

Alle sauren Wasserphasen werden vereinigt, mit 3,4 ml 25-proz. NH_4OH unter Kühlung auf pH $\sim 8,7$ gestellt und 6mal mit 90 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Phasen werden 2mal mit je 30 ml Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und liefern 163 mg rohe Base, nach DC. reines Meloscin (1). Analoge Extraktion 3mal mit CH_2Cl_2 -Alkohol-(3:1) liefert 14 mg Basengemisch (Meloscin und polarere Verunreinigungen). – Alle Wasserphasen werden vereinigt (offenbar enthalten sie noch die freie Säure von Scandin), mit 3 N H_2SO_4 auf pH ~ 1 gestellt und 2 Std. unter N_2 rückfliessend gekocht. Danach wird wieder wie oben auf pH $\sim 8,7$ gestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert, wobei noch weitere 60 mg rohes Meloscin erhalten werden. Kristallisation aus Methanol bzw. Methanol-Äther liefert total 126 mg Kristalle vom Smp. $177\text{--}182^\circ$ sowie noch 36 mg Kristalle vom Smp. ca. $172\text{--}180^\circ$, alle nach DC. rein. Umkristallisation der besten Kristalle aus Methanol liefert 90 mg teils würfelförmige, teils oktaederartige farblose Kristalle vom Smp. $181\text{--}185^\circ$. Identisch mit authentischem Meloscin (1) nach Smp., DC. (3 Systeme), UV., IR. und MS.

Bei einem analogen Verseifungsversuch in abs. Methanol waren nach 10 Std. Rückflusssochen nur Spuren von Scandin umgewandelt. In Methanol mit 1% Wasser erfolgte die Umwandlung immer noch relativ langsam.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. BERNAUER, G. ENGLERT & W. VETTER, *Experientia* 21, 374 (1965).
- [2] M. HESSE, «Indol-Alkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin 1964, sowie Ergänzungswerk, 1968.
- [3] M. FISCHER & C. DJERASSI, *Chem. Ber.* 99, 750 (1966).
- [4] W. KLYNE, R. J. SWAN, B. W. BYCROFT & H. SCHMID, *Helv.* 49, 833 (1966).
- [5] W. KLYNE, R. J. SWAN, A. A. GORMAN, A. GUGGISBERG & H. SCHMID, *Helv.* 51, 1168 (1968).
- [6] W. E. OBERHÄNSLI, *Helv.* 52, 1905 (1969).

192. Kristallstruktur und absolute Konfiguration von (+)-Meloscin-Nb-methobromid¹⁾

von W. E. Oberhänsli

Abteilung für Physik und physikalische Chemie der F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., Basel

(14. VIII. 69)

Summary. The crystal structure of the N_b -methobromid of the alcaloid meloscin has been determined by three-dimensional X-ray crystallographic methods. The crystals belong to the orthorhombic space group $P2_12_12_1$ with four molecules per unit cell. The cell constants are $a = 10.01$, $b = 17.79$, $c = 11.43$ Å. The absolute configuration has been obtained by the use of anomalous dispersion effects.

Das Alkaloid Meloscin, $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, stammt aus der neukaledonischen Apocynaceae *Melodinus scandens* FORST. [1] [2] und gehört zu einer neuen Klasse (Melochinoline [2]) von Chinolin-Alkaloiden. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, genauere strukturelle Informationen über diese Molekel zu gewinnen und damit auch die von BERNAUER *et al.* [2] vorgeschlagene Struktur sicherzustellen. Weiter sollte die absolute Konfiguration der Molekel festgelegt werden.

Von den hergestellten Meloscin-Derivaten konnten zwei, das Methobromid und das Methojodid, kristallin erhalten werden. Beide Derivate zeigen die weiter unten

¹⁾ Das Alkaloid wurde mir freundlicherweise von Prof. K. BERNAUER und Dr. EK. WEISS zur Verfügung gestellt. Ich möchte diesen Herren bestens danken für wertvolle Hinweise und Diskussionen im Zusammenhang mit dieser Arbeit.

erwähnten Verwitterungserscheinungen. Zur RÖNTGEN-Strukturanalyse diente das Meloscin-methobromid.

