

Über die Konfiguration des Rifamycins B und verwandter Rifamycine

Durch die in der vorhergehenden Mitteilung¹ beschriebene Röntgen-Strukturanalyse des *p*-Jodanilids konnte die auf chemischem und spektroskopischem Wege bestimmte Konstitution I² des Rifamycins B voll bestätigt werden. Die Röntgen-Strukturanalyse liefert darüber hinaus die lückenlose Auskunft über die relative Konfiguration der 9 asymmetrischen Kohlenstoffatome des Rifamycins B (C-12 und C-20 bis C-27).

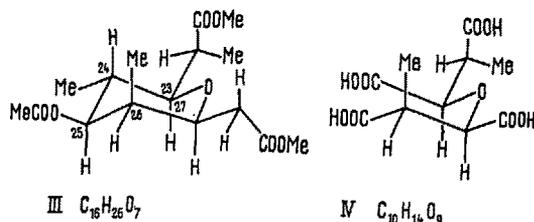
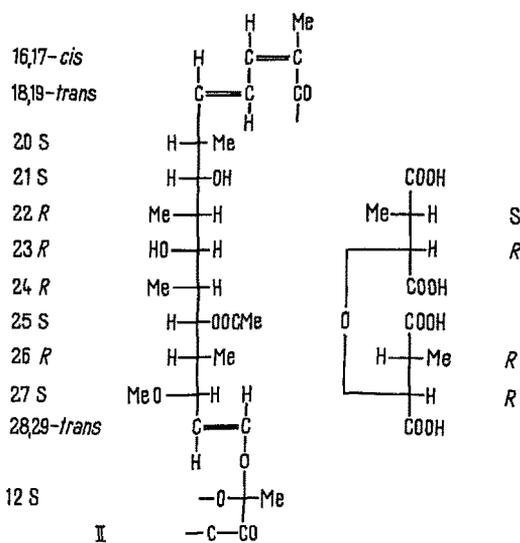
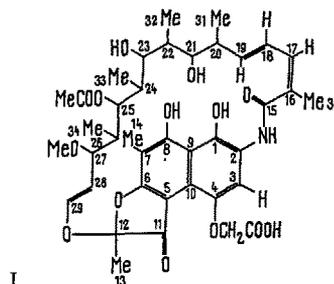
Der oxydative Abbau des Tetrahydrorifamycins B durch Salpetersäure ergab unter anderen Produkten die rechtsdrehende α, α' -Dimethylpimelinsäure³. Der Vergleich des optischen Drehungsvermögens dieser Säure mit demjenigen ihrer beiden niedrigeren optisch aktiven Homologen, der α, α' -Dimethyladipinsäure³ und der α, α' -Dimethylglutarsäure⁴ sowie der analogen γ -Thia- α, α' -dimethylpimelinsäure⁵, deren absolute Konfigurationen bekannt sind, führt zum Schluss, dass sie die S-Konfiguration besitzt. Dies konnte durch die Überführung der rechtsdrehenden α, α' -Dimethylpimelinsäure in den rechtsdrehenden (S)- α -Methylönanthsäureäthylester⁶ bestätigt werden. Die Dicarbonsäure wurde mit Diazoäthan in ihren Monoäthylester und dieser durch HgO und Br₂⁷ in den ω -Brom- α -methylönanthsäureäthylester übergeführt, der durch katalytische Hydrierung in den rechtsdrehenden (S)- α -Methylönanthsäureäthylester überging. Die Versuche wurden mit relativ kleinen Mengen der optisch nicht ganz reinen synthetischen (+)- α, α' -Dimethylpimelinsäure durchgeführt und werden wiederholt.

Da die relative Konfiguration an den drei anwesenden Doppelbindungen des Rifamycins B (Δ_{16} , Δ_{18} und Δ_{28}), die schon beim chemischen Abbau aus den NMR der Abbauprodukte abgeleitet wurde, durch die Röntgenstrukturanalyse ebenfalls bestätigt werden konnte, so ist nun die Konfiguration des Rifamycins B und somit auch der Rifamycine O, S und SV, die sich vom Rifamycin B nur in ihrem aromatischen Teil unterscheiden, vollständig bestimmt. In der Formel II ist die absolute und die relative Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffe durch die Fischersche Projektion wiedergegeben und nach CAHN-INGOLD-PRELOG⁸ spezifiziert.

Die Röntgenstrukturanalyse lieferte weiter interessante Auskunft über gewisse konformationelle Einzelheiten der aliphatischen Brücke des Rifamycins B. Besonders bemerkenswert sind die fast antiperiplanare Konformation⁹ des konjugierten Doppelbindungssystems und die intramolekulare Lage des Methyls C-33, die nicht nur im Kristall festgestellt wurde, sondern sich auch in Lösung durch die starke chemische Verschiebung des entsprechenden Signals nach höheren Magnetfeldstärken manifestiert².

