

2. *Versuch am Hund*: Ein 25 kg schwerer Hund erhielt während 6 Tagen 170 g Behenolsäuretriglycerid in steigenden Dosen von 360–1420 mg pro kg/die. Der Ätherextrakt aus dem während der 6 Tage gesammelten Harn wog 7,8 g, derjenige aus dem Harn der 5tägigen Nachperiode 4,0 g. Nach Verseifung wurde verestert und das Estergemisch (etwa 10% der genannten Extraktmenge) gas-chromatographisch analysiert. 5-Decin-disäure war nicht nachweisbar, hingegen vermehrt Bernsteinsäure. Das Methylestergemisch enthielt 38% Bernsteinsäure, ein Wert, der normalerweise etwa 15–20% ausmacht und für die Nachperiode auf 19% absank. Die Azelainsäure stieg vom Normalwert von 15–20% auf 25% an.

Der ASTRA FETT- & ÖLWERKE AG, Steffisburg, sind wir für einen finanziellen Beitrag zu dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

SUMMARY

Behenolic acid fed to rats as a triglyceride is incorporated into depot fat but not into liver lipids. From urine the same metabolite as after feeding of stearolic acid, *i. e.* 5-decyne-dicarboxylic acid, was isolated.

Physiologisch-chemisches Institut
der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. WAGNER, G. RITZEL & K. BERNHARD, *Helv.* 49, 436 (1965).
- [2] H. WAGNER, E. SEELIG & K. BERNHARD, *Z. physiol. Chem.* 312, 104 (1958).
- [3] K. BERNHARD & U. GLOOR, *Helv.* 36, 296 (1953).
- [4] K. BERNHARD & H. R. GREUB, *Z. klin. Chemie klin. Biochem.*, im Druck.
- [5] G. WEITZEL, *Z. physiol. Chem.* 282, 185 (1947).

73. Über die Struktur der Phenazin-N-oxide

von H. P. Sigg und A. Toth

(9. II. 67)

Für Myxin, ein Breitband-Antibioticum, das aus dem Kulturfiltrat einer *Sporangium* Species isoliert werden konnte [1], wurde kürzlich die Struktur I vorgeschlagen [2]. Die bemerkenswerte Formulierung eines N-Peroxids veranlasste uns, die Strukturen verschiedener Phenazin-N-oxide zu überprüfen. Der bekannteste Vertreter dieser Klasse ist Iodinin, das aus *Pseudomonas iodinum* [3], *Brevibacterium crystalloiodinum* [4] und *Waksmania aerata sp. nov.* [5] isoliert werden konnte. Für Iodinin (II) wurde bereits von den Entdeckern die Struktur eines Dihydroxyphenazin-N,N'-dioxids postuliert und die Lage der Hydroxylgruppen wurde 12 Jahre später durch Reduktion zum synthetisch hergestellten 1,6-Dihydroxyphenazin sichergestellt [6]. Iodinin lässt sich durch Oxydation von 1,6-Dihydroxyphenazin mit Persäuren [7] in guter Ausbeute synthetisieren.

Wir können diese Struktur auf Grund folgender Beobachtungen bestätigen. Bei der Methylierung von Iodinin (II) mit Diazomethan entsteht vorwiegend 1,6-Dimethoxyphenazin-N,N'-dioxid (III), welches auch durch Oxydation von 1,6-Dimethoxyphenazin mit *m*-Chlorperbenzoesäure erhalten werden kann. Als Neben-

Modell 21 (NaCl-Optik) und die UV.-Spektren mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK 2, aufgenommen.

Oxydation von 1,6-Dimethoxyphenazin: 260 mg 1,6-Dimethoxyphenazin wurden in 20 ml Benzol suspendiert und mit einer Lösung von 550 mg *m*-Chlorperbenzoesäure (84-proz.) in 15 ml Benzol versetzt. Nach 19 Std. bei 20° wurde die nunmehr klare Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand an 60 g Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm) chromatographiert. Mit Chloroform-Methanol-(99:1) wurden 217 mg eluiert, die aus Benzol-Pentan 58 mg 1,6-Dimethoxyphenazin-N-oxid als gelborange Kristalle vom Smp. 180–182° gaben. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 1620, 1570, 1540, 1490, 1360, 1340, 1205, 1110, 980 und 790 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Äthanol): Maxima bei 278 nm ($\epsilon = 125\,000$), 328 nm ($\epsilon = 3680$), 385 nm ($\epsilon = 1840$), und 453 nm ($\epsilon = 5530$). Zur Analyse 4 Std. bei 40° im HV. getrocknet.

C ₁₄ H ₁₂ O ₃ N ₂	Ber. C 65,6	H 4,7	O 18,7	N 10,7%
(256,3)	Gef. „ 65,6	„ 4,8	„ 18,9	„ 11,0%

Die mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch eluierte nachfolgende rote Zone enthielt 97 mg, die aus Benzol-Pentan 37 mg 1,6-Dimethoxyphenazin-N,N'-dioxid als rotorange Kristalle vom Smp. 180–182° gaben. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 1610, 1555, 1480, 1340, 1110, 1095, 1070, 975 und 890 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Äthanol): Maxima bei 283 nm ($\epsilon = 41\,200$), 360 nm ($\epsilon = 3320$), 405 nm ($\epsilon = 2985$), 470 nm ($\epsilon = 5110$) und 495 nm ($\epsilon = 6000$). Zur Analyse 4 Std. bei 40° im HV. getrocknet.

C ₁₄ H ₁₂ O ₄ N ₂	Ber. C 61,8	H 4,4	O 23,5	N 10,3%
(272,3)	Gef. „ 61,3	„ 4,4	„ 23,1	„ 10,3%

Methylierung von Iodin: 40 mg synthetisches Iodin (Zers. 224–225°, im UV.-Spektrum (Äthanol) Maxima bei 287, 350 und 520 nm, bzw. nach Zusatz von 1N NaOH bei 303, 368, 415 und 615 nm), wurden in 70 ml CH₂Cl₂-CH₃OH-(1:1) gelöst und mit ätherischem Diazomethan versetzt. Nach 4stündigem Rühren bei 20° wurde die klare Lösung i. V. zur Trockne gebracht. Der Rückstand (45 mg) wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie auf einer 20 cm breiten Platte aufgetrennt (Träger: Kieselgel G, Fließmittel: CHCl₃-CH₃OH-(98:2)). Eluation der farbigen Zonen gab (mit sinkendem Rf-Wert): 3 mg 1-Hydroxy-6-methoxy-phenazin-10-oxid (Identifikation durch IR.-Spektrum), 9 mg 1-Hydroxy-6-methoxy-phenazin-5,10-dioxid (IV) (aus Aceton 2 mg rote Kristalle, Zers. ab 149°, Misch-Smp.³⁾ ohne Depression, IR.-Spektrum³⁾ deckungsgleich), 10 mg eines Gemisches von IV und II, und 15 mg 1,6-Dimethoxyphenazin-5,10-dioxid (II). Kristallisation aus Chloroform-Pentan gab 9 mg rot-orange Kristalle vom Smp. 177–178°. Misch-Smp. mit Vergleichsmaterial (s. oben) ohne Depression; IR.-Spektrum deckungsgleich mit demjenigen des Vergleichsmaterials.

Methylierung von Myxin: 15 mg synthetisches Myxin (IV)³⁾ wurden wie oben mit Diazomethan methyliert. Bei der präparativen Dünnschichtchromatographie wurden isoliert: 3 mg Ausgangsmaterial, 2,5 mg 1,6-Dimethoxyphenazin-5-oxid, 7 mg 1,6-Dimethoxyphenazin-5,10-dioxid (II) (aus Benzol-Pentan 4 mg rot-orange Kristalle vom Smp. 178–180°, Misch-Smp. ohne Depression, IR.-Spektren deckungsgleich), sowie 1,5 mg Gemisch.

ZUSAMMENFASSUNG

Für das Antibioticum Myxin wird die Struktur des 1-Hydroxy-6-methoxyphenazin-5,10-dioxids (IV) bewiesen²⁾.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG, Basel