Kristalldaten. – Meloscin-methobromid, $C_{20}H_{23}N_2OBr$ (M.G. = 387,3), kristallisiert aus Äthanol unter Einschluss von Lösungsmittel. Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 10,01$, $b = 17,79$, $c = 11,43$ Å, $U = 2035$ Å³. Die Zellkonstanten wurden aus mit dem Diffraktometer²⁾ bestimmten θ -Werten berechnet. Die gemessene Dichte der Kristalle beträgt 1,40 g/cm³. Unter Annahme von 4 Formeleinheiten $C_{20}H_{23}N_2OBr \cdot C_2H_5OH$ pro Elementarzelle folgt für die berechnete Dichte 1,42 g/cm³. Die Kristalle sind farblos durchsichtig und verlieren – wenn luftgetrocknet – Kristallalkohol. Dabei wird der Kristall undurchsichtig und das Kristallgefüge wird zerstört. Der lineare Absorptionskoeffizient der Verbindung beträgt für Mo $K\alpha$ -Strahlung 21,4 cm⁻¹.

Intensitätsmessungen. – Die Intensitätsmessungen erfolgten mit einem Computer-gesteuerten Vierkreisdiffraktometer²⁾ mit Mo $K\alpha$ -Strahlung. Der Kristall hatte Abmessungen von $0,35 \times 0,40 \times 0,42$ mm. Zur Messung musste der Kristall zusammen mit Kristallflüssigkeit in eine LINDEMANN-Kapillare eingeschlossen werden. Es trat jedoch auch unter diesen Bedingungen während des Messvorganges eine Zerstörung des Kristallgefüges mit einem damit verbundenen Intensitätsabfall ein. Ein während regelmässigen Intervallen gemessener Standardreflex zeigte vom Anfang der Messung bis zum Ende einen Intensitätsabfall von 28%. Die Intensitäten dieses Standardreflexes wurden zur Korrektur des Intensitätsabfalles der übrigen Reflexe verwendet.

Die Intensitäts-Messung erfolgte von $\theta = 0-15^\circ$ mittels Differenzfilter (ω -scan) und zur Verkürzung des Messvorganges von $\theta = 15-20^\circ$ mit normalen β -Filtern ($\omega - 2\theta$ -scan). Von 1118 gemessenen Reflexen wurden 783 als beobachtet angenommen und zur Strukturanalyse verwendet³⁾.

Strukturbestimmung und Chiralität. – Die *Strukturbestimmung* geschah mittels der Schweratom-Methode. Die mit der LORENTZ- und Polarisationskorrektur⁴⁾ versehenen Streuintensitäten wurden zur Berechnung einer PATTERSON-Funktion verwendet. Die Bromkoordinaten konnten aus den HARKER-Schnitten erhalten werden. Es zeigte sich, dass diese Koordinaten angenähert durch $[0, \frac{3}{4}, z]$ gegeben sind und die Bromatome in der Elementarzelle somit eine höhere Symmetrie als der Rest der Atome besitzen. Dieser Umstand liess auf Schwierigkeiten in der nachfolgenden Strukturanalyse schliessen.

Nach drei Runden Kleinste-Quadrate-Verfeinerung⁴⁾ der Bromkoordinaten ($R = 42,5\%$) wurde eine Elektronendichteberechnung mit den beobachteten Strukturfaktoren und entsprechenden Bromphasen durchgeführt. Eine Interpretation dieser Elektronendichte-Verteilung gelang vorerst nicht. Unter Zuhilfenahme von PATTERSON-Vektoren konnten schliesslich einige Leichtatomlagen erhalten und die Struktur nach einer Reihe von weiteren FOURIER- und Kleinste-Quadrate-Verfeinerungen bestimmt werden. Die Strukturbestimmung ergab die Lagen aller Atome (Wasserstoff

²⁾ HILGER & WATTS Vierkreisdiffraktometer Y 290/PDP-8.