Es sei noch erwähnt, dass sich unabhängig von der Röntgenstrukturanalyse aus den NMR der Abbauprodukte von Rifamycinen die relative Konfiguration von fünf der neun anwesenden asymmetrischen Kohlenstoffe eindeutig bestimmen liess. Die wichtigste Auskunft wurde durch Analyse der NMR des Acetoxy-dicarbonsäure-dimethylesters C₁₆H₂₆O₇ (III) (Figur 1) und des entsprechenden Oxo-dicarbonsäure-dimethylesters C₁₄H₂₂O₆ (Figur 2) erhalten, deren Herstellung in der ersten der zwei vorangehenden Mitteilungen² beschrieben ist. Die Grundlage für diese Analyse bilden die gut erkennbaren Signale der Methinprotonen an C-22, C-23 und C-25, sowie die bekannte Tatsache, dass die Grösse der Spin-Spin-Kopplungskonstanten vicinaler Protonen eine Funktion des Torsionswinkels darstellt. Zuerst wurde dem Proton am C-22 die Gruppe von Signalen mit dem Schwerpunkt bei 2,7 zugeschrieben ($J_1 = 2,5$, $J_2 = 7$). Da die

Kopplungskonstante J_2 der Wechselwirkung des Methinprotons mit den drei Protonen des Methyls C-32 zugeordnet werden muss, so ist die kleine Kopplungskonstante J_1 auf die Wechselwirkung mit dem Proton am C-23 zurückzuführen. Diesem letzteren ist offenbar die Signalgruppe bei 3,22 ($J_1 = 2,5$, $J_2 = 10,5$) zuzuordnen. Die grosse Kopplungskonstante J_2 weist nun auf die diaxiale Anordnung dieses Protons und desjenigen am C-24 hin.



¹ M. BRUFANI, W. FEDELI, G. GIACOMELLO und A. VACIAGO, *Exper.* **20**, 339 (1964).

² W. OPFOLZER, V. PRELOG und P. SENSI, *Exper.* **20**, 336 (1964).

³ I. HEDLUND, *Arkiv Kemi* **8**, 89 (1955).

⁴ A. FREDGA, *Arkiv Kemi* **14B**, Nr. 12, 1 (1940); **24A**, Nr. 32, 1 (1947).

⁵ G. STÄLLBERG, *Arkiv Kemi* **12**, 131 (1958).

⁶ P. A. LEVENE und M. KUNA, *J. biol. Chem.* **140**, 255 (1941).

⁷ S. J. CRISTOL und W. C. FIRTH, *J. org. Chem.* **26**, 280 (1961).

⁸ R. S. CAHN, C. K. INGOLD und V. PRELOG, *Exper.* **12**, 81 (1956).

⁹ W. KLYNE und V. PRELOG, *Exper.* **16**, 521 (1960).

Dem Proton am C-25 entspricht eindeutig die Signalgruppe bei 4,6 ($J_1 = 4,5$, $J_2 = 10,5$), denn diese Signalgruppe ist nicht anwesend im Spektrum des Oxodicarbonsäure-dimethylesters. Da die grössere Kopplungskonstante J_2 hier wiederum einer Wechselwirkung zweier axialer Protonen entsprechen muss, folgt daraus die axiale Stellung auch dieses Protons. Dies ergibt sich auch aus der chemischen Verschiebung des Singletts der Acetoxygruppe bei 2,03, welche typisch für die äquatoriale Acetoxygruppe bei Cyclohexan- und Tetrahydropyran-Derivaten ist¹⁰. Die kleinere Kopplungskonstante J_1 muss dann der Wechselwirkung dieses axialen Protons mit einem äquatorialen zukommen. Letzteres muss, nachdem das Proton an C-24 axial ist, das Proton an C-26 sein. Die verschiedene Anordnung an den C-24 und C-26

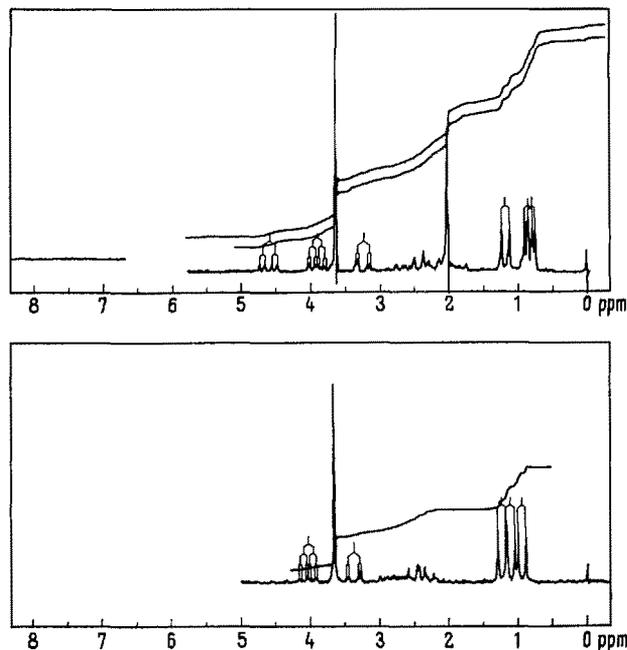


Fig. 1 (oben) und Fig. 2 (unten)