³⁾ Das Vergleichsmaterial wurde nach [2] durch Oxydation von 1-Hydroxy-6-methoxyphenazin mit *m*-Chlorperbenzoesäure hergestellt: aus Aceton dunkelrote Kristalle mit Zers. ab 140°, IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 1605, 1560, 1480, 1345, 1090, 1070, 1050, 840 und 785 cm⁻¹, UV.-Spektrum (Äthanol): Maxima bei 285 nm ($\epsilon = 70\,440$), 350 nm ($\epsilon = 6500$), 405 nm ($\epsilon = 2900$) und 505 nm ($\epsilon = 6500$); nach Zugabe von 1N NaOH bei 278 nm ($\epsilon = 25\,200$), 304 nm ($\epsilon = 26\,200$), 410 nm ($\epsilon = 7440$) und 605 nm ($\epsilon = 3355$).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. A. PETERSON, D. C. GILLESPIE & F. D. COOK, *Canad. J. Microbiol.* **12**, 221 (1966).
 [2] O. E. EDWARDS & D. C. GILLESPIE, *Tetrahedron Letters* **1966**, 4867.
 [3] G. R. CLEMO & H. MCILVAIN, *J. chem. Soc.* **1938**, 479.
 [4] T. IRIE, E. KUROSAWA & I. NAGAOKA, *Bull. chem. Soc. Japan* **33**, 1057 (1960).
 [5] N. N. GERBER & M. L. LECHEVALIER, *Biochemistry* **3**, 598 (1964).
 [6] G. R. CLEMO & A. F. DAGLISH, *J. chem. Soc.* **1950**, 1481.
 [7] S. B. SEREBRYANYI, V. P. CHERNETSKII & A. I. KIPRIANOV, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **70**, 645 (1950); I. YOSHIOKA & Y. KIDANI, *J. pharmaceut. Soc. Japan* **72**, 1301 (1952).
 [8] Y. MORITA, *Chem. pharmaceut. Bull.* **14**, 419 (1966).
 [9] M. WEIGELE & W. LEIMGRUBER, *Tetrahedron Letters* **1967**, 715.

74. Synthese und Chiralität des (–)-Cannabidiols

Vorläufige Mitteilung

von T. Petrzilka, W. Haefliger, C. Sikemeier, G. Ohloff¹⁾ und A. Eschenmoser

(10. II. 67)

N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetal vermittelt die direkte Vereinigung von (+)-*cis*- und (+)-*trans-p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) mit Olivetol zu (–)-Cannabidiol. Dies stellt den bisher wohl einfachsten synthetischen Zugang²⁾ in die Reihe der optisch aktiven Inhaltsstoffe des Haschisch [2] (vgl. auch die zusammenfassende Darstellung von CLAUSSEN & KORTE [3]) dar und bedeutet zugleich die Festlegung deren Chiralität. Wir berichten hier in vorläufiger Form über diese Ergebnisse.

In einem typischen Versuch wurde ein Gemisch von 6,2 mMol (+)-*trans-p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) (I)³⁾, 5,6 mMol Olivetol (III) [4] und 7,3 mMol N,N-Dimethylformamid-dineopentylacetal [5] in Methylenchlorid (30 ml) 63 Std. bei Raumtemperatur unter Stickstoff stehengelassen. Nach chromatographischer Auftrennung des mit Wasser aufgearbeiteten Reaktionsproduktes⁴⁾ an Silicagel und Florisil isolierte man nach Destillation im Hochvakuum 25% öliges, dünn-schichtchromatographisch einheitliches (–)-Cannabidiol (IV), 29% eines öligen Isomeren, dem wir auf Grund der analytischen und spektroskopischen Daten (vgl. Tabelle) die Struktur des «(–)-*cis*-Cannabidiols» (V) zuschreiben, sowie 35% des Ausgangsprodukts Olivetol. Ein analoger, von (+)-*cis-p*-Menthadien-(2,8)-ol-(1) (II)⁵⁾ ausgehender Versuch lieferte nach gleicher Reaktionsdauer⁶⁾ neben ca. 64% Olivetol 21% (–)-Cannabidiol und 5% des Stereoisomeren V.

¹⁾ FIRMENICH & CIE., Laboratoire d'Etudes des Procédés, La Plaine (Genève).

²⁾ Vgl. die bisher publizierten Synthesen der Arbeitskreise von MECLOULAM, TAYLOR & KIERSTEAD [1].

³⁾ $[\alpha]_D^{25} = +63,6^\circ$ (in Substanz); Darstellung vgl. [7a].

⁴⁾ Das Reaktionsergebnis war im wesentlichen davon unabhängig, ob das Reaktionsprodukt vor der chromatographischen Auftrennung destilliert wurde (Siedebereich 170–210°/ca. 0,001 Torr) oder nicht.

⁵⁾ $[\alpha]_D^{25} = +161^\circ$ (in Substanz); Darstellung vgl. [7a] und Anmerkung ¹²⁾.

⁶⁾ Rohprodukt vor der Chromatographie nicht destilliert.