³⁾ Reflexe, deren Netto-Intensität grösser als die zweifache Standardabweichung der Messung war, wurden als beobachtet angenommen.

⁴⁾ Die Berechnungen wurden am IBM 1130- und 360/40-Rechner durchgeführt. LP-Korrekturen, blockdiagonale Kleinste-Quadrate-Verfeinerung, Elektronendichteberechnungen sowie Bindungslängen und -winkel wurden mit Programmen von F. R. AHMED und Mitarbeitern (National Research Council, Ottawa, Canada) gerechnet. Die übrigen verwendeten Programme entstanden in Zusammenarbeit mit Dr. H. JAGGI (J. R. GEIGY AG, Basel).

Für die Kleinste-Quadrate-Verfeinerung wurde folgendes Gewichtsschema verwendet (F_0 beobachteter Strukturfaktor):

$$1/w = 1/(30,0 + |F_0| + 0,011 |F_0|^2 + 0,0002 |F_0|^3) |F_0|^{1/2}.$$

Die Parameter dieser Gleichung wurden so gewählt, dass Gruppen von n-Reflexen aus verschiedenen Bereichen von $\sin \theta/\lambda$ und $|F_0|$ möglichst gleiche Werte von $(\sum_n w |F_0|^2)/n$ ergaben.

ausgenommen) in der Meloscin-Molekel. Die Atomlagen des Kristallalkohols hingegen konnten nicht festgelegt werden. Das deutet darauf hin, dass der Alkohol im Kristallverband nicht geordnet vorliegt.

Die Kleinste-Quadrate-Verfeinerung⁴⁾ der Koordinaten und Temperaturfaktoren erfolgte in 9 Runden. Für die Bromatome wurden anisotrope, für die übrigen isotrope Temperaturfaktoren verwendet. Runden 1–6 verwendeten reelle Streufaktoren $[3]$ für Br^{-1} ($f = f_0 + \Delta f'$), während für Runden 7–9 die anomale Streuung ($f = f_0 + \Delta f' + i \Delta f''$) mitberücksichtigt wurde. Tabelle 1 zeigt den Verlauf dieser Verfeinerung.

Tabelle 1. *Verfeinerung der Atomparameter (24 Atome) und Bestimmung der absoluten Konfiguration*

Runde	Koordinaten	Brom-Streufaktoren	R-Wert (%)
1	$x_i y_i z_i$	reell	19,25
6	$x_i y_i z_i$	reell	14,82
7	$x_i y_i z_i$	anomal	14,61
8	$x_i y_i z_i$	anomal	14,56
9	$x_i y_i z_i$	anomal	14,54
7	$x_i y_i z_i$	anomal	15,21
8	$x_i y_i z_i$	anomal	15,20

Bestimmung der Chiralität. Brom zeigt mit $\text{MoK}\alpha$ -Strahlen eine ziemlich grosse anomale Streuung ($\Delta f' = -0,3$, $\Delta f'' = 2,6 - 2,3$) und ermöglicht somit die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Molekel. In der Raumgruppe $P2_12_12_1$ sind die beiden Antipodenpaare z.B. durch die Atomkoordinaten $x_i y_i z_i$ und durch $x_i y_i \bar{z}_i$ gegeben. Wird die Verfeinerung mit anomalen Streufaktoren für beide Koordinatensätze durchgeführt, so wird derjenige, welcher die richtige absolute Konfiguration beschreibt, den niedrigeren R-Wert ergeben. In Tabelle 1 sind dies die Koordinaten

Tabelle 2. *Koordinaten der Atome in Bruchteilen der Zellkanten und Temperaturfaktoren*
Durchschnittliche Standardabweichung der Koordinaten: 0,046 Å

