dr. U. Séquin für seine wertvolle Hilfe bei der Diskussion der Resultate.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. H. R. Barton & J. K. Sutherland, *J. Chem. Soc. (C)* 1965, 1769; J. K. Sutherland, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, Vol. 25, Herausgeber L. Zechmeister, Springer-Verlag, Wien & New York 1967, S. 131.
- [2] R. I. Crane, P. Hedden, J. MacMillan & W. B. Turner, *J. Chem. Soc., Perkin I* 1973, 194.
- [3] G. M. Strunz, M. Kakushima & M. A. Stillwell, *J. Chem. Soc., Perkin I* 1972, 2280; J. C. Overeem & A. Mackor, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 92, 349 (1973).
- [4] M. O. Moss, F. V. Robinson & A. B. Wood, *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 619.
- [5] G. Büchi, K. M. Snader, J. D. White, J. Z. Gougoutas & S. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6638 (1970).
- [6] R. E. Cox & J. S. E. Holker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1976, 583.
- [7] S. Nieminen, T. G. Payne, P. Senn & Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta.* 64, 2162 (1981).
- [8] F. A. L. Anei & I. Yavari, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 6496 (1977); J. K. Sutherland, *Tetrahedron* 30, 1651 (1974).
- [9] a) E. Breitmeier & W. Voelter, '13C-NMR-Spectroscopy', Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1974, S. 87; b) *ibid.*, S. 119; c) *ibid.*, S. 138.
- [10] G. Ferguson, G. A. Sim & J. M. Robertson, *Proc. Chem. Soc.* 1962, 385.
- [11] I. C. Paul, G. A. Sim, T. A. Hamor & J. M. Robertson, *J. Chem. Soc.* 1963, 5502.
- [12] H. Günther, «NMR-Spektroskopie», G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973, S. 113.
- [13] a) E. Breitmeier & G. Bauer, «13C-NMR-Spektroskopie», G. Thieme Verlag, Stuttgart 1977, S. 25; b) *ibid.*, S. 51 und S. 54.
- [14] Th. Ragetti, Basel, unveröffentlichte Versuche.