

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *K. Arima et al.*, Agr. biol. Chemistry 28, 575 (1964).
 [2] *K. Arima et al.*, J. Antibiot. [A] 18, (5), 207 (1965).
 [3] *Y. Morimoto et al.*, Tetrahedron Letters 1968, 209.
 [4] *H. Nakano et al.*, Tetrahedron Letters 1966, 737; Yakugaku Zasshi 86, 159 (1966).
 [5] *S. Umio et al.*, Chem. pharmaceut. Bull. 17, 559 (1969) und daran anschliessende Publikationen.
 [6] *W. Wislicenus*, Ber. deutsch. Chem. Ges. 41, 3334, 3761, 4123 (1908); Liebigs Ann. Chem. 436, 42 (1924).
 [7] *A. Reissert*, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, 1030 (1887).
 [8] *A. Sieglitz*, «Fortschritte der Teerfarbenfabrikation» (*P. Friedländer*, ed.), Bd. 23, 191, Verlag J. von Springer, Berlin 1940.
 [9] *H. Singer & W. Shive*, J. Amer. chem. Soc. 77, 5700 (1955).
 [10] *L. Knorr*, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 302, 1559 (1885); *C. Paal*, *ibidem* 18, 2254 (1885).
 [11] *W. Wislicenus & E. Thoma*, Liebigs Ann. Chem. 436, 46 (1924).
 [12] *R. Robinson et al.*, J. chem. Soc. 119, 1609, 1634 (1921).
 [13] *E. J. Nienhouse et al.*, J. Amer. chem. Soc. 89, 4557 (1967).
 [14] *Houben-Weyl*, «Methoden der organischen Chemie», Bd. V 3, 885, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1962.
 [15] Belg. Patent Nr. 670427.
 [16] *Gmelin-Kraut*, «Handbuch der anorganischen Chemie», Band V, Abt. 1 825 (7. Auflage), Verlag C. Winter, Heidelberg (1909).

48. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

103. Mitteilung [1]

Zur Stereochemie des Lankamycins

von **R. Muntwyler** und **W. Keller-Schierlein**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

Herrn Prof. Dr. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

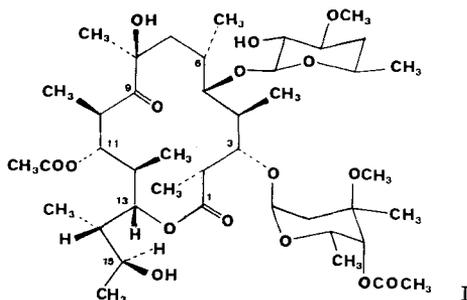
(20. XII. 71)

Summary. The stereochemical structure of the macrolide antibiotic lankamycin could be completed by an extended NMR.-analysis of the degradation products III, IV, VI and VIII.

Die Konstitutionsformel des Makrolid-Antibioticums Lankamycin I beruht im wesentlichen auf Abbauprodukten, die vor ca. 10 Jahren in unserem Laboratorium durchgeführt wurden [2], sowie auf einer eingehenden NMR.-spektroskopischen Studie von *Egan & Martin* [3]. Die letzteren konnten ausserdem zeigen, dass das Lankamycin im Bereich des 14gliedrigen Lactonringes sowohl in der Konfiguration wie auch in der Konformation mit dem Erythromycin und zahlreichen seiner Derivate weitgehend übereinstimmt [3] [4]¹⁾. Einzig über die Konfiguration in der Seitenkette (Kohlenstoffatome 14 und 15 des Lankamycins) konnten die Untersuchungen von *Egan & Martin* [3] keinen Aufschluss geben, da dem Erythromycin die entsprechenden Chiralitätszentren fehlen. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Konfigura-

¹⁾ *Egan & Martin* [3] verwenden ein anderes, unseres Erachtens irreführendes Konzept der stereochemischen Formulierung, sodass an den C-Atomen 4 und 11 *scheinbar* unterschiedliche Chiralitäten resultieren. Zur Stereochemie des Erythromycins vgl. [5].

tion an diesen beiden C-Atomen und vervollständigt damit die Stereochemie des Lankamycins gemäss Formel I.