Atom	x	y	z	B	Atom	x	y	z	B
N(a)	0,2042	0,6151	0,3324	4,7	C-13	0,1747	0,4975	0,4280	4,8
N(b)	0,4229	0,3405	0,3907	3,1	C-14	0,0932	0,4424	0,4978	5,4
C-2	0,3247	0,6074	0,2926	4,7	C-15	-0,0310	0,4699	0,5413	4,9
C-3	0,3985	0,5292	0,3399	6,2	C-16	-0,0655	0,5448	0,5172	5,2
C-4	0,4743	0,5498	0,4511	4,8	C-17	0,0087	0,5901	0,4567	4,9
C-5	0,5208	0,4653	0,4804	3,5	C-18	0,1241	0,5673	0,4100	4,0
C-6	0,6416	0,4433	0,4121	5,7	C-19	0,3954	0,4158	0,4543	3,1
C-7	0,6689	0,3671	0,3890	5,3	C-20	0,5440	0,4579	0,6260	7,7
C-8	0,5671	0,3098	0,4066	6,7	C-21	0,5833	0,5154	0,6886	5,2
C-10	0,4031	0,3589	0,2609	5,9	C-22	0,3202	0,2781	0,4186	7,2
C-11	0,2847	0,4107	0,2557	5,1	O	0,3904	0,6508	0,2464	5,3
C-12	0,3020	0,4644	0,3683	6,1	Br	0,0172	0,7620	0,2267	*)

*) Anisotroper Temperaturfaktor für das Bromatom:

$$T = \exp - (B_{11} h^2 + B_{22} k^2 + B_{33} l^2 + B_{23} k l + B_{13} h l + B_{12} h k) .$$

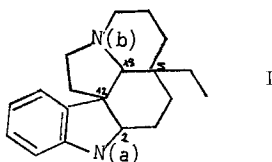
B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{23}	B_{13}	B_{12}
0,0180	0,0040	0,0073	-0,0013	-0,0040	-0,0034

$x_i y_i z_i$, welche denjenigen in Tabelle 2 entsprechen. Die Unterschiede in den R -Werten für beide Antipodenpaare sind nach HAMILTON [4] äusserst signifikant.

Die Atomkoordinaten besitzen relativ hohe Standardabweichungen (z. B. für C-Atome 0,036–0,060 Å), welche vor allem auf das nicht ideale Kristallmaterial und die Zersetzung desselben während des Messvorgangs zurückzuführen sind.

Diskussion. – Die Resultate dieser Untersuchung bestätigen die auf Grund von chemischen und spektroskopischen Arbeiten [2] vorgeschlagene Struktur. Die absolute Konfiguration der Molekel wurde bestimmt und ist durch die Koordinaten in Tabelle 2 und Figuren 1 und 2 gegeben. Die Gestalt der Molekel ist aus Figur 2 ersichtlich.

Das Meloscin besitzt ein neuartiges Alkaloidskelett. Im Gegensatz zur Klasse der Indol-Alkaloide liegt Ring B als sechsgliedriger Lactamring vor. Die grösste Ähnlichkeit zeigt das Meloscin zu den Indol-Alkaloiden vom Aspidospermin-Typ (Skelett I) [5].



Von zwei Verbindungen vom Aspidospermin-Typ, dem (–)-Aspidospermin-N(b)-methojodid [6] und dem N(a)-Acetyl-7-äthyl-5-desäthyl-aspidospermidin-N(b)-methojodid [7], sind die Kristallstrukturen bestimmt worden. In beiden Verbindungen wurden die relativen Konfigurationen der Atome C-2, C-5, C-12 und C-19 (I) identisch mit denjenigen der entsprechenden asymmetrischen Atome C-3, C-5, C-12

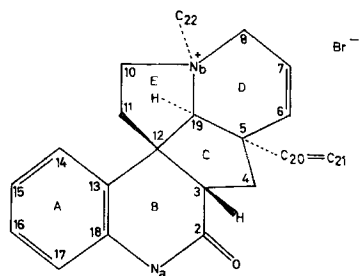
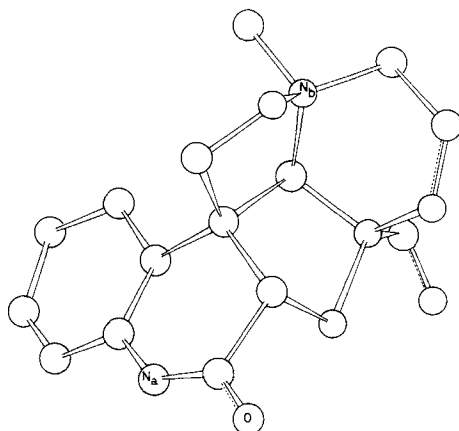