ist auch aus der Änderung der NMR beim Übergang vom Acetoxy-dimethylester (Figur 1) zum Oxodimethylester (Figur 2) ersichtlich, wobei, abgesehen von der nur gering veränderten Lage des Signals der Methylgruppe an C-22, ein Methylsignal nur schwach verschoben wird, wie es für eine axiale¹¹, und eines stark in Richtung niedriger Feldstärken verschoben wird, wie es für eine äquatoriale Methylgruppe auf Grund der Anisotropie der Carbonylgruppe zu erwarten war. Es lassen sich somit auf diese Weise die relativen Konfigurationen an C-23 bis C-26 bestimmen.

Auf Grund der auf diese Weise abgeleiteten relativen Konfigurationen lässt sich die relative Konfiguration von dreien der vier asymmetrischen Kohlenstoffe in der Tetracarbonsäure $C_{10}H_{14}O_9$ (IV) festlegen. Es bleibt noch die Konfiguration des Kohlenstoffs C-22 zu ermitteln. Die Doublette im NMR des Tetramethylesters dieser Verbindung, die den beiden geminal zum Äthersauerstoff angeordneten Protonen entsprechen, besitzen eine verschiedene Lage, woraus sich schliessen lässt, dass die beiden Hälften der Verbindung nicht die gleiche relative Konfiguration besitzen. Da die Konfigurationen an den Kohlenstoffen C-23 und C-27 gleich sind, muss demnach C-22 die umgekehrte Konfiguration von C-26 aufweisen. Dadurch ist aber auch die relative Konfiguration dieses Kohlenstoffs bestimmt.

Summary. The relative configurations of rifamycin B and related rifamycins have been determined by X-ray analysis and in part by NMR spectroscopy. The absolute configuration has been derived from the configuration of a degradation product, the dextrorotatory α, α' -dimethyl pimelic acid.

J. LEITICH, W. OPPOLZER
und V. PRELOG

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Schweiz), 13. März 1964.

¹⁰ F. W. LICHTENTALER, Chem. Ber. 96, 2047 (1963). – M. NAKAJIMA, A. HASEGAWA und F. W. LICHTENTALER, Liebigs Ann. 669, 75 (1963).

¹¹ J. P. KUTNEY, Steroids 2, 225 (1963).

The Stereochemistry of Fusidic Acid

In a recent note¹ it was shown that fusidic acid, an antibiotic from a *Fusidium* strain², is best represented by formula 1. Arguments have been previously³ set forth for the configuration at positions 3, 4, 5, 10 and 16, as well as for the axial orientation of the hydroxyl group in ring C. We now report evidence showing that fusidic acid possesses the novel stereochemistry detailed in 2.

The known tetrahydro-lactone 3³ was oxidized with chromium(VI)-oxide to the diketolactone 4⁴ and the latter converted to 6 by reduction of the corresponding monoketal 5 with sodium borohydride. Bromination of 6 with phenyltrimethylammonium tribromide⁵ gave a 2-bromo derivative 7, readily transformed upon treatment with collidine into the Δ^1 -unsaturated compound 10. Under the influence of base, 10 was smoothly isomerized

to an epimer, probably the C_{20} -epimer 11, which was found to be in equilibrium with the saturated $1\alpha, 11\alpha$ -ether 12. In a second set of experiments, 6 was converted to the 2-hydroxymethylene derivative 8 and then,

¹ D. ARIGONI, W. VON DAEGNE, W. O. GODTFREDSSEN, A. MARQUET, and A. MELERA, Exper. 19, 521 (1963).

² W. O. GODTFREDSSEN, S. JAHNSEN, H. LORCK, K. ROHOLT, and L. TYBRING, Nature 193, 987 (1962).

³ W. O. GODTFREDSSEN and S. VANGEDAL, Tetrahedron 18, 1029 (1962).

⁴ Satisfactory analyses and IR spectra consistent with the given structures were obtained for all new compounds. The relevant physical data are collected in the Table.

⁵ A. MARQUET, M. DVOLAITZKY, H. B. KAGAN, L. MAMLOK, C. OUANNES, and J. JACQUES, Bull. Soc. chim. France 1961, 1822. – A. MARQUET and J. JACQUES, Bull. Soc. chim. France 1962, 90.