Den Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen bildeten der als Cyclohalbacetal vorliegende Aldehyd II und das Lacton IV, die die C-Atome 9 bis 16 des Aglykons gemäss der Korrelationstabelle 1 repräsentieren und die wir seinerzeit [2] durch mehrstufigen Abbau aus Lankamycin erhalten hatten. Zunächst erlaubte eine eingehende NMR.-Studie der Verbindungen III und IV eine Überprüfung der von *Egan & Martin* postulierten Konfiguration an den C-Atomen 10 bis 12 des Lankamycins, die in den Abbauprodukten III, IV und VI als Glieder eines sechsgliedrigen Ringes vorkommen (C(2) bis C(4)).

Tabelle 1. Korrelation entsprechender C-Atome

Verbindung:	Lankamycin I	C ₁₁ -Lacton IV bzw. Verbindung III	C ₈ -Lacton VI
C-Atome:	9	1	—
	10	2	—
	11	3	1
	12	4	2
	13	5	3
	14	6	4
	15	7	5
	16	8	6

Im NMR.-Spektrum der Verbindung III (s. exp. Teil), die zu 80% aus dem Anomeren mit axialer Lage von H-C(1) besteht, interessieren vor allem das Doppeldublett bei $\delta 4,68$ ppm (H-C(3)) mit den Kopplungskonstanten 11 und 5 Hz sowie das Signal bei tiefstem Feld, $\delta 5,28$ ppm, das gemäss den Erfahrungen in der Zuckerreihe dem zwei Sauerstoffatomen anliegenden Proton am Anomeriezentrum (H-C(1)) zukommt. Das letztere Signal ist ein Dublett; der hohe Wert seiner Kopplungskonstanten $J_{1,2} = 9$ Hz beweist, dass die beiden Wasserstoffatome an C(1) und C(2) axial angeordnet sind. Das Signal von H-C(3) ($\delta 4,68$ ppm) besitzt ebenfalls eine grosse Kopplungskonstante: $J_{3,2} = 11$ Hz. Demgemäss besitzt auch das Wasserstoffatom an C(3) eine axiale Lage. Die zweite Kopplungskonstante dieses Doppeldubletts ($J_{3,4}$) beträgt dagegen nur 5 Hz, was für eine äquatoriale Lage von H-C(4) spricht. Demgemäss sind die Substituenten an C(1), C(2) und C(3) der Verbindung III äquatorial, derjenige an C(4) dagegen axial angeordnet, wie die Konformationsformel IX angibt.

Die daraus abgeleitete Konfiguration an den C-Atomen 1–4 bestätigt die von *Egan & Martin* [3] auf andere Weise bestimmte Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 10 bis 12 des Lankamycins.

Wegen der äquatorialen Lage von H–C(4) in der Verbindung III kann die Kopplungskonstante $J_{5,4} = 1,5$ Hz des Signals von H–C(5) ($\delta 3,22$ ppm) nicht eindeutig interpretiert werden, da sie sowohl mit einer äquatorial-äquatorialen wie auch mit einer axial-äquatorialen Beziehung der beiden Protonen an C(4) und C(5) verträglich ist. Die Anordnung des Substituenten an C(5) in den Formeln III und IX erfolgt daher zunächst in Anlehnung an die Formulierung des Lankamycins nach *Egan & Martin* [3] und wird später experimentell bestätigt (s. unten).

Ein diese Befunde bestätigendes Ergebnis gab eine NMR.-Analyse des Lactons IV. Im ungestörten Spektrum (s. exp. Teil) ist allerdings von den in diesem Zusammenhang bedeutsamen Signalen nur das Doppeldublett von H–C(5) bei $\delta 4,18$ ppm mit $J_{5,6} = 7,5$ und $J_{5,4} = 2$ Hz zu erkennen, während die Signale von H–C(3) und H–C(7) bei $\delta 3,75$ bis $4,0$ ppm weitgehend überlappen. Durch Zusatz von 2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandionato-europium liessen sich diese Signale dagegen schön voneinander trennen und durch Spinentkopplung leicht zuordnen (Fig. 1).

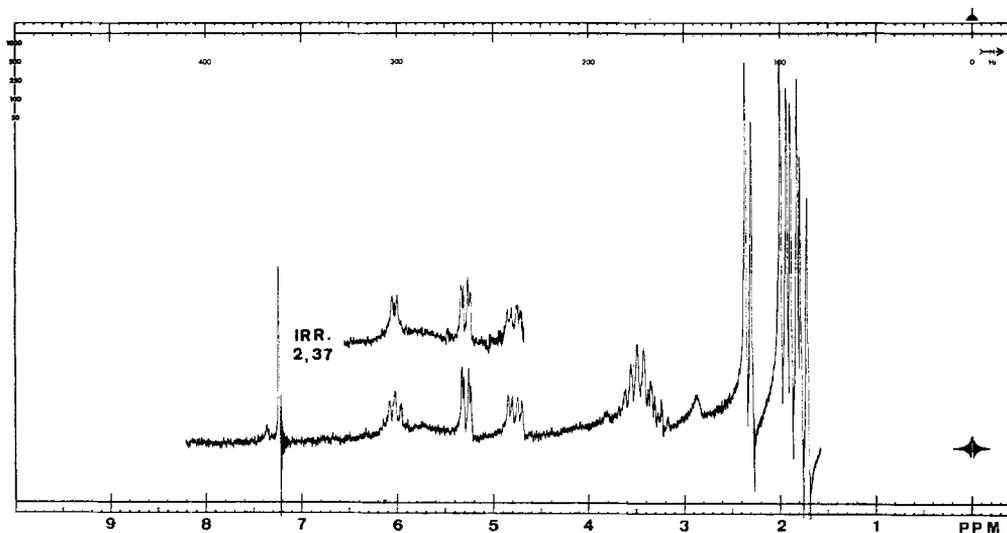


Fig. 1. NMR.-Spektrum des Lactons IV in $CDCl_3$ (100 MHz) nach Zusatz von 2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandionato-europium (Mol-Verhältnis 0,4:1)

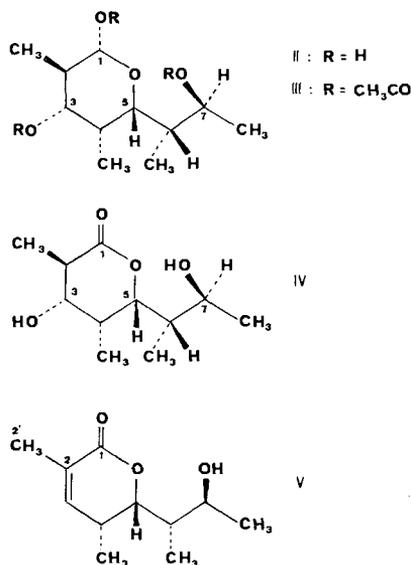
Am stärksten nach tieferem Feld verschoben ($\delta 6,03$ ppm) ist ein Signal, das auf Grund seiner Multiplizität und der Spinentkopplung eindeutig dem Proton an C(7) zugeordnet werden kann. Die Hydroxylgruppe in der Seitenkette tritt demnach vorherrschend mit dem Europium in Wechselwirkung. Von den beiden übrigen Signalen in diesem Feldbereich ähnelt dasjenige bei $\delta 5,3$ ppm sehr stark dem Signal von H–C(5) im ungestörten Spektrum und wird demnach dem Proton neben dem Lactonring-Sauerstoffatom zugeordnet mit $J_{5,6} = 7,5$ und $J_{5,4} = 2$ Hz entsprechend den analogen Kopplungskonstanten in der Verbindung III. Demnach gehört das Doppel-

dublett bei 4,79 ppm, mit dem Kopplungskonstanten $J_{3,2} = 10$ und $J_{3,4} = 4$ Hz (axial-äquatoriale Beziehung), zu H-C(3).

Wegen des Fehlens von H-C(1) im Lacton IV ist dessen NMR.-Spektrum weniger aufschlussreich als das der Verbindung III (s. oben), bestätigt aber weitgehend die dort gefundene Konformation (IX) und damit die in den Formeln II bis IV angegebene Konfiguration.

In den Formeln der Abbauprodukte III und IV wurde die Chiralität entsprechend der Konfiguration des Lankamycins nach *Egan & Martin* und in Anlehnung an die Konfiguration des Erythromycins [5] angenommen und steht zum positiven *Cotton*-Effekt bei 225 nm des Lactons IV nicht im Widerspruch (vgl. [4]).

Um die Kohlenstoffatome 13 bis 15 des Lankamycins in eine der Konformationsanalyse durch NMR.-Spektroskopie zugängliche Umgebung, d.h. in einen sechsgliedrigen Ring zu bringen, wurde das Lacton IV weiter abgebaut. Zunächst liess sich durch säurekatalysierte β -Elimination das α,β -ungesättigte Lacton V gewinnen. Von den beiden Abbau-Sequenzen, die damit durchgeführt wurden, lieferten die Ozonolyse und die oxydative Ozonidsplaltung ein Gemisch, aus dem sich durch Chromatographie als Hauptprodukt eine einheitliche Verbindung isolieren liess, die sich durch die Analyse, das Massen- und das NMR.-Spektrum als das Pyruvat VI zu erkennen gab. Der Brenztraubensäurerest muss dabei den C-Atomen 1, 2 und 2' des Lactons V entstammen. Das Lacton VI wurde in guter Ausbeute, das Lacton VII mit freier Hydroxylgruppe an C(3) dagegen nur in einem von mehreren Ansätzen und in geringer Ausbeute rein erhalten.



Das NMR.-Spektrum des Lactons VI (Fig.2) zeigt im Gebiet von $\delta 4$ bis 5 ppm zwei isolierte Signale von Wasserstoffatomen, die Ester-Sauerstoffatomen anliegen. Auf Grund der Multiplizität können sie eindeutig wie folgt zugeordnet werden: Das Triplet bei $\delta 4,9$ ppm, mit den Kopplungskonstanten $J_{3,2} = J_{3,4} = 10$ Hz, gehört zum

Wasserstoffatom an C(3) (vgl. auch die Spinentkopplung in Fig. 2). Daraus ergibt sich eine axiale Lage der drei Wasserstoffatome an C(2), C(3) und C(4). Das Signal bei $\delta 4,13$ ppm ist ein zweifaches Quartett mit $J_q = 6$ Hz und $J_d = 10,5$ Hz. Bei der Spinentkopplung unter Einstrahlung beim Signal der Methylprotonen ($\delta 1,47$ ppm) wird es zu einem Dublett mit $J = 10,5$ Hz. Daraus ergibt sich die diaxiale Wechselbeziehung der Protonen an C(5) und C(4) und somit die all-*trans*-Anordnung aller Substituenten am Lactonring, entsprechend der Formel VI.

Da die Konformation von δ -Lactonen oft (vgl. z. B. [6] und [7]) als Boot oder als Halbsessel mit ebener Lage der vier Zentren C–CO–O–C angenommen wird, schien es uns, dass die obige Ableitung der Konfiguration, der eine sesselähnliche Konforma-

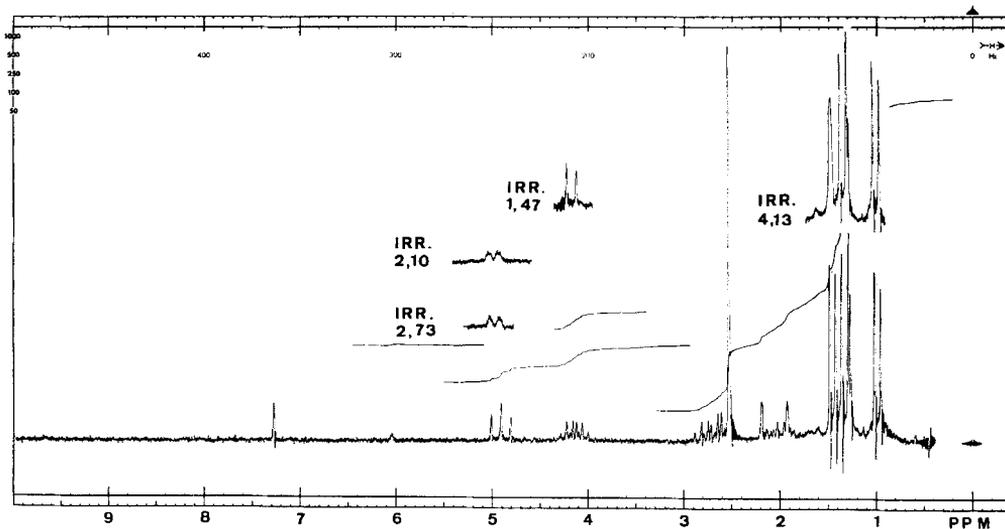
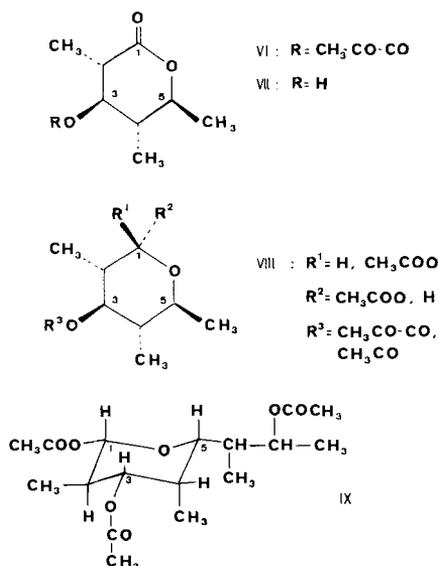


Fig. 2. NMR.-Spektrum des Lactons VII in $CDCl_3$ (100 MHz) mit Spinentkopplung.

tion zugrunde liegt, nicht jeder Kritik standzuhalten vermöge. Es wurde daher versucht, das Lacton V in einer zweiten Reaktionsserie zu einem Derivat des Typs VIII abzubauen, dem in Analogie zu den Zuckern sicher eine Sesselkonformation zuzuschreiben wäre. Durch Oxydation mit Osmiumtetroxid wurde aus V ein Diol erhalten, das nicht näher charakterisiert wurde. Der weitere Abbau mit Natriumperjodat und die anschließende Acetylierung führte zu einem Gemisch (VIII), dessen Komponenten sich durch die Stereochemie an C(1) (Anomerie) und das Vorliegen von Pyruvat- bzw. Acetatresten an O–C(3) unterschieden. Eine völlige Trennung in die Einzelkomponenten gelang nicht. Immerhin konnte durch Chromatographie eine Fraktion abgetrennt werden, in der die beiden anomeren Pyruvate stark vorherrschten, was sich durch ein stark hervortretendes Singulett bei $\delta 2,50$ ppm ($CH_3-CO-CO-O-$) zu erkennen gab²⁾. Spätere Fraktionen enthielten dagegen fast nur noch die beiden Diacetate mit Singuletten bei $\delta 2,15$ und $2,23$ ppm, während das Pyruvatsignal bei $\delta 2,5$ ppm nur noch schwach in Erscheinung trat (ca. 10%).

²⁾ Brenztraubensäure-methylester gibt ein Singulett bei $\delta 2,4$ ppm.

Die Wasserstoffatome an C(3) der beiden anomeren Diacetate gaben zwei Triplette bei δ 4,70 und 4,98 ppm mit $J_{3,2} = J_{3,4} = 10$ Hz. Damit war die axiale Lage der Wasserstoffatome an C(2), C(3) und C(4) bestätigt. Zwei breite Multiplette bei δ 3,4 und 3,7 ppm müssen den Wasserstoffatomen an C(5) der beiden Anomeren zugeordnet werden, denn sie werden bei der Spinrentkopplung (Einstrahlung mit den Frequenzen von H-C(6), 1,32 bzw. 1,23 ppm) zu Dubletten mit $J_{5,4} = 9,5-10$ Hz vereinfacht. Diese Kopplungskonstante zeigt, dass auch H-C(5) axial angeordnet ist. Dies führt zu der in der Formel VIII wiedergegebenen Konfiguration der Abbauprodukte und somit zu der in Formel I gegebenen Ergänzung der Konfiguration des Lankamycins an den Kohlenstoffatomen 14 und 15. Das Lankamycin besitzt demnach die Konfiguration 2-R, 3-S, 4-R, 5-S, 6-S, 8-S, 10-R, 11-S, 12-S, 13-R, 14-S, 15-S.



Die gute Übereinstimmung der Kopplungskonstanten zwischen entsprechenden Protonenpaaren in den Abbauprodukten VI und VIII zeigt im übrigen an, dass offensichtlich die Einebnung der Gruppe C-CO-O-C im Lacton keineswegs perfekt ist, sondern dass dieses in Lösung in einer Konformation vorliegt, die von der eines echten Sessels nur wenig abweicht.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die NMR.-Spektren wurden mit einem *Varian*-Spektrographen, Modell HA-100 in CDCl₃ aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind in δ -Einheiten gegenüber Tetramethylsilan als internem Standard, Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Es bedeuten: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *dd* = Doppeldublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *p* = Quintett, *m* = Multiplett, *k* = komplex aufgespaltene Signalgruppe.

Für die Säulenchromatographie verwendeten wir Kieselgel *Merck*, unter 0,08 mm, für die Dünnschichtchromatographie *Merck*-Fertigplatten F₂₅₄.

Tri-O-acetylderivat des 1-R, 2-R, 3-S, 4-R, 5-R, 6-S, 7-S-2, 4, 6-Trimethyl-3, 5, 7-trihydroxyoctanal-cyclohalbacetals (III). Das wie früher [2] bereitete Acetylderivat wurde nach chromatographischer Reinigung im Hochvakuum bei 130° destilliert. Obwohl die farblose Flüssigkeit im Dünnschicht-

schichtchromatogramm einheitlich schien, zeigte das NMR.-Spektrum die Anwesenheit von ca. 20% des anomeren Derivates an. NMR.-Spektrum: δ 0,8–1,2 (*k*, 12 H; 4 C–CH₃); 2,07 (*s*, 3 H); 2,14 (*s*, 3 H); 2,17 (*s*, 3 H); 1,8–2,3 (*b*, 3 H); 3,22 (*dd*, $J_{5,6} = 9,5$; $J_{5,4} = 1,5$; H–C(5)); 4,68 (*dd*, $J_{3,2} = 11$; $J_{3,4} = 5$; H–C(3)); 4,8–5,1 (*m*, H–C(7)); 5,28 (*d*, $J = 9$; H–C(1)). Von der anomeren Verbindung sind folgende Signale gut zu erkennen: δ 3,60 (*dd*, $J_{5,6} = 9$; $J_{5,4} = 1,5$; H–C(5)); 6,07 (*d*, $J = 4$; H–C(1)).

C₁₇H₂₈O₇ Ber. C 59,28 H 8,19% Gef. C 59,15 H 8,14%

2-R, 3-S, 4-R, 5-R, 6-S, 7-S-2, 4, 6-Trimethyl-3, 7-dihydroxy-octan-5-olid (IV). Das bereits früher beschriebene Lacton [2] gab aus Äther farblose Kristalle mit Smp. 92°. IR.-Absorptionsspektrum in Chlf.: $\nu(\text{OH})$ 3450 cm⁻¹, $\nu(\text{CO})$ 1720 cm⁻¹. Massenspektrum: *m/e* 198 (1,5%, *M*–18), 170 (12%), 143 (100%). NMR.-Spektrum: δ 1,06 (*d*, $J = 7$, 3 H); 1,09 (*d*, $J = 7$, 3 H); 1,18 (*d*, $J = 6,5$, CH₃–C(2)); 1,44 (*d*, $J = 7$, H₃–C(8)); 1,8–2,7 (*b*, 5 H; 2 OH, 3 CH); 3,7–4,0 (*k*, 2 H; H–C(3) und H–C(7)); 4,18 (*dd*, $J_{5,6} = 7,5$; $J_{5,4} = 2$; H–C(5)). NMR.-Spektrum nach Zusatz von 0,4 Mol 2, 2, 6, 6-Tetramethyl-3, 5-heptandionato-europium pro Mol Lacton: Fig. 1. ORD. in Äthanol: $\Theta_{225} = +5100^\circ$, $\Theta_{270} = +1180^\circ$.

4-S, 5-R, 6-S, 7-S-2, 4, 6-Trimethyl-7-hydroxy-oct-2-en-5-olid (V). 256 mg Lacton IV in 0,4 ml Methanol und 40 ml *N* Schwefelsäure wurden im Bombenrohr 70 Min. auf 125° erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Natriumbicarbonat auf pH 6 eingestellt, sechsmal mit Äthylacetat extrahiert und die mit wenig Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Auszüge eingedampft. Der Rückstand von 216 mg wurde an 20 g Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat 7:3 chromatographiert. Die dünnstichtchromatographisch einheitlichen Fraktionen gaben 159 mg (68% d. Th.) reines ungesättigtes Lacton V. Spätere, mit Äthylacetat eluierte Fraktionen enthielten noch 18 mg Ausgangsmaterial. Das ungesättigte Lacton wurde im Hochvakuum bei 100° als farblose Flüssigkeit destilliert. Massenspektrum: *m/e* 198 (1,5%, *M*⁺), 183 (5%), 170 (3%), 154 (100%). UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol: λ_{max} 218 nm ($\log \epsilon$ 3,87). IR.-Absorptionsspektrum in Chlf.: $\nu(\text{OH})$ 3620, 3480 cm⁻¹, $\nu(\text{CO})$ 1710 cm⁻¹ (breit). NMR.-Spektrum: δ 1,09 (*d*, $J = 7$, 3 H); 1,10 (*d*, $J = 7$, 3 H); 1,17 (*d*, $J = 7$, 3 H); 1,93 (*d*, $J = 1,5$, 3 H); 1,8–2,2 (*k*, 1 H), 2,25–2,6 (*k*, 2 H, eines davon mit D₂O austauschbar); 3,87 (*p*, $J = 6$, H–C(7)); 4,30 (*dd*, $J_{5,6} = 8$, $J_{5,4} = 3,5$; H–C(5)); 6,67 (*dq*, $J_{3,4} = 7$, $J_{3, \text{CH}_3} = 1,5$; H–C(3)).

2-S, 3-R, 4-S, 5-S-2, 4-Dimethyl-3-pyruvyl-oxy-hexan-5-olid (VI). In 130 mg Lacton V in 15 ml abs. Methylenchlorid wurde bei 0° 75 Min. lang ein ozonhaltiger Sauerstoffstrom eingeleitet. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgetrieben, der Rückstand in 20 ml Eisessig aufgenommen und mit 4,5 ml 30-proz. Wasserstoffsuperoxid 50 Min. bei 90° und 12 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. Nach dem Vermischen mit 50 ml Wasser wurde der Überschuss des Oxydationsmittels mit Natriumbisulfit zersetzt, die Lösung mit Natriumbicarbonat auf pH 6 eingestellt und achtmal mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Nach dem Waschen mit wenig Wasser, Trocknen und Eindampfen gab der Extrakt 247 mg Rohprodukt, das an 33 g Kieselgel mit Benzol/Methanol 28:1 chromatographiert wurde. Nach 9 mg uneinheitlichen Verunreinigungen wurden 21 mg Pyruvat (VI) als dünnstichtchromatographisch einheitliches Öl erhalten. Spätere, mit Benzol/Methanol 9:1 eluierte Fraktionen gaben 86 mg uneinheitliches Material, aus dem durch erneutes Chromatographieren weitere 8 mg Pyruvat erhalten wurden sowie wenige mg einer Fraktion, die gemäss NMR.-Spektrum vorwiegend aus dem Lacton VII bestand. Das Pyruvat VI war nach der Destillation im Hochvakuum bei 100° ein farbloses Öl. IR.-Absorptionsspektrum in Chlf.: $\nu(\text{CO})$ 1735 cm⁻¹ (breit). Massenspektrum: *m/e* 228 (0,6%, *M*⁺), 184 (0,7%), 141 (10%), 97 (100%). NMR.-Spektrum mit Spinentkopplung: s. Fig. 2.

C₁₁H₁₆O₅ Ber. C 57,88 H 7,07% Gef. C 57,82 H 7,20%

Acetat-Pyruvat-Gemisch VIII. Zu einer Lösung von 200 mg Lacton V in 4 ml abs. Pyridin und 2 ml abs. Äther wurden innert 18 Min. bei –20° 304 mg Osmiumtetroxid in 4 ml abs. Äther zugepfropft. Die Mischung wurde 30 Min. bei –30° und 24 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und dann mit 10 ml einer gesättigten Lösung von Natriumbisulfit in Pyridin/Wasser 1:1 versetzt. Nach dem Verdünnen der dunkelbraunen Lösung mit Wasser auf 30 ml wurde während 15 Std. kontinuierlich mit Äthylacetat extrahiert. Eindampfen des Extrakts gab 258 mg rohes Diol als braune, zähe Masse.

221 mg des Rohproduktes in 20 ml Wasser wurden mit 40 ml 0,1-M Natriumperjodatlösung 24 Std. bei 20° oxydiert und dann sechsmal mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Der mit Natrium-

sulfat getrocknete Extrakt gab nach dem Eindampfen 129 mg fast farblosen Rückstand, der im Dünnschichtchromatogramm vorwiegend ein Hauptprodukt (Rf 0,33 mit Chloroform/Äthylacetat 7:3) neben mehreren Nebenkomponten zeigte.

72 mg des Produktes wurden mit Pyridin/Essigsäureanhydrid 18 Std. bei Raumtemperatur acetyliert, das Reaktionsgemisch in 30 ml Wasser gegossen und nach 15 Min. mit Äthylacetat ausgezogen. Der mit verd. Salzsäure, Natriumbicarbonat und Wasser gewaschene Extrakt wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand an 10 g Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform/Äthylacetat 19:1 wurden zunächst Fraktionen erhalten, die im NMR.-Spektrum ein starkes Singulett bei 2,51 ppm (Pyruvat) zeigten. Mit dem gleichen Elutionsmittel folgten 45 mg farbloses Öl, das gemäss Dünnschichtchromatogramm einheitlich schien (Rf 0,53 mit Chloroform/Äthylacetat 9:1). Das Eluat wurde im Hochvakuum bei 120° destilliert. Das NMR.-Spektrum zeigte, dass ein Gemisch der beiden anomeren Diacetate VIII zu etwa gleichen Anteilen vorlag, das mit wenig Pyruvat verunreinigt war: δ 0,75–1,0 (*h*, 6 H); 1,23 (*d*, *J* = 6,5; CH₃–C(5) des einen Anomeren); 1,30 (*d*, *J* = 6,5; CH₃–C(5) des anderen Anomeren); 1,3–2,1 (*m*, H–C(2) und H–C(4)); 2,16 (*s*, 3 H); 2,26 (*s*, 3 H); 2,51 (*s*, ca. 0,3 H, Verunreinigung durch Pyruvat); 3,40 (*m*, nach Einstrahlung bei δ 1,30: *d*, *J* = 8,5; H–C(5) des einen Anomeren); 3,70 (*m*, nach Einstrahlung bei δ 1,23: *d*, *J* = 10; H–C(5) des anderen Anomeren); 4,69 (*t*, *J* = 10; H–C(3) des einen Anomeren); 4,98 (*t*, *J* = 10; H–C(3) des anderen Anomeren); 5,5 und 6,05 (H–C(1) der beiden Anomeren).

Die Mikroanalysen verdanken wir unserer analytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*), die NMR.-Spektren unserem NMR.-Laboratorium (Leitung Prof. *J.-F. Oth*) und die Massenspektren Herrn Dr. *J. Seibl*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 102. Mitt.: *M. Brufani, L. Cellai, C. Musu & W. Keller-Schierlein*, Gazz. chim. ital. (im Druck).
- [2] *W. Keller-Schierlein & G. Roncari*, Helv. 45, 138 (1962); Helv. 47, 78 (1964); *G. Roncari & W. Keller-Schierlein*, Helv. 49, 705 (1966).
- [3] *R. S. Egan & J. R. Martin*, J. Amer. chem. Soc. 92, 4129 (1970).
- [4] *T. J. Perun, R. S. Egan, P. H. Jones, J. R. Martin, L. A. Mitscher & B. J. Slater*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1969, 116.
- [5] *D. R. Harris, S. G. McGeachin & H. H. Mills*, Tetrahedron Letters 1965, 679.
- [6] *H. Wolf*, Tetrahedron Letters 1966, 5151.
- [7] *A. McL. Mathieson*, Tetrahedron Letters 1963, 81; *K. K. Cheung, K. H. Overton & G. A. Sim*, Chem. Commun. 1965, 634.

49. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

104. Mitteilung [1]

Die Struktur des Cinerubins B.

von **W. Richle, E. K. Winkler, D. M. Hawley, M. Dobler**
und **W. Keller-Schierlein**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

Herrn Prof. Dr. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

(10. I. 72)

Summary. The structural determination of the anthracycline antibiotic Cinerubine B by degradation, spectroscopic studies and an X-ray crystallographic analysis of a degradation product is described.

1. Einleitung. – Kürzlich konnten wir über die Struktur des Cinerubins A [2], eines antimittotischen Anthracyclin-Antibioticums, das von einem Actinomyceten