Fig. 1. Absolute Konfiguration und Numerierung der Atome.

und C-19 (Fig. 1) im Meloscin gefunden. Von dem Aspidospermidin-Derivat wurde zusätzlich die absolute Konfiguration bestimmt [7]. Meloscin zeigt hinsichtlich der vergleichbaren Zentren eine identische absolute Konfiguration. Im Meloscin sowie in den beiden Aspidospermin-Alkaloiden sind die Ringe *cis*-verknüpft (Fig. 2).

Die berechneten Bindungslängen und -winkel im Meloscin sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt. Der kürzeste Abstand vom Brom zu einem Teil des Meloscin-Skeletts liegt bei 3,43 Å (für Br[–] ... N(b)). Der kürzeste intermolekulare Abstand zwischen Meloscinmolekeln ist 3,29 Å (für C-14 ... O). Auf eine weitere Diskussion einzelner Bindungslängen und -winkel muss wegen der hohen Standardabweichungen derselben verzichtet werden.

Fig. 2. *Perspektivische Darstellung des (+)-Meloscin N(b)-methobromid-Skeletts.*Tabelle 3. *Bindungslängen (Å)*

Durchschnittliche geschätzte Standardabweichungen betragen 0,06 Å.

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
N(a)–C2	1,30	C5–C20	1,69	C12–C18	1,56
N(a)–C17	1,47	C6–C7	1,41	C12–C19	1,61
C2–O	1,14	C7–C8	1,46	C13–C14	1,50
C2–C3	1,67	N(b)–C8	1,55	C13–C18	1,36
C3–C4	1,52	N(b)–C10	1,53	C14–C15	1,43
C3–C12	1,54	N(b)–C19	1,55	C15–C16	1,40
C4–C5	1,61	N(b)–C22	1,55	C16–C17	1,30
C5–C6	1,49	C10–C11	1,50	C17–C18	1,34
C5–C19	1,56	C11–C12	1,61	C20–C21	1,31

Tabelle 4. *Bindungswinkel (Grad).*

Durchschnittliche geschätzte Standardabweichungen betragen 3,8°.

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C2–N(a)–C17	131	C6–C5–C20	113	N(b)–C10–C11	106	C13–C14–C15	116
N(a)–C2–O	129	C19–C5–C20	105	C10–C11–C12	104	C14–C15–C16	118
N(a)–C2–C3	113	C5–C6–C7	121	C3–C12–C11	110	C15–C16–C17	124
O–C2–C3	117	C6–C7–C8	121	C3–C12–C13	109	C16–C17–C18	121
C2–C3–C4	107	C7–C8–N(b)	113	C3–C12–C19	100	N(a)–C18–C13	115
C2–C3–C12	115	C8–N(b)–C10	108	C11–C12–C13	119	N(a)–C18–C17	123
C4–C3–C12	108	C8–N(b)–C19	114	C11–C12–C19	103	C13–C18–C17	123
C3–C4–C5	95	C8–N(b)–C22	110	C13–C12–C19	114	N(b)–C19–C5	116
C4–C5–C6	112	C10–N(b)–C19	104	C12–C13–C14	115	N(b)–C19–C12	106
C4–C5–C19	105	C10–N(b)–C22	106	C12–C13–C18	126	C5–C19–C12	106
C4–C5–C20	109	C19–N(b)–C22	114	C14–C13–C18	118	C5–C20–C21	121
C6–C5–C19	114						

Tabelle 5 gibt die Resultate der Berechnung bester Ebenen durch ausgesuchte Atomgruppen. Ring A ist erwartungsgemäss planar (Tabelle 5a). Die grösste Abweichung von der besten Ebene beträgt $\pm 0,02$ Å. Ring B kann, wie die Berechnungen

