

direkten Verfahren zur Gewinnung hochkonzentrierter Säure vorwiegend *Anreicherungen* von ^{15}N in Erscheinung, die maximal etwa 6,3% des natürlichen Gehalts betragen, sich aber durch geeignete Massnahmen wahrscheinlich erheblich steigern liessen.

Herrn Direktor Dr. R. WENDLANDT, Hannover, von den NORDDEUTSCHEN CHEMISCHEN WERKEN danken wir vielmals für die Überlassung von Säureproben aus dem Werk Embsen und für bereitwilligst erteilte Auskünfte. Ebenso sind wir dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die Überlassung des CH_4 -Massenspektrometers zu vielem Dank verpflichtet.

ZUSAMMENFASSUNG

In einer Fabrik, in der nach dem «direkten Verfahren» hochkonzentrierte Salpetersäure gewonnen wird, finden Anreicherungen des ^{15}N -Gehaltes vom natürlichen Wert 0,365% bis auf 0,388%, d. h. um 6,3%, statt. Im Endprodukt, einer Säure mit 98,7% HNO_3 , tritt eine Abreicherung auf 0,358% auf, die auf die Entnahme von wässriger Säure mit erhöhtem ^{15}N -Gehalt im Laufe der Fabrikation zurückzuführen ist.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

2. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten

31. Mitteilung¹⁾

Über die Konstitution des Narbomycins

von V. Prelog, A. M. Gold, G. Talbot und A. Zamojski

(14. X. 61)

Vor einigen Jahren wurde in unserem Laboratorium aus dem Kulturfiltrat eines Streptomyceten-Stammes das farblose, basische Antibioticum Narbomycin, $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{N}$, isoliert²⁾. Auf Grund von Analysen folgt, dass das Narbomycin 2 N-Methyle und mindestens 6 C-Methyle enthält. Aus den UV.- und IR.-Absorptionsspektren wurde auf die Anwesenheit eines α, β -ungesättigten Carbonyls geschlossen. Die Doppelbindung des konjugierten Systems lässt sich leicht durch Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat in Alkohol absättigen unter Entstehung von kristallinem Dihydronarbomycin, $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{O}_7\text{N}$, dessen UV.-Absorptionsspektrum keine starke Bande mehr aufweist. Durch Hydrierung von Narbomycin und Dihydronarbomycin mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig entsteht ein amorphes Tetrahydronarbomycin, $\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{O}_7\text{N}$.

Bei der Hydrolyse des Narbomycins und seiner Hydrierungsprodukte mit Salzsäure wird das Hydrochlorid des Desosamins (I^3) Formelübersicht A) erhalten, eines

¹⁾ 30. Mitt.: Helv. 44, 1981 (1961).

²⁾ R. CORBAZ, L. ETTLINGER, E. GÄUMANN, W. KELLER, F. KRADOLFER, E. KYBURZ, L. NEIPP, V. PRELOG, P. REUSSER & H. ZÄHNER, Helv. 38, 935 (1955).

³⁾ Zur Konstitution des Desosamins (Picrocins) vgl. R. K. CLARK, Antibiotics & Chemotherapy 3, 663 (1953); H. BROCKMANN, H.-B. KÖNIG & R. OSTER, Chem. Ber. 87, 856 (1954); E. H. FLYNN, M. V. SIGAL, P. F. WILEY & K. GERZON, J. Amer. chem. Soc. 76, 3121 (1954).

Dimethylamino-zuckers $C_8H_{17}O_3N$, der in zahlreichen Antibiotica gefunden werden konnte. Von diesen sind diejenigen, deren Konstitution aufgeklärt wurde, die Erythromycine⁴⁾, das Pikromycin⁵⁾, das Methymycin⁶⁾, das Neomethymycin⁷⁾ und das Oleandomycin⁸⁾, als vielgliedrige Lactone, Makrolide⁹⁾, erkannt worden. Diese Tatsache sowie das Vorliegen einer Carbonyl-Bande bei ungefähr 1740 cm^{-1} im Narbomycin und in vielen seiner Derivate weisen darauf hin, dass das Narbomycin ebenfalls ein Makrolid ist. Der definitive chemische Beweis dafür konnte erst in der vorliegenden Untersuchung erbracht werden.

Trotz vielen Versuchen ist es nicht gelungen, das Aglykon des Narbomycins zu fassen. Schon unter relativ milden Bedingungen finden neben der Hydrolyse Reaktionen statt, die zu amorphen Zersetzungsprodukten führen. Mit starken Mineralsäuren wird aus Narbomycin und vielen seiner Derivate auffallend leicht etwa 1 Mol. Kohlendioxid abgespalten.

Die erwähnten Resultate geben Auskunft über die Funktion von 6 Sauerstoffatomen im Narbomycin; die Funktion des siebten Sauerstoffs liess sich durch eine genauere Aufnahme und Interpretation von IR.-Absorptionsspektren des Narbomycins und seiner Hydrierungsprodukte aufklären. Das 6μ -Gebiet in den Spektren, die in der 1. Mitteilung dieser Reihe²⁾ veröffentlicht worden sind, war nicht genügend aufgelöst.

Das 6μ -Gebiet der neu in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommenen IR.-Absorptionsspektren ist in nachstehender Figur wiedergegeben. Das Narbomycin zeigt in diesem Gebiet 5 Banden, statt 3 wie früher gefunden. Die Bande bei 1746 cm^{-1} teilen wir wieder dem Lactoncarbonyl, diejenigen bei 1696 , 1672 und 1633 cm^{-1} dem α,β -ungesättigten Carbonyl zu. Die Bande bei 1709 cm^{-1} entspricht offenbar einem nichtkonjugierten Carbonyl, welches sich bisher dem Nachweis entzogen hatte. Dies wird durch das IR.-Absorptionsspektrum des Dihydronarbomycins bestätigt, in dem neben der Lactoncarbonyl-Bande bei 1737 cm^{-1} nur noch eine weitere Bande bei 1708 cm^{-1} vorliegt, deren Fläche jedoch auf 2 Carbonylgruppen hinweist. Im Spektrum des Tetrahydronarbomycins ist die entsprechende Bande bei 1708 cm^{-1} nur halb so gross, woraus man schliessen kann, dass eines der beiden Carbonyle im Dihydronarbomycin bei der Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig reduziert wurde.

2 von den 7 Sauerstoffatomen im Narbomycin befinden sich im Desosamin-Teil, 1 glykosidischer Sauerstoff verbindet den Desosamin- mit dem Aglykon-Teil. In

4) P. F. WILEY, K. GERZON, E. H. FLYNN, M. V. SIGAL, JR., O. WEAVER, U. C. QUARCK, R. R. CHAUVETTE & R. MONAHAN, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 6062 (1957); P. F. WILEY, M. V. SIGAL, JR., O. WEAVER, R. MONAHAN & K. GERZON, *ibid.*, S. 6070; P. F. WILEY, R. GALE, C. W. PETTINGA & K. GERZON, *ibid.*, S. 6074, und frühere Mitteilungen dieser Autoren.

5) R. ANLIKER & K. GUBLER, *Helv.* **40**, 119, 1768 (1957); H. BROCKMANN & R. OSTER, *Chem. Ber.* **90**, 605 (1957).

6) C. DJERASSI, A. BOWERS & H. N. KHASTGIR, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1729 (1956); C. DJERASSI, A. BOWERS, R. HODGES & B. RINIKER, *ibid.*, S. 1733; C. DJERASSI & J. A. ZDERIC, *ibid.*, S. 2907, 6390.

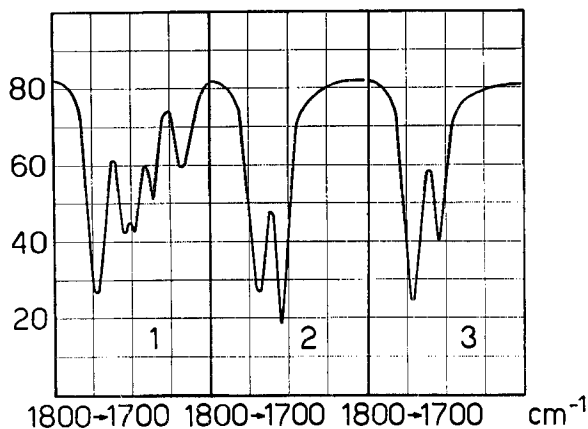
7) C. DJERASSI & O. HALPERN, *Tetrahedron* **3**, 255 (1958); C. DJERASSI, O. HALPERN, D. I. WILKINSON & E. J. EISENBRAUN, *ibid.* **4**, 369 (1958).

8) F. A. HOCHSTEIN, H. ELS, W. D. CELMER, B. L. SHAPIRO & R. B. WOODWARD, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 3225 (1960).

9) Zur Definition der Makrolide vgl. R. B. WOODWARD, *Angew. Chem.* **69**, 50 (1957).

diesem letzteren liegen 4 weitere Sauerstoffatome in der Lactongruppe, im α,β -ungesättigten Carbonyl und in einem nichtkonjugierten Carbonyl vor.

Über das Kohlenstoffgerüst des Aglykon-Teils gab die Oxydation von Narbomycin mit Kaliumpermanganat in Aceton eine wichtige Auskunft. Man erhielt dabei, wie bereits in einer früheren Mitteilung¹⁰⁾ berichtet worden ist, das Lacton der β -Hydroxy- α,α',γ -trimethylpinelinsäure (II), dessen Konstitution durch Abbau zu *meso*- α,α' -Dimethylglutarsäure und Brenztraubensäure eindeutig bewiesen werden konnte. Im Aglykon des Narbomycins liegt demnach die 10 Kohlenstoffatome umfassende Teilstruktur a (Formelübersicht B) vor. Die gleiche Lactoncarbonsäure II wurde auch durch Oxydation von Pikromycin¹⁰⁾, Methomycin⁶⁾ und Neomethomycin⁷⁾ erhalten und spielte bei der Konstitutionsaufklärung dieser drei Antibiotica eine entscheidende Rolle.



IR.-Absorptionsspektren: 1. Narbomycin; 2. Dihydronarbomycin; 3. Tetrahydronarbomycin
2,0 mg Substanz in 35 μ l CCl_4 , $d = 0,1$ mm. Vgl. Fig. 1 in ²⁾.

In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über weitere Untersuchungen, welche schliesslich zur vollständigen Aufklärung der Konstitution von Narbomycin führten, für welches die Formel III abgeleitet wurde.

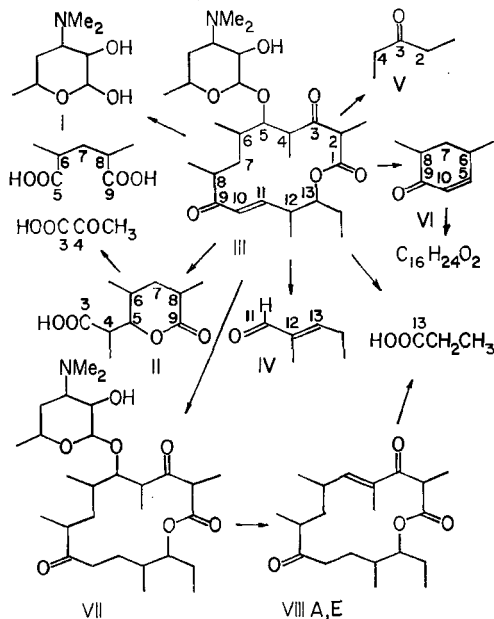
Zuerst sei erwähnt, dass weder das Narbomycin noch seine Hydrierungsprodukte durch Perjodsäure in Essigsäure oxydiert werden, wie gewisse andere Makrolide.

Die papierchromatographische Untersuchung der durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxid nach KUHN-ROTH erhaltenen flüchtigen Säuren zeigte die Anwesenheit von Propionsäure an, was auf das Vorliegen einer C-Äthyl-Gruppe hinweist. Eine C-Äthyl-Gruppe liess sich eindeutig durch Abbau mit Ozon nachweisen. Unter den Produkten des Abbaus liess sich das 2-Methylpenten-(2)-al-(1) (IV) als 2,4-Dinitrophenylhydrazon fassen und durch Vergleich mit einem authentischen Präparat eindeutig identifizieren. Der isolierte α,β -ungesättigte Aldehyd ist offenbar aus dem entsprechenden β -Hydroxyaldehyd-Derivat entstanden, welches das primäre Produkt der Ozonidspaltung darstellt. Die einzige Doppelbindung des Narbomycins liegt in Konjugation mit einem der beiden Carbonyle und ist auf Grund des UV.-

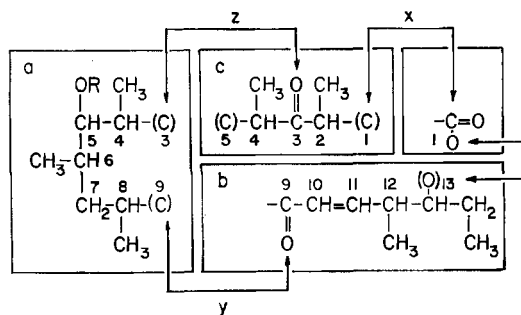
¹⁰⁾ R. ANLIKER, D. DVORNIK, K. GUBLER, H. HEUSSER & V. PRELOG, *Helv.* 39, 1785 (1956).

Absorptionsspektrums nur zweimal substituiert¹¹⁾. Man kann also aus dem Ergebnis des Abbaus mit Ozon schliessen, dass im Narbomycin die 8 Kohlenstoffe und 2 Sauerstoffe umfassende Teilstruktur b (s. Formelübersicht B) vorliegt.

Formelübersicht A



Formelübersicht B



Durch Erwärmung mit 30-proz. Kalilauge zerfällt das Narbomycin in mehrere Spaltungsstücke. In verhältnismässig guter Ausbeute wurde unter diesen als 2,4-Dinitrophenylhydrazon das Diäthylketon (V) gefasst. Der mutmassliche Ursprung eines als Öl isolierten zweiten Ketons, $C_{16}H_{24}O_2$, wird später (S. 10) besprochen.

Die leichte Bildung des Diäthylketons bei der Spaltung mit Lauge weist unter Berücksichtigung des bisher erwähnten Tatsachenmaterials auf das Vorliegen der Teilstruktur c (Formelübersicht B) im Aglykon-Teil des Narbomycins hin. Die Carbonylgruppe in dieser Teilstruktur kann nicht mit derjenigen der Teilstruktur b

¹¹⁾ R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. 63, 1123 (1941); 64, 72, 76 (1942).

identisch sein. Um die leichte Fragmentierung durch Kalilauge zu erklären, muss man weiter annehmen, dass die beiden eingeklammerten Kohlenstoffe darin mit Sauerstoff-Funktionen besetzt sind.

Im Gegensatz zu Narbomycin gibt das Dihydronarbomycin durch saure Hydrolyse unter milden Bedingungen neben Desosamin eine Reihe von kristallinen zuckerfreien Produkten von der Zusammensetzung $C_{20}H_{32}O_4$, welche durch Chromatographie an Aluminiumoxid getrennt werden konnten. Da das Dihydroaglykon die Zusammensetzung $C_{20}H_{34}O_5$ besitzen sollte, handelt es sich um Anhydro-dihydroaglykone.

Das Anhydro-dihydroaglykon A weist im UV. eine Absorptionsbande bei $246\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 3,84$) auf, die offenbar einem α, β -ungesättigten Carbonyl entspricht. Im IR.-Absorptionsspektrum in Tetrachlorkohlenstoff findet man keine einer Hydroxylgruppe entsprechende Bande im 3μ -Gebiet. Im 6μ -Gebiet des in KBr aufgenommenen Spektrums liegen zwei dem α, β -ungesättigten Carbonyl-System entsprechende Banden bei 1678 und 1604 cm^{-1} vor. Daneben findet man eine Bande bei 1705 cm^{-1} , die einem gesättigten Carbonyl entspricht, sowie eine Lactoncarbonyl-Bande bei 1735 cm^{-1} . Durch die Absorptionsspektren sind also die Funktionen aller 4 Sauerstoffe im Anhydro-dihydroaglykon A bestimmt. Wie auf Grund ihrer Entstehung zu erwarten ist, weist die Verbindung 5 oder mehr nach KUHN-ROTH bestimmbare C-Methyle auf, von welchen wenigstens eines als C-Äthyl vorliegen muss, da unter den flüchtigen Säuren nach der Oxydation mit Chrom(VI)-oxid die Propionsäure nachgewiesen werden konnte.

Ähnlich dem Anhydro-dihydroaglykon A ist ein Isomeres E, welches ebenfalls im UV. eine starke Absorptionsbande bei $245\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon\ 3,75$) und im IR. Banden bei 1726 , 1710 , 1696 und 1631 cm^{-1} aufweist. Wir nehmen an, dass es sich um Stereoisomere handelt.

Die einfachste Erklärung für die Entstehung der Anhydro-dihydroaglykone unter Bildung eines α, β -ungesättigten Carbonyls ist, dass der Desosaminyl-Rest in β -Stellung zu einem der beiden Ketoncarbonyle sitzt. Diese Annahme wird durch das Verhalten des Dihydronarbomycins bei der Behandlung mit Basen, z. B. verd. Natriumäthoxid, bestätigt. Bei Zimmertemperatur entsteht dabei in guter Ausbeute das Anhydro-dihydroaglykon E. Das amorphe basische Reaktionsprodukt der Reduktion von Dihydronarbomycin mit Natriumborhydrid, welches keine Ketoncarbonyle im IR. aufweist, ist dagegen gegenüber Natriumäthoxid beständig.

Da sich das Anhydro-dihydroaglykon E sehr leicht aus dem Isomeren A durch Einwirkung von Natriumäthoxid bei Zimmertemperatur erhalten lässt, kann man nicht sagen, ob es sich um ein primäres oder sekundäres Produkt der basischen Eliminierung handelt.

Die leichte Eliminierung durch Säuren und Basen unter Entstehung einer α, β -ungesättigten Ketogruppe spricht dafür, dass der Zucker-Rest nicht an der Teilstruktur b hängt, da der einfach gebundene Sauerstoff in dieser letzteren nicht in β -, sondern in δ -Stellung zum Carbonyl steht. Man muss also annehmen, dass der glykosidische Sauerstoff des Zucker-Restes mit dem Sauerstoff der Teilstruktur a identisch ist. Der einfach gebundene Sauerstoff in der Teilstruktur b gehört demnach der Lactongruppe an.

Zur Aufklärung der Konstitution der beiden Anhydro-dihydroaglykone waren weitere Versuche notwendig, für welche wir das mit guter Ausbeute erhältliche, schön kristallisierende Isomere E als Ausgangsmaterial verwendeten.

Es war zuerst notwendig, sich mit dem Absorptionsmaximum bei 245 $m\mu$ zu beschäftigen, welches auf eine tetrasubstituierte Doppelbindung in der α,β -ungesättigten Ketogruppe hinwies¹¹). Eine solche Doppelbindung liess sich aber in den Teilstrukturen a, b und c nicht lokalisieren. Wir haben deshalb das Anhydro-dihydroaglykon E einem Abbau mit Ozon unterworfen. Als leicht flüchtiges Produkt konnte dabei der Acetaldehyd erfasst werden. Die Säuren, welche beim Abbau entstehen, wurden an einer Cellulosepulver-Säule chromatographisch getrennt, wobei hauptsächlich eine Mono- und eine Dicarbonsäure gefasst werden konnten. Der Dimethylester der letzteren besass die Zusammensetzung $C_{20}H_{34}O_7$, woraus für die Dicarbonsäure selbst die Formel $C_{18}H_{30}O_7$ folgt. Die Entstehung einer solchen Dicarbonsäure beim Abbau mit Ozon spricht dafür, dass die Doppelbindung in der α,β -ungesättigten Ketogruppe am β -Kohlenstoff ein Wasserstoffatom trägt. Da die Anwesenheit eines solchen Wasserstoffs auch aus dem NMR.-Spektrum folgt (s. später) gibt es keinen Zweifel, dass das ungewöhnlich langwellige Absorptionsmaximum im UV. auf intramolekulare Wechselwirkungen des α,β -ungesättigten Carbonyls mit anderen Gruppen zurückgeführt werden muss¹²).

Durch Reduktion des Anhydro-dihydroaglykons E mit Natriumborhydrid entsteht eine kristalline Verbindung $C_{20}H_{36}O_4$, die durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxid das Ausgangsprodukt zurückliefert. Es handelt sich offenbar um ein ungesättigtes Dihydroxylacton, welches durch Reduktion der beiden Ketoncarbonyle des Anhydro-dihydroaglykons entstanden ist.

Die alkalische Verseifung des Dihydroxylactons ergibt eine ölige Trihydroxycarbonsäure, $C_{20}H_{38}O_5$, pK_{MCS}^* 7,02. Dadurch ist das Vorliegen einer Lactongruppe im Narbomycin eindeutig auf chemischem Wege bewiesen. Das Misslingen der Versuche, aus Narbomycin, Dihydronarbomycin sowie aus den Anhydro-dihydroaglykonen A und E durch Verseifung die entsprechenden Hydroxycarbonsäuren herzustellen, sowie die leichte Abspaltung von 1 Mol. Kohlendioxid beim Erwärmen dieser Verbindungen mit starken Mineralsäuren führt zur Schlussfolgerung, dass es sich um β -Ketolactone handelt, welche durch Hydrolyse eine leicht decarboxylierbare β -Ketocarbonsäure bilden. Dies konnte durch spätere Versuche bestätigt werden.

Zur Festlegung der Lage der Doppelbindung im Anhydro-dihydroaglykon E wurde die Trihydroxycarbonsäure $C_{20}H_{38}O_5$ ozonisiert und das Ozonid anschliessend mit Natriumborhydrid gespalten¹³). Es entsteht dabei ein öliges gesättigtes aliphatisches Triol, $C_{14}H_{30}O_3$, wodurch die Lage der Doppelbindung im Kohlenstoffgerüst bestimmt wurde. Das Triol $C_{14}H_{30}O_3$ gab durch Oxydation mit Kalium-

¹²) Ein analoges chromophores System in einem 14gliedrigen Ring liegt im Anhydro-oleandomycin vor, welches ein λ_{max} 235 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4,0) aufweist⁹). Das gleiche Absorptionsmaximum besitzt auch das ölige Produkt der Reaktion von Tetrahydronarbomycin mit Natriumäthoxid (s. S. 14). Wir nehmen deshalb an, dass die bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums bei den Anhydro-dihydroaglykonen A und E auf die transannulare Wechselwirkung zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff am C-9 und der α,β -ungesättigten Ketogruppe zurückzuführen ist, welche den ersten erregten Zustand des Chromophors stabilisiert.

¹³) J. A. SOUSA & A. L. BLUM, J. org. Chemistry 25, 108 (1960).

permanganat ein Säuregemisch, in dem papierchromatographisch α -Methylbernsteinsäure, α -Methylglutarsäure und *meso*- α,α' -Dimethylglutarsäure nachgewiesen werden konnten.

Die erwähnten Reaktionen erlauben für das Anhydro-dihydroaglykon E die Formel VIII abzuleiten, woraus für das Dihydronarbornomycin die Konstitution VII und für das Narbornomycin die Konstitution III folgt. Die Überlegungen, welche dafür notwendig sind, seien kurz zusammengefasst (s. Formelübersicht B). Um zu einem β -Ketolacton zu gelangen, muss man einen der beiden Endkohlenstoffe der Teilstruktur c mit dem Kohlenstoff der Lactongruppe gleichstellen (Verknüpfungsstelle x). Die Teilstruktur a kann mit der Teilstruktur b nur einen Endkohlenstoff gemeinsam haben. Wegen der Lage der Doppelbindung zwischen C-4 und C-5 im Anhydro-dihydroaglykon, welche aus dem Ergebnis der Ozonisierung hervorgeht, kann es sich nur um C-9 handeln (Verknüpfungsstelle y). Um nun ein Gerüst mit 20 Kohlenstoffatomen zu erhalten, müssen an der Verknüpfungsstelle z der Teilstrukturen a und c 4 Kohlenstoffatome identisch sein. Die Sauerstoffatome des Narbornomycins kommen dadurch in eine Lage, die mit allen Reaktionen im besten Einklang stehen. Die bisher besprochenen Reaktionen des Anhydro-dihydroaglykons E sind auf Grund der Formel VIII durch die Formeln IX–XII (Formelübersicht C) dargestellt. Die Formel VIII erlaubt darüber hinaus, die Ergebnisse der Reaktion von Anhydro-dihydroaglykon E beim Erhitzen mit konzentrierter Kalilauge zufriedenstellend zu interpretieren. Diese Ergebnisse stellen andererseits eine weitere wichtige Stütze für die vorgeschlagene Konstitution dar.

Das Anhydro-dihydroaglykon E gibt beim Erhitzen mit konz. Kalilauge ebenso wie das Narbornomycin Diäthylketon (V). Daneben konnte neben anderen nicht aufgeklärten Produkten ein gesättigtes Keton $C_{14}H_{24}O_2$ isoliert werden, das ein kristallines Monoxim $C_{14}H_{25}O_2N$ lieferte.

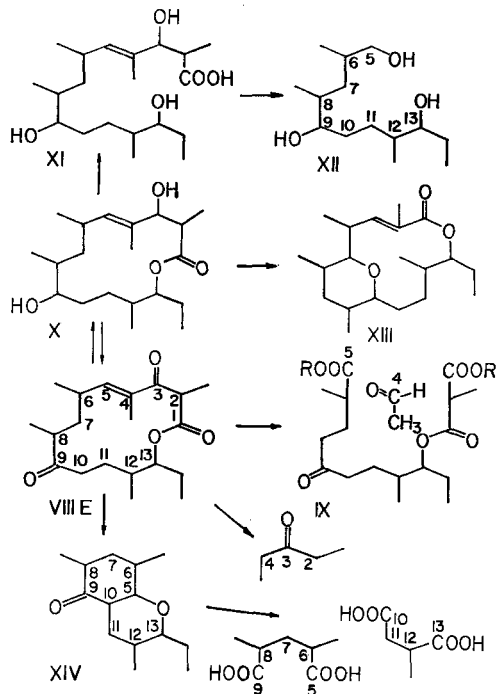
Das Keton weist wenigstens 4 nach KUHN-ROTH bestimmbare C-Methyle, davon wenigstens ein C-Äthyl auf. Im 6μ -Gebiet des IR.-Absorptionsspektrums findet man eine Bande bei 1708 cm^{-1} . Im Säuregemisch, welches durch Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht, wurden papierchromatographisch Propionsäure, α -Methylbernsteinsäure und *meso*- α,α' -Dimethylglutarsäure nachgewiesen. Auf Grund dieser Ergebnisse und der Formel VIII für das Anhydro-dihydroaglykon E lässt sich für das Keton $C_{14}H_{24}O_2$ die Konstitution XIV ableiten.

Um die Entstehung des Ketons $C_{14}H_{24}O_2$ zu erklären, kann man annehmen, dass durch die Einwirkung von Lauge auf VIII die Lactongruppe verseift und die 4,5-Doppelbindung gespalten wird, wodurch ein C_{14} - β -Hydroxy- δ -keto-aldehyd entsteht. Daraus bildet sich zuerst durch eine Aldolkondensation und Wasserabspaltung ein Cyclohexanon-Derivat, welches schliesslich durch intramolekulare Anlagerung des Hydroxyls an die α,β -ungesättigte Ketogruppe das Perhydrochroman-Derivat XIV liefert. In den Spaltungsprodukten von Anhydro-dihydroaglykon E – Kohlendioxid, Diäthylketon, *meso*- α,α' -Dimethylglutarsäure, α -Methylbernsteinsäure und Propionsäure – sind alle 20 Kohlenstoffe des Aglykon-Anteils von Narbornomycin in Form einfacher wohldefinierter Verbindungen erfasst.

Die Aufklärung der Spaltung von Anhydro-dihydroaglykon E (und somit auch von Dihydronarbornomycin) mit Lauge erlaubt auch die wahrscheinlich analog verlaufende Spaltung des Narbornomycins zu interpretieren, welche neben dem Diäthyl-

keton ein Keton $C_{16}H_{24}O_2$ lieferte. Im Narbomycin wird vermutlich durch Lauge nicht nur die 4,5-, sondern auch die 10,11-Bindung gespalten, wodurch ein C_8 - δ -Ketoaldehyd entsteht. Dieser gibt durch Aldolkondensation und Wasserabspaltung das 4,6-Dimethylcyclohexen-(2)-on $C_8H_{12}O$ (VI), welches unter Einwirkung von

Formelübersicht C



Lauge dimerisiert. Solche Dimerisierungen wurden bei Cyclohexenonen mehrmals beobachtet; die Konstitution aller Dimerisierungsprodukte wurde jedoch nicht vollständig aufgeklärt¹⁴).

Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, dass das durch alkalische Spaltung von Methymycin entstehende 2,4,6-Trimethylcyclohexen-(2)-on-(1)⁶) nicht leicht zu dimerisieren scheint.

Bei einem Versuch, aus dem ungesättigten Dihydroxylacton $C_{20}H_{36}O_4$ (X), das durch Reduktion von Anhydro-dihydroaglykon E (VIII) mit Natriumborhydrid entsteht, mit Kaliumbisulfat Wasser abzuspalten, erhielten wir eine ölige neutrale Verbindung $C_{20}H_{34}O_3$, welche im IR.-Absorptionsspektrum keine Hydroxyl-Bande aufweist. Im UV. liegt eine Bande mit λ_{max} 223 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,44$) vor, die wir einer α, β -ungesättigten Lactongruppe zuschreiben¹⁵). Die Verbindung nimmt bei der Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat in Alkohol 1 Mol. Wasserstoff auf, wobei die Absorption im UV. verschwindet.

¹⁴) Vgl. L. RUZICKA, *Helv.* 3, 781 (1920); G. BÜCHI, J. H. HANSEN, D. KNUTSON & E. KOLLER, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5517 (1958).

¹⁵) H. E. UNGNADE & I. ORTEGA, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 1564 (1951), geben für α, β -ungesättigte Ester λ_{max} 210–225 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3,35–4,14) an.

Auf Grund dieser Ergebnisse schreiben wir der Verbindung $C_{20}H_{34}O_3$ die Konstitution XIII zu. Wir nehmen an, dass sich durch Einwirkung von Kaliumhydrogensulfat auf die Verbindung X zuerst an den Kohlenstoffatomen 3, 4 und 5 ein Allylcarbonium-Ion bildet, das sich durch transanuläre Reaktion mit dem Hydroxyl am C-9 unter Entstehung eines Tetrahydropyran-Ringes stabilisiert. Die Doppelbindung wandert dann in α, β -Stellung (C-2, C-3) zum Lactoncarbonyl. Es ist möglich, dass diese Wanderung nicht quantitativ verläuft und dass das ölige Produkt ein Gemisch von Verbindungen mit Doppelbindung in α, β - und β, γ -Stellung darstellt.

Gewisse wichtige konstitutionelle Merkmale der Anhydro-dihydroaglykone A und E lassen sich sehr gut in den NMR.-Spektren erkennen¹⁶). Von den 32 Protonen in diesen Verbindungen erzeugen 3 gut separierte Liniengruppen bei niedrigem Magnetfeld. Ein Doublett ($J = 10$), das sich im Spektrum von A bei 5,52 ppm und von E bei 5,24 ppm befindet, ist offenbar dem Doppelbindungsproton am C-5 zuzuordnen. Die NMR.-Spektren liefern hier eine willkommene Bestätigung der auf Grund des Abbaus mit Ozon gezogenen Schlussfolgerung, dass die Doppelbindung in der α, β -ungesättigten Ketogruppe ein Wasserstoffatom trägt, obwohl das UV.-Absorptionsmaximum bei 245 $m\mu$ auf eine vierfache Substitution der Doppelbindung hinweist. Das Multiplett 4,73 ppm bei A und 5,00 ppm bei E ist seiner Lage nach dem Proton am C-13 zuzuordnen. Das Quadruplett ($J = 7$), welches sich im Spektrum von A bei 3,79 ppm und in demjenigen von E bei 3,84 ppm befindet, muss offenbar dem Proton am C-2 zugeschrieben werden, das von zwei Carbonylen und einem Methyl umgeben ist. Der spektroskopische Nachweis dieses Protons ist deshalb wertvoll, weil es nicht gelungen ist, es auf chemischem Wege (z. B. durch eine Eisen-(III)-chlorid-Reaktion) nachzuweisen. Von weiteren Protonen, die im NMR.-Spektrum gut erkennbar sind, seien noch diejenigen des Methyls am C-4 der Doppelbindung, welche ein Singlett bei 2,07 bzw. 2,02 ppm erzeugen, erwähnt. Alle anderen, den Methyl-, Methylen- und Methin-Protonen entsprechenden Signale sind erwartungsgemäss durch Spin-spin-Wechselwirkungen gespalten und befinden sich in dem zwischen 2,3 und 0,8 ppm liegenden Signalhaufen, aus dem drei Doublette, entsprechend insgesamt 12 Methyl-Protonen, herausragen. Von den 6-Methylgruppen sind demnach 5 im NMR.-Spektrum klar erkennbar.

Die Ähnlichkeit der UV.-Absorptionsspektren und die kleinen, aber signifikanten Unterschiede in den IR.- und NMR.-Spektren weisen – wie schon erwähnt – darauf hin, dass es sich bei den Anhydro-dihydroaglykonen A und E um Stereomere handelt. Die Rotationsdispersionskurven der beiden Isomeren zeigen positive COTTON-Effekte (in Dioxan), von welchen derjenige des Isomeren A die Amplitude 6000° und derjenige des Isomeren E die Amplitude 17500° besitzt. Die rohen Hydrierungsprodukte der beiden Isomeren zeigen negative COTTON-Effekte (in Alkohol) mit den Amplituden 9500° bzw. 15300° . Die bekannten Schwierigkeiten bei der Interpretation der Eigenschaften polysubstituierter vielgliedriger Ringverbindungen, deren genauer räumlicher Bau unbekannt ist, erlauben keine eindeutige Entscheidung, um

¹⁶) Vergleichswerte für chemische Verschiebungen und Spin-spin-Wechselwirkungen findet man in L. M. JACKMAN, *Applications of Nuclear Magnetic Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, London 1959. Chemische Verschiebungen sind in $\delta = 10 - \tau$ ppm, Spin-spin-Wechselwirkungen J in cps angegeben.

welche Art der Stereoisomerie es sich handelt. Es kommen hauptsächlich die *cis-trans*-Isomerie an der 4,5-Doppelbindung und die Epimerie am C-6 in Frage.

Zwei weitere bei der sauren Hydrolyse von Dihydronarbomycin isolierte kristalline Anhydro-dihydroaglykone, $C_{20}H_{32}O_4$, B und D, unterscheiden sich von ihren Isomeren A und E in charakteristischer Weise durch das Fehlen der Absorptionsbanden im UV. und IR., welche der α,β -ungesättigten Ketogruppe entsprechen. Das Isomere B weist im 6μ -Gebiet des IR.-Absorptionsspektrums (in KBr) Banden bei 1738(s), 1709(s) und 1686(m) cm^{-1} und das Isomere D Banden bei 1735(s) und 1694(s) auf. In beiden Spektren (in CCl_4) fehlen Hydroxyl-Banden im 3μ -Gebiet. In den NMR.-Spektren fehlen die Signale, welche den Doppelbindungsprotonen zugeordnet werden könnten. In beiden Spektren findet man dagegen ein neues, einem Proton entsprechendes Multiplett bei ungefähr 3,5 ppm, das wir einem O–C–H-Proton, und ein drei Protonen entsprechendes Singlett bei 1,52 bzw. 1,61, das wir einer (–O–C=C–)CH₃-Gruppe zuordnen. Alle diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass diese Anhydro-dihydroaglykone Dihydropyran-Derivate darstellen. Solche können leicht aus Dihydronarbomycin durch transanulare Cyclisierung unter Substitution des Zucker-Restes entstehen. Da das Anhydro-dihydroaglykon A durch Salzsäure unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht verändert wird, ist eine Entstehung durch Anlagerung des Carbonyl-Sauerstoffs am C-9 in β -Stellung der primär gebildeten α,β -ungesättigten Ketogruppe wenig wahrscheinlich.

Aus den Produkten der sauren Hydrolyse von Dihydronarbomycin unter milden Bedingungen konnte schliesslich in schlechter Ausbeute noch eine kristalline Verbindung $C_{20}H_{34}O_5$ isoliert werden, von der wir auf Grund folgender Befunde annehmen, dass es sich um das Dihydroaglykon oder sein (C-5)-Epimeres handelt. Die Verbindung weist im IR.-Absorptionsspektrum (in KBr) Hydroxyl-Banden bei 3590 und 3480 cm^{-1} und Carbonyl-Banden bei 1732 und 1704 cm^{-1} auf, von welchen die letztere zwei Carbonylgruppen entspricht. Im UV. liegen keine starken Banden vor. Im NMR.-Spektrum sind bei niedrigem Magnetfeld 3 gut separierte Protonen sichtbar. Das breite Signal bei 4,60 ppm ordnen wir wieder dem Proton am C-13 und das Quadruplett bei 3,70 ppm dem Proton am C-2 zu. Ein neues Doublett ($J = 8$) bei 4,24 ppm ist wohl dem Proton in α -Stellung zum Hydroxyl-Sauerstoff am C-5 zuzuschreiben.

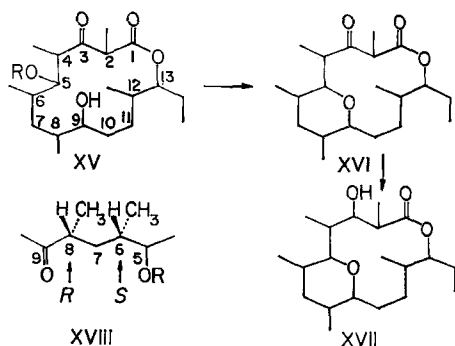
Die drei letzterwähnten Verbindungen, die Anhydro-dihydroaglykone B und D und das Dihydroaglykon, entstehen in schlechter Ausbeute und lassen sich nicht leicht erhalten. Es wurde deshalb auf eine eingehende Untersuchung und den eindeutigen Beweis ihrer Konstitution verzichtet.

Die Entstehung des Tetrahydronarbomycins durch Hydrierung von Narbomycin mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig wurde auf Grund der Formel III so interpretiert, dass neben der Doppelbindung auch die Carbonylgruppe am C-9 zum sekundären Alkohol reduziert wird. Da das dabei entstehende Tetrahydronarbomycin XV (Formelübersicht D) ein weiteres asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt, handelt es sich bei der amorphen Verbindung möglicherweise um ein Gemisch von Epimeren.

Für die Konstitution XV spricht das Verhalten des Tetrahydronarbomycins gegenüber Natriumäthoxid. Wie bei Dihydronarbomycin, entsteht dabei unter Abspaltung von Desosamin ein neutrales Reaktionsprodukt, welches durch Chromato-

graphie an Aluminiumoxid ein öliges α, β -ungesättigtes Keton mit einem Absorptionsmaximum im UV. bei $235 \text{ m}\mu^{12)}$ lieferte. Daneben konnte ein kristallines Anhydro-tetrahydroaglykon $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4$ erhalten werden, welches keine starke Absorptionsbande im UV. zeigt und im 6μ -Gebiet eine Lactoncarbonyl-Bande bei 1728 cm^{-1} und eine Carbonyl-Bande bei 1706 cm^{-1} , dagegen keine Hydroxyl-Bande aufweist. Durch Reduktion mit Natriumborhydrid liess sich daraus eine kristalline Verbindung $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4$ erhalten, welche im IR. nur die Hydroxyl-Bande bei 3545 cm^{-1} und die Lactoncarbonyl-Bande bei 1724 cm^{-1} zeigte. Wir schreiben auf Grund ihres Entstehens dem Anhydro-tetrahydroaglykon die Formel XVI und seinem Reduktionsprodukt die Formel XVII zu.

Formelübersicht D



Das Narbomycin besitzt 11 asymmetrische Kohlenstoffatome, von welchen 7 im Aglykon lokalisiert sind (2, 4, 5, 6, 8, 12 und 13). Auf Grund der Untersuchungen von C. DJERASSI und Mitarb.¹⁷⁾ in der Neomethymycin-Reihe, welche die absolute Konfiguration von C-6 und C-8 in der Lactoncarbonsäure II durch Verknüpfung mit α -Methylbernsteinsäure bestimmt haben, kann man dem Kohlenstoffatom 6 die (S)-¹⁸⁾ und dem Kohlenstoffatom 8 des Narbomycins die (R)-Konfiguration¹⁸⁾ zuschreiben. Die absolute Konfiguration dieses Teiles der Molekel ist durch die Formel XVIII dargestellt.

Seiner Konstitution nach ist das Narbomycin einerseits den anderen 14gliedrigen Makroliden ähnlich, zu welchen die bekannten Antibiotica der Erythromycin-Gruppe und das Oleandomycin gehören, andererseits zeigt es gewisse gemeinsame strukturelle Merkmale mit den 12gliedrigen Makroliden Methymycin, Neomethymycin und Pikromycin. Die Ähnlichkeit der Konstitution ist offenbar auf die ähnliche Biogenese zurückzuführen. Man kann deshalb als sehr wahrscheinlich annehmen, dass das Aglykon des Narbomycins ebenso wie diejenigen der Erythromycine und des Methymycins aus Propionat-Resten aufgebaut ist. Die von R. B. WOODWARD postulierte Biogenese dieser Makrolide aus Propionsäure konnte neuerdings in mehreren Laboratorien durch Untersuchungen mit markierten Vorläufern

¹⁷⁾ C. DJERASSI & O. HALPERN, J. Amer. chem. Soc. 79, 3926 (1957); C. DJERASSI, O. HALPERN, D. I. WILKINSON & E. J. EISENBRAUN, Tetrahedron 4, 369 (1958).

¹⁸⁾ Konfigurative Bezeichnung nach R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, Experientia 12, 81 (1956).

bestätigt werden¹⁹⁾²⁰⁾. Im Zusammenhang damit ist es interessant hervorzuheben, dass das Narbomycin das einzige Makrolid mit bekannter Konstitution darstellt, welches keine zusätzliche Sauerstoff-Funktion zu denjenigen, die auf Grund der Propionsäure-Biogenese zu erwarten sind, besitzt.

Für die Verleihung von Stipendien, welche die Ausführung dieser Arbeit ermöglichten, danken wir dem NATIONAL CANCER INSTITUTE, U. S. PUBLIC HEALTH SERVICE (A. M. GOLD), dem NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA (G. TALBOT) und der ROCKEFELLER FOUNDATION (A. ZAMOJSKI).

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel und der Antibiotica-Gruppe des Institutes für spezielle Botanik der ETH danken wir für die Herstellung des Narbomycins.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die in der vorliegenden Arbeit ausgiebig verwendeten Dünnschicht-Chromatogramme wurden nach STAHL²¹⁾ ausgeführt. Die Flecke wurden durch Besprühen mit konz. Schwefelsäure und Erwärmen auf 120° sichtbar gemacht. Da die Reproduzierbarkeit der Rf-Werte trotz der «Kammerübersättigung» zu wünschen übrig liess, erfolgten die Identifikationen immer durch direkten Vergleich. Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrographen Modell DK, die IR.-Absorptionsspektren mit einem PERKIN-ELMER-Spektrographen Modell 21 aufgenommen. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte mit dem VARIAN-High-Resolution-NMR.-Spektrometer V 4300, 60 MHz²²⁾, mit Tetramethylsilan als internem Bezugssignal. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm [$\delta(\text{CH}_3)_4\text{Si} = 0$], die Spin-spin-Wechselwirkungen durch J in cps angegeben. Zur Charakterisierung der Signale dienen folgende Abkürzungen: s = Singlett, d = Doublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipllett, b = breites nichtaufgelöstes Signal. Die in Klammern beigefügte Zahl ist die durch Integration ermittelte auf- bzw. abgerundete Protonenzahl.

Abbau von Narbomycin mit Ozon. 2-Methylpenten-(2)-al-(1) (IV). In eine Lösung von 97 mg Narbomycin in 20 ml Methylenchlorid leitete man bei -70° ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch, bis die Lösung blau gefärbt wurde. Den Rückstand nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum erwärmte man 5 Min. mit 0,4 g Zinkstaub und 10 ml Wasser auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluss. Darauf wurde 1 ml abdestilliert und das Destillat mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens²³⁾ versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde in Benzol aufgenommen und die Lösung durch Filtration durch eine mit aktiviertem Magnesiumsulfat beschickte Kolonne vom überschüssigen Reagens befreit. Nach dem Eindampfen der Benzollösung blieben 27 mg (50% d. Th.) 2-Methylpenten-(2)-al-(1)-2,4-dinitrophenylhydrazon zurück, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 155–156° schmolz und mit einem authentischen Vergleichspräparat vom Smp. 156–157° keine Smp.-Erniedrigung gab. Die beiden Präparate besaßen die gleichen IR.-Absorptionsspektren (in Nujol) und waren auch beim Vergleich auf den Chromatoplaten identisch (vgl. S. 18).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4$ Ber. C 51,79 H 5,07% Gef. C 51,67 H 5,06%

Alkalischer Abbau von Narbomycin. Diäthylketon (V) und Keton $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$. 300 mg Narbomycin wurden bei etwa 130° mit 9 ml 30-proz. Kalilauge im Stickstoffstrom langsam destilliert. Die ersten Anteile des Destillates gaben mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens 35 mg (22%) des rohen 2,4-Dinitrophenylhydrazons, das nach mehreren Umkristallisationen aus wässrigem

¹⁹⁾ A. J. BIRCH, E. PRIDE, A. W. RICKARDS, P. J. THOMPSON, J. D. DUTCHER, D. PERLMAN & C. DJERASSI, *Chemistry & Ind.* 1960, 1245.

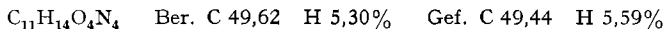
²⁰⁾ H. GRISEBACH, H. ACHENBACH & U. C. GRISEBACH, *Naturwissenschaften* 47, 206 (1960); J. W. CORCORAN, T. KANEDA & J. C. BUTTE, *Fed. Proc.*, 19, 227 (1960); H. GRISEBACH, H. ACHENBACH & W. HOFHEINZ, *Z. Naturforsch.* 15b, 560 (1960).

²¹⁾ E. STAHL, *Chemiker-Ztg.* 82, 323 (1958); *Arch. Pharmaz.* 292/64, 411 (1959); vgl. auch E. DEMOLE, *J. Chromatography* 1, 24 (1958).

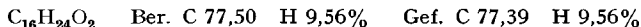
²²⁾ Wir danken der VARIAN AG., Zürich, für die Erlaubnis, die NMR.-Spektren in ihrem Laboratorium aufzunehmen.

²³⁾ H. J. SHINE, *J. org. Chemistry* 24, 252 (1959).

Alkohol bei 154–156° schmolz und durch Misch-Smp. mit einem authentischen Vergleichspräparat und IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol) als Diäthylketon-Derivat identifiziert wurde.



Beim Fortsetzen der Destillation des alkalischen Reaktionsgemisches, wobei man das überdestillierte Wasser von Zeit zu Zeit ersetzte, ging langsam ein wasserunlösliches Öl über, welches in Äther aufgenommen wurde. Durch Destillation im Vakuum erhielt man eine Hauptfraktion, Sdp. 105°/10 Torr, deren IR.-Absorptionsspektrum in Nujol Banden bei 3480 und 1705 cm^{-1} aufwies.



Der alkalische Destillationsrückstand lieferte nach Ansäuern und Ausschütteln mit Äther nur wenig (23 mg) saure Produkte, die papierchromatographisch uneinheitlich waren und nicht weiter untersucht wurden.

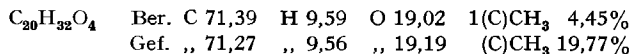
Saure Hydrolyse von Dihydronarbornomycin. – a) 1,0 g Dihydronarbornomycin wurde in 100 ml siedender 6N Salzsäure gelöst, mit 100 ml Benzol überschichtet und 5 Min. gerührt. Die Benzol-schicht wurde warm abgetrennt und die salzsaure Lösung mit weiteren 100 ml Benzol versetzt, zum Sieden erhitzt, 5 Min. gerührt, Benzol abgetrennt und die gleiche Operation noch zweimal wiederholt. Die vereinten, mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Benzolauszüge hinterliessen nach Abdampfen des Benzols 0,66 g eines farblosen Öls, das an 20 g Aluminiumoxid (Akt. II–III) chromatographiert wurde. Den Verlauf der chromatographischen Trennung verfolgte man mit Chromatoplaten [Fließmittel: Benzol-Äthylacetat-(9:1) oder Cyclohexan-Äthylacetat-(17:3)].

Die Petroläther-Benzol-(19:1)-Eluate enthielten 31 mg des kristallinen Anhydro-dihydroaglykons D. Petroläther-Benzol-(2:1)-Eluate lieferten 97 mg des öligen Anhydro-dihydroaglykons C. Aus den Petroläther-Benzol-(1:1)-Eluaten konnten 104 mg des kristallinen Anhydro-dihydroaglykons E erhalten werden. Die Benzol- und Benzol-Chloroform-(1:1)-Eluate (330 mg) stellten ein Gemisch der Anhydro-dihydroaglykone A und E dar. Durch eine weitere chromatographische Trennung an Aluminiumoxid (Akt. II) konnten daraus 145 mg des Anhydro-dihydroaglykons A abgetrennt werden.

b) 0,50 g Dihydronarbornomycin löste man in 50 ml kalter 6N Salzsäure, überschichtete die Lösung mit 50 ml Benzol und erwärmte das Gemisch unter Rühren 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad. Nach der Aufarbeitung wurde 0,35 g eines farblosen Öls erhalten, welches durch chromatographische Trennung an Aluminiumoxid (Akt. II–III) der Reihe nach folgende Produkte lieferte: 25 mg Anhydro-dihydroaglykon D, 132 mg Anhydro-dihydroaglykon B, 26 mg eines Gemisches der Anhydro-dihydroaglykone A und E mit einer nicht identifizierten Verbindung, und schliesslich 74 mg Dihydroaglykon.

Reaktion von Dihydronarbornomycin mit Natriumäthoxid. 2,01 g Dihydronarbornomycin in 10 ml abs. Alkohol wurden mit 100 ml einer aus 2,39 g Natrium und 137 ml abs. Alkohol bereiteten Natriumäthoxid-Lösung 16 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit 200 ml Wasser verdünnt und zweimal mit 150 ml Äthylacetat ausgezogen. Die mit verd. Natriumcarbonat-Lösung und verd. Salzsäure gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen ein farbloses Öl, das rasch spontan kristallisierte. Durch Umkristallisation aus Petroläther wurde 1,05 g reines Anhydroaglykon E erhalten. Eine analoge Behandlung von Dihydronarbornomycin mit Natriummethoxid in Methanol lieferte die gleiche Verbindung.

Anhydro-dihydroaglykon A (VIII A). Farblose Kristalle aus Petroläther, Smp. 98,5–100°. $[\alpha]_{\text{D}} = +156^\circ$ ($c = 0,90$; CHCl_3); Rotationsdispersion (R. D.)²⁴⁾ ($c = 0,02$, Dioxan): positiver Cotton-Effekt, $[\phi]_{350} = +4000^\circ$, $[\phi]_{324} = 0^\circ$, $[\phi]_{306} = -2050^\circ$.



UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): $\lambda_{\text{max}} 246 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 3,84$). IR.-Absorptionsspektrum (in KBr): $\nu_{\text{max}} 1734(\text{s})$, $1705(\text{s})$, $1678(\text{s})$, $1605(\text{m}) \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (in CCl_4 , $c = 3,9$):

²⁴⁾ Aufgenommen mit der Apparatur nach Th. BÜRER, M. KOHLER & Hs. H. GÜNTARD, *Helv. 41*, 2216 (1958). Wir verdanken die Aufnahmen Hrn. Dr. Th. BÜRER.

$\delta = 5,52$ (d, J = 7, 1H), 4,73 (t, J = 6, 1H), 3,79 (q, J = 7, 1H), Signalhaufen von $\delta = 2,3$ bis 0,75 mit scharfen Signalen bei $\delta = 2,07$ (s, 3H), 1,25 (d, J = 7, 3H) und 0,95 (d, J = 7, 6H) ppm.

Mikrohydrierung²⁵). 9,7 mg Substanz in 5 ml Feinsprit verbrauchten bei der Hydrierung mit 11 mg 5-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator 1,08 Mol. Wasserstoff. Das ölige Hydrierungsprodukt zeigte keine starke Bande im UV.; im IR. waren Banden bei 1743 und 1713 cm^{-1} anwesend. R. D.²⁴) ($c = 0,078$, Alkohol): negativer Cotton-Effekt, $[\phi]_{316} = -5500^\circ$, $[\phi]_{292} = 0^\circ$, $[\phi]_{270} = +4000^\circ$.

Isomerisierung zu Anhydro-dihydroaglykon E. 19 mg Substanz liess man 19 Std. in einer Lösung von 17 mg Natrium in 1 ml abs. Alkohol stehen. Nach Versetzen mit 5 ml Wasser wurde 2mal mit je 5 ml Äthylacetat extrahiert. Die mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschenen Extrakte hinterliessen beim Eindampfen einen kristallinen Rückstand, der nach Umkristallisieren aus Petroläther 11 mg reines Anhydro-dihydroaglykon E (vgl. unten) vom Smp. 108–110° lieferte, ohne Smp.-Erniedrigung mit einem authentischen Vergleichspräparat, wogegen es den Smp. des Isomeren A erniedrigte. Das IR.-Absorptionsspektrum in KBr war mit demjenigen des Isomeren E identisch.

Beständigkeit gegenüber Salzsäure. 2,4 mg Substanz wurden in 5 ml 6N Salzsäure und 10 ml Benzol 80 Min. unter Rückfluss gekocht. Das UV.-Absorptionsspektrum des kristallinen Rückstandes nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum war gleich mit demjenigen des Ausgangsmaterials.

Anhydro-dihydroaglykon B. Farblose Nadeln aus Petroläther, Smp. 125–127°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,34 H 9,56%

UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): Endabsorption. IR.-Absorptionsspektrum (in KBr): $\nu_{\text{max}} = 1738$ (s), 1709(s), 1686(m), 1628(w) cm^{-1} . NMR.-Spektrum (in CCl_4 , $c = 3,2$): $\delta = 4,47$ (b, 1H), 3,52 (m, 2H), Signalhaufen von $\delta = 2,01$ bis 0,80 mit scharfen Signalen bei $\delta = 1,52$ (s, 3H), 1,25 (d, J = 7, 3H), 1,13 (d, J = 7, 3H), 0,97 (d, J = 6, 3H) und 0,86 (d, J = 7, 3H) ppm.

Beständigkeit gegenüber Salzsäure. 2,8 mg Substanz in 10 ml Benzol wurden mit 5 ml 6N Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Der Rückstand nach dem Eindampfen der Lösung zeigte nach 80 Min. Kochen im UV. keine starke Absorption oberhalb 220 $\text{m}\mu$. Die Isomeren A und B lassen sich demnach durch Behandlung mit Salzsäure nicht ineinander umwandeln.

Anhydro-dihydroaglykon C. Farbloses Öl, Sdp. 145/0,03 Torr.

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,09 H 9,31%

IR.-Absorptionsspektrum (in CCl_4): ν_{max} 1733 (s), 1713(s) und 1682(m) cm^{-1} . Das Spektrum im 7- bis 11- μ -Gebiet ist stark verschieden von demjenigen des Isomeren B, von dem sich C im Dünnschicht-Chromatogramm sehr wenig unterscheidet.

Anhydro-dihydroaglykon D. Lange, farblose Nadeln aus Methanol-Wasser, Smp. 115–118°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,25 H 9,64%

UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): λ_{max} 213 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3,69). IR.-Absorptionsspektrum (in KBr): ν_{max} 1735(s), 1694(s) cm^{-1} . NMR.-Spektrum (in CCl_4 , $c = 3,0$): $\delta = 4,48$ (b, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,42 (q, J = 7, 1H), Signalhaufen von $\delta = 2,07$ bis 0,79 mit scharfen Signalen bei $\delta = 1,61$ (s, 3H), 1,20 (d, J = 7, 3H) und 0,85 (d, J = 7, 6H) ppm.

Anhydro-dihydroaglykon E (VIII E). Farblose Kristalle aus Petroläther, Smp. 108–110°. $[\alpha]_{\text{D}} = +237^\circ$ ($c = 0,9$, CHCl_3); R. D.²⁴) ($c = 0,04$, Dioxan): positiver Cotton-Effekt, $[\phi]_{344} = +11900^\circ$, $[\phi]_{308} = 0^\circ$, $[\phi]_{290} = -5600^\circ$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4$ Ber. C 71,39 H 9,59 1(C)CH₃ 4,47% Gef. C 71,43 H 9,52 (C)CH₃ 21,33%

UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): λ_{max} 245 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3,75). IR.-Absorptionsspektrum (in KBr): ν_{max} 1726(s), 1710(s), 1696(s) und 1631(m) cm^{-1} . NMR.-Spektrum (in CCl_4 , $c = 11,4$): $\delta = 5,24$ (d, J = 10, 1H), 5,00 (t, J = 10, 1H), 3,84 (q, J = 7, 1H), Signalhaufen von $\delta = 2,38$ bis 0,87 mit scharfen Signalen bei $\delta = 2,02$ (s, 3H), 1,22 (d, J = 7, 3H), 0,93 (m, 9H) ppm.

Mikrohydrierung²⁵). 24,6 mg Substanz in 5 ml Feinsprit nahmen bei der Hydrierung mit 16 mg 5-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator 0,99 Mol. Wasserstoff auf. Das ölige Hydrierungsprodukt zeigte keine starke Absorption im UV. und wies im IR. Banden bei 1731

²⁵) Hydrierungsapparatur nach N. CLAUSEN-KAAS & F. LIMBORG, Acta chim. scand. 7, 884 (1947).

und 1709 cm^{-1} auf. R. D.²⁴) ($c = 9,9$, Alkohol): negativer Cotton-Effekt, $[\phi]_{316} = -8200^\circ$, $[\phi]_{292} = 0^\circ$, $[\phi]_{272} = +7100^\circ$.

Abbau des Anhydro-dihydroaglykons E mit Ozon. — a) In eine Lösung von 52 mg Substanz in 20 ml Methylchlorid wurde bei -70° Ozon-Sauerstoff-Gemisch bis zur bleibenden Blaufärbung der Lösung eingeleitet. Den Rückstand nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum versetzte man mit 10 ml verd. Schwefelsäure, kochte die Lösung auf und destillierte anschliessend 5 ml davon ab. Das Destillat gab mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens²⁵) etwa 1 mg eines gelben Niederschlags, der auf Chromatoplaten als Acetaldehyd-Derivat identifiziert werden konnte.

Chromatoplaten mit Kieselgel-G-Schicht nach STAHL²¹) eignen sich sehr gut für die Trennung und Identifizierung von 2,4-Dinitrophenylhydrazonen niedriger Carbonyl-Verbindungen. Von zahlreichen untersuchten Fließmitteln bewährte sich besonders Hexan-Äthylpropionat-(7:3) zur Trennung von Aceton und Propionaldehyd, und Tetrachlorkohlenstoff-Äther-(8:2) zur Trennung von Formaldehyd, Acetaldehyd und Aceton. Man kann beide Fließmittelsysteme auch für zweidimensionale Dünnschicht-Chromatogramme verwenden.

b) In eine Lösung von 1,01 g Substanz in 75 ml Äthylacetat wurde bei -70° ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch bis zur bleibenden Blaufärbung eingeleitet. Die Lösung wurde langsam in ein Gemisch von 60 ml 10-proz. Natronlauge und 19 ml 30-proz. Wasserstoffperoxyd eingetropf, 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und 1 Std. auf 100° erwärmt, wobei durch Zugabe von 10-proz. Natronlauge das Reaktionsgemisch schwach alkalisch gehalten wurde. Die alkalische Lösung wurde etwas eingengt und mehrmals mit Äther extrahiert, wodurch 130 mg neutrale Anteile entfernt werden konnten. Durch Ansäuern der wässrigen Lösung und Extraktion mit Äther im Extraktionsapparat nach KURSCHER-STEUDEL erhielt man 750 mg Säuren, die nach papierchromatographischer Untersuchung mit dem Alkohol-Ammoniak-Wasser-(8:1:1)-System hauptsächlich 3 Säuren enthielten mit Rf 0,87; 0,75 und 0,25. Die beiden Säuren, welche die Hauptkomponenten des Gemisches darstellten (Rf 0,87; 0,75), konnten durch Chromatographie an Cellulosepulver mit demselben Fließmittel papierchromatographisch rein isoliert werden. Sie wurden mit ätherischer Diazomethan-Lösung direkt in ihre Methyl ester übergeführt.

Der Methyl ester der Säure Rf = 0,87 siedete bei $85^\circ/0,05$ Torr.

$\text{C}_{10}\text{H}_{32}\text{O}_6$ Ber. C 64,02 H 9,05 OCH_3 8,71% Gef. C 64,17 H 9,05 OCH_3 8,73%

Der Dimethylester der Säure Rf = 0,75 (IX) ist ein farbloses Öl, Sdp. $85^\circ/0,001$ Torr, $[\alpha]_{\text{D}} = +26^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3). Im IR.-Absorptionsspektrum (flüssig) war eine breite Bande bei 1730cm^{-1} anwesend.

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_7$ Ber. C 62,25 H 8,87 1 OCH_3 8,02 1(C) CH_3 3,88%
Gef. „ 62,22 „ 8,80 OCH_3 15,84 (C) CH_3 12,08%

Reduktion des Anhydro-dihydroaglykons E mit Natriumborhydrid zum Dihydroxylacton X. Zu 0,50 g Substanz in 20 ml Methanol wurden bei 0° 250 mg Natriumborhydrid in kleinen Portionen gegeben. Man erwärmte das Gemisch langsam auf 55° und liess es 1 Std. bei dieser Temperatur stehen. Durch Zugabe von Wasser fiel eine schön kristallisierte Verbindung aus. Nach einigem Stehen im Kühlschrank wurden die Kristalle abfiltriert, in Benzol-Äther gelöst, die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und mit Petroläther versetzt. Man erhielt auf diese Weise 346 mg des Dihydroxylactons X in dicken Plättchen vom Smp. $160-161^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}} = +30^\circ$ ($c = 0,94$, CHCl_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4$ Ber. C 70,54 H 10,66% Gef. C 70,47 H 10,67%

IR.-Absorptionsspektrum (0,05 M in CCl_4): ν_{max} 3655(w), 3470(s), 1733(s), 1715(m) cm^{-1} . Die letztere Bande ist auf eine konzentrationsabhängige H-Brücke zurückzuführen. Beim Verdünnen von 0,05 M auf 0,00083 M verschwindet die Bande bei 3470 und die Bande bei 3655cm^{-1} wird entsprechend stärker.

Alkalische Hydrolyse des Dihydroxylactons X zur Trihydroxycarbonsäure XI. 19,2 mg Dihydroxylacton X wurden 7 Std. mit 5 ml 1 N Natronlauge unter Rückfluss gekocht. Die alkalische Lösung extrahierte man mit Äthylacetat, um eventuell vorhandene neutrale Anteile zu entfernen, und extrahierte nach Ansäuern das Produkt mit Äther. Die ätherischen Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 20 mg eines farblosen Harzes, das bei $180^\circ/0,01$ Torr unzersetzt destillierte; pK_{MCS}^* ²⁶) 7,02.

$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_5$ Ber. C 66,96 H 10,83% Äqu.-G. 358 Gef. C 67,00 H 10,68% Äqu.-G. 385

²⁶) Definition und Bestimmungsmethode vgl. W. SIMON, E. KOVÁTS, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN & E. HELBRONNER, *Helv.* 37, 1872 (1954). Wir verdanken die Bestimmung Hrn. Dr. W. SIMON.

Die Säure ist nach papierchromatographischer Untersuchung mit 4 verschiedenen Fließmittel-Systemen einheitlich: Benzol-Essigsäure-Wasser-(4:4:2) $R_f = 0,79$, Butanol-Essigsäure-Wasser-(4:1:1) $R_f = 0,90$, Propanol-Ammoniak-Wasser-(6:3:2) $R_S^{27)} = 1,21$, Alkohol-Ammoniak-Wasser-(8:1:1) $R_S = 1,56$.

Abbau der Trihydroxycarbonsäure XI mit Ozon zum Triol XII. 383 mg der Säure XI wurden bei -70° in 30 ml Methylenchlorid wie üblich ozonisiert und das Lösungsmittel eingedampft. Das Ozonid wurde mit 0,284 g Natriumborhydrid in 3 ml 50-proz. Alkohol zuerst bei Zimmertemperatur und dann auf dem Wasserbad unter Rückfluss reaktiv gespalten. Nach Ansäuern mit 1N Schwefelsäure extrahierte man erschöpfend mit Methylenchlorid. Die Auszüge wurden gründlich mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl (203 mg) chromatographierte man an Aluminiumoxid (Akt. II–III). Die Hauptfraktion (89 mg), Sdp. $150^\circ/0,01$ Torr, wurde zur Analyse über «molecular sieves» getrocknet und aufbewahrt. IR.-Absorptionsspektrum (flüssig): ν_{max} 3610, 3385 cm^{-1} , keine Carbonyl-Banden.

$C_{14}H_{30}O_3$	Ber. C 68,24	H 12,27	1 akt. H 0,41	1(C)CH ₃ 6,02%
	Gef. „ 68,30	„ 12,33	akt. H 1,20	(C)CH ₃ 15,19%

Oxydation des Triols XII mit Kaliumpermanganat. 12 mg des Triols XII wurden mit 10 ml 5-proz. Kaliumpermanganat-Lösung unter Zusatz von 0,1 g Natriumcarbonat 3 Tage stehen gelassen. Nach Zerstörung des überschüssigen Oxydationsmittels, Abfiltrieren von Manganhydroxid und Ansäuern extrahierte man erschöpfend mit Äther. Die ätherlöslichen Säuren wurden papierchromatographisch mit dem Fließmittel Alkohol-Ammoniak-Wasser-(8:1:1) untersucht. Es konnte dabei die Anwesenheit von wenigstens 5 verschiedenen Säuren mit den $R_S^{27)}$ -Werten 0,39; 0,62; 0,67; 0,81 und 0,96 festgestellt werden. Von diesen liessen sich α -Methylbernsteinsäure ($R_S = 0,62$), α -Methylglutarsäure ($R_S = 0,67$) und meso- α , α' -Dimethylglutarsäure ($R_S = 0,81$) durch direkten Vergleich mit authentischen Präparaten identifizieren (vgl. S. 20).

Dehydratisierung des Dihydroxylactons X zur Verbindung XIII. 72 mg des Dihydroxylactons X erhitzte man in 10 ml Benzol 1 Std. unter Rückfluss mit 254 mg frisch geschmolzenem Kaliumhydrogensulfat. Die filtrierte Benzollösung lieferte beim Eindampfen 54 mg eines farblosen Öls, Sdp. $130^\circ/0,03$ Torr.

$C_{20}H_{34}O_3$	Ber. C 74,49	H 10,63%	Gef. C 74,58	H 10,57%
-------------------	--------------	----------	--------------	----------

UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): λ_{max} 223 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3,44). IR.-Absorptionsspektrum (flüssig): keine Hydroxyl-Banden, ν_{max} 1725(s), 1657(w) cm^{-1} .

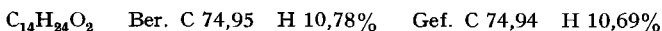
Mikrohydrierung²⁵⁾. 18 mg Substanz in 3 ml Feinsprit verbrauchten bei der Hydrierung mit 31 mg 5-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator 1,03 Mol. Wasserstoff. Das Hydrierungsprodukt zeigte keine Absorption im UV.

Alkalischer Abbau von Anhydro-dihydroaglykon E. 1,0 g Substanz wurde in einem mit einem Schraubverschluss dicht abgeschlossenen Rohr aus nichtrostendem Stahl 15 Std. mit 15 ml 30-proz. Kalilauge auf 150° erhitzt. Das alkalische Reaktionsprodukt wurde 4mal mit 15 ml Äther ausgezogen, die ätherischen Auszüge mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand nach dem Abddestillieren des Äthers (566 mg) wurde zuerst bei gewöhnlichem Druck bis 155° destilliert und das Destillat mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens²⁸⁾ versetzt. Das erhaltene kristalline 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 151 – $152,5^\circ$ und gab mit einem authentischen Diäthylketon-Derivat keine Smp.-Erniedrigung. Die IR.-Absorptionsspektren der beiden Verbindungen in KBr waren identisch.

Der Kolbenrückstand nach dem Abddestillieren des Diäthylketons wurde an Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther wurde zuerst ein Öl und darauf eine kristalline Verbindung eluiert, deren IR.-Absorptionsspektren fast identisch waren. Das kristalline Keton schmolz bei 50° . Die öligen Anteile wiesen im Gegensatz zum kristallinen Keton im IR. neben der Bande bei 1717 cm^{-1} eine schwache Bande bei 1672 auf, die auf Verunreinigung mit einem α , β -ungesättigten Keton hindeutete. Im Einklang damit zeigten die öligen Fraktionen eine relativ schwache Absorptionsbande λ_{max} 246 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3,10) und nahmen geringe Mengen Wasserstoff bei der Mikrohydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in Feinsprit auf. Das Hydrierungsprodukt absorbierte nicht mehr bei 246 $m\mu$ und wies keine Bande bei 1672 cm^{-1}

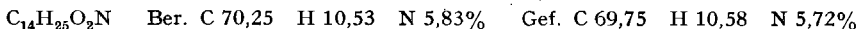
²⁷⁾ $R_S = R_f$ der betreffenden Säure/ R_f der Sebacinsäure.

mehr auf. Im NMR.-Spektrum ist besonders ein Multiplett bei $\delta = 3,2-3,4$ ppm erwähnenswert, welches wir zwei Protonen in α -Stellung zu einem Äther-Sauerstoff zuordnen.



Die flüchtigen Säuren, die durch Oxydation des Ketons $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$ nach KUHN-ROTH erhalten worden sind, enthielten neben der Essigsäure die Propionsäure.

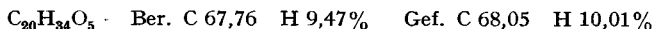
Oxim. 24,4 mg öliges Keton wurden mit 0,5 ml Hydroxylamin-Reagens versetzt. Nach kurzer Zeit fielen 26 mg eines farblosen Oxims aus, das nach 2maligem Umlösen aus verd. Alkohol und Sublimation im Hochvakuum bei 152,5–154,5° schmolz.



Spätere Eluate des Chromatogramms enthielten weitere Produkte von der Zusammensetzung $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$, die jedoch auf Grund von Dünnschicht-Chromatogrammen Gemische von mehreren Verbindungen darstellten.

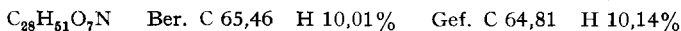
Oxydation des Ketons XIV mit Kaliumpermanganat. 20,6 mg Substanz wurden 3 Tage mit 5 ml 5-proz. Kaliumpermanganat-Lösung und 0,1 g Natriumcarbonat stehengelassen. Das überschüssige Oxydationsmittel wurde mit Methanol zerstört, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, das Filtrat angesäuert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Rückstand nach dem Eindampfen der ätherischen Extrakte (23 mg) wurde eingehend papierchromatographisch untersucht. Fließmittel Alkohol-Ammoniak-Wasser-(8:1:1): Säuren R_S^{27}) 1,20; 1,06; 0,86; 0,65; 0,42; Vergleichsverbindungen: Propionsäure 1,19, *meso*- α,α' -Dimethylglutarsäure 0,88, α -Methylbernsteinsäure 0,65. Fließmittel Propanol-Ammoniak-Wasser-(6:3:2): Säuren R_S^{27}) 0,82; 0,76; 0,70; 0,63; Vergleichsverbindungen: *meso*- α,α' -Dimethylglutarsäure 0,83, α -Methylbernsteinsäure 0,73. Fließmittel Butanol-Essigsäure-Wasser-(4:1:1): R_S^{27}) 0,86; 0,78; 0,72; Vergleichsverbindungen: *meso*- α,α' -Dimethylglutarsäure 0,87, α -Methylbernsteinsäure 0,79. 4 weitere Fließmittelsysteme zeigten ähnliche Ergebnisse.

Dihydroaglykon. Kleine Würfel aus Petroläther, Smp. 144–147°.

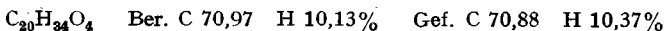


UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): keine starke Absorption. IR.-Absorptionsspektrum (in KBr): ν_{max} 3590(m), 3480(m), 1732(s), 1702(s) cm^{-1} . NMR.-Spektrum (in CCl_4 , $c = 3,1$): $\delta = 4,60$ (b, 1H), 4,24 (d, J = 8, 1H), 3,70 (q, J = 7, 1H) und ein Signalhaufen von $\delta = 2,43$ bis 0,81 ppm.

Tetrahydronarbomycin (XV). 2,003 g Narbomycin hydrierte man in 50 ml Eisessig mit einem vorhydrierten Katalysator aus 0,5 g Platinoxid, wobei 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden. Der amorphe Rückstand nach dem Eindampfen der vom Katalysator abfiltrierten Lösung wurde an 20 g durch Zugabe von 3 ml 10-proz. wässriger Essigsäure desaktiviertem Aluminiumoxid chromatographiert. Man eluierte mit Benzol 1,49 g und mit Benzol-Chloroform weitere 0,39 g eines farblosen Harzes. Beide Eluate besaßen das gleiche IR.-Absorptionsspektrum. $[\alpha]_D = +37^\circ$ ($c = 0,98$, CHCl_3). Das amorphe Produkt war nach dem Chromatographieren analytisch nicht ganz rein.



Anhydro-tetrahydroaglykon XVI. 0,2 g Tetrahydronarbomycin wurde in einer Lösung von 0,17 g Natrium in 10 ml abs. Alkohol gelöst und 17 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab ein neutrales viskoses Öl, welches im Hochvakuum bei 85° destillierte. Aus dem teilweise kristallinen Destillat konnte durch Umlösen aus Petroläther oder in besserer Ausbeute durch Chromatographie an desaktiviertem Aluminiumoxid das kristalline Anhydro-tetrahydroaglykon erhalten werden, welches nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 144–145° schmolz. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 95° sublimiert. $[\alpha]_D = -116^\circ$ ($c = 0,98$, CHCl_3). UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): keine starke Absorption. IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol): ν_{max} 1734(s), 1706(s) cm^{-1} .



Der Rückstand von Mutterlaugen des kristallinen Anhydro-tetrahydroaglykons zeigte im UV. in Alkohol eine Bande bei 235 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 51,5), die auf die Anwesenheit eines α,β -ungesättigten Ketons hinwies. Im Einklang damit konnten im IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol) Banden bei 1688 und 1622 cm^{-1} gefunden werden.

Reduktion des Anhydro-tetrahydroaglykons XVI mit Natriumborhydrid. 54 mg der kristallinen Substanz in 3 ml Methanol wurden mit 28 mg Natriumborhydrid versetzt. Die Lösung wurde langsam auf 55° erwärmt und 45 Min. bei dieser Temperatur stehengelassen. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 10 ml 1N Salzsäure und extrahierte 3mal mit je 10 ml Äthylacetat. Die mit 1N Natronlauge und Wasser gewaschenen Auszüge hinterliessen beim Eindampfen ein farbloses Harz, das nach 2maliger Destillation bei 95° im Hochvakuum kristallin erstarrte (42 mg). Durch Resublimation im Hochvakuum wurde die Verbindung XVII in farblosen Kristallen vom Smp. 91–92° erhalten. IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol): ν_{max} 3545(m), 1724(s) cm^{-1} .

$C_{20}H_{38}O_4$ Ber. C 70,54 H 10,66% Gef. C 70,17 H 10,25%

Bestimmung des abgespaltenen Kohlendioxids bei der sauren Hydrolyse. In einem Rundkölbchen mit Rückflusskühler wurde unter Durchleitung von kohlendioxid-freiem Stickstoff ein Gemisch von Schwefelsäure-Eisessig-Wasser-(1:5:4) 2 Std. erhitzt. Darauf wurde die eingewogene Substanz (30–80 mg) zugegeben und weitere 2–3 Std. erhitzt. Während der zweiten Erhitzungsperiode wurden an den Rückflusskühler zwei spezielle mit Hähnen abschliessbare Kühlfallen angeschlossen, von welchen die erste mit Trockeneis-Aceton und die zweite mit flüssigem Stickstoff gekühlt wurde. Die Menge des in der zweiten Kühlfalle aufgefangenen Kohlendioxids wurde durch die Messung des Partialdruckes bestimmt²⁸⁾. Gef. Narbomycin 1,06, Dihydronarbomycin 1,12 und Anhydro-dihydroaglykon E 0,86 Mol. Kohlendioxid.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

SUMMARY

By degradation experiments and analysis of the chemical properties and spectra of the degradation products, the constitution III has been established for the antibiotic *narbomycin*²⁾.

Organisch-Chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

²⁸⁾ Als Kühlfallen und Apparatur zur Messung des Partialdruckes dienen Teile der Apparatur zur Bestimmung von ¹⁴C nach R. C. ANDERSON, Y. DELABARRE & A. A. BOTHNER-BY, *Analyt. Chemistry* 24, 1298 (1952).

3. Direkte Umwandlung der Verdünnungsenergie von Lösungen in elektrische Energie durch ultra-feinporige Membranen

von Werner Kuhn und Peter Läger

(14. X. 61)

1. Qualitatives, sowie ungefähre Grösse der an intra-nicht-permutierenden Membranen zu erwartenden Effekte

Wenn zwei Lösungen verschiedener Zusammensetzung über eine Membran miteinander in Berührung gebracht werden, so sind, wie kürzlich gezeigt wurde¹⁾, besondere Effekte zu erwarten, wenn der Durchmesser der in der Membran vorhandenen Poren extrem klein, d. h. von ungefähr der gleichen Grösse wie der Durchmesser der in den Lösungen vorhandenen Molekeln wird. Die besonderen Effekte beruhen darauf, dass eine solche Membran, wie wir uns ausdrückten, *intra-nicht-permutierend* durchlässig wird, d. h. in solcher Weise durchlässig, dass Molekeln

¹⁾ W. KUHN & A. RAMEL, *Helv.* 42, 293 (1959); W. KUHN, H. J. KUHN, D. H. WALTERS, H. MAJER & H. EGLIN, *Experientia* 15, 275 (1959).