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. BERNAUER, G. ENGLERT & W. VETTER, *Experientia* **21**, 374 (1965); K. BERNAUER, Kurzvortrag am IUPAC Symposium «The Chemistry of Natural Products» in Stockholm am 28. 6. 66.
- [2] K. BERNAUER, G. ENGLERT, W. VETTER & Ek. WEISS, *Helv.* **52**, 1886 (1969).
- [3] «International Tables for X-Ray Crystallography», vol. III, The Kynoch Press, Birmingham, England 1962.
- [4] W. C. HAMILTON, *Acta cryst.* **18**, 502 (1965).
- [5] M. HESSE, «Indolalkaloide in Tabellen», Hauptwerk (1964) und Ergänzungswerk (1968), Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg.
- [6] J. F. D. MILLS & S. C. NYBURG, *Tetrahedron Letters* **11**, 1 (1959); *J. chem. Soc.* **1960**, 1458.
- [7] A. CAMERMAN, N. CAMERMAN & J. TROTTER, *Acta cryst.* **19**, 314 (1965); A. CAMERMAN, N. CAMERMAN, J. P. KUTNEY, E. PIERS & J. TROTTER, *Tetrahedron Letters* **11**, 637 (1965).
- [8] C. ALTONA, H. J. GEISE & C. ROMERS, *Tetrahedron* **24**, 13 (1968).
- [9] W. KLYNE & V. PRELOG, *Experientia* **16**, 521 (1960).

193. Revidierte Struktur von Verrucarín E. Eine Synthese des Antibioticums und verwandter β -Acetyl-Pyrrol-Derivate

Verrucarine und Roridine, 18. Mitteilung [1]

von P. Pfäffli und Ch. Tamm

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(14. VIII. 69)

Summary. The structure of Verrucarín E, an antibiotic isolated from *Myrothecium verrucaria*, has been corrected (cf. [4]) and shown to be that of 3-acetyl-4-hydroxymethyl-pyrrole (**2**) by comparison with a variety of β -acetylpyrrole-derivatives, whose NMR. chemical shifts and coupling constants are reported. Verrucarín E (**2**) has been synthesized in low yield from 3-acetylpyrrole (**12**). The following previously unknown β -acetylpyrrole-derivatives are described: 3-acetyl-5-methyl-pyrrole-2-carboxylic-acid (**11**), 4-acetyl-2-methyl-pyrrole (**13**), 3-acetyl-4-formyl-pyrrole (**7**), 3-acetyl-1-hydroxymethyl-pyrrole (**14**), 3-(3-hydroxypropionyl)-pyrrole (**15**), 3-(3-hydroxy-2-hydroxymethyl-propionyl)-pyrrole (**16**), and 3-(3-acetyl-pyrr-1-yl)-1-(pyrr-3-yl)-propan-1-one (**17**).

Dem Antibioticum Verrucarín E, einem Vertreter aus der Klasse der Verrucarine und Roridine [2], das 1962 HÄRRI *et al.* [3] aus der Schimmelpilzart *Myrothecium verrucaria* isoliert hatten, wurde 1966 von FETZ *et al.* [4] gestützt auf chemische Umsetzungen und einem Identitätsvergleich die Struktur des 4-Acetyl-2-hydroxymethyl-pyrrols (**1**) zugeschrieben.

Neuere Untersuchungen ergaben nun, dass Verrucarín E die Struktur des isomeren 3-Acetyl-4-hydroxymethyl-pyrrols (**2**) besitzt, dies auf Grund der nachfolgend angeführten Strukturverknüpfung, spektroskopischen Befunde und anderer Hinweise. Die Fehlerquelle bei der älteren Zuordnung hatte wohl darin gelegen, dass es sich bei den zum Vergleich herangezogenen Äthyl-methyl-pyrrol-Derivaten um oxydationsempfindliche Flüssigkeiten handelte, die sich in ihren Eigenschaften unglücklich wenig voneinander unterschieden und infolgedessen Identität vortäuschten.

Die neue Strukturzuordnung stützt sich auf folgende Befunde: