

Tabelle Z3 (Fortsetzung)

I	II		III	IV	V	VI	IX
	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>					
Z29	OCH <sub>3</sub>	H	– 76,2	8 K	236–237 7	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O (254,28) C 66,12 H 5,55 N 22,04 C 66,34 H 5,60 N 22,22	
Z30	OCH <sub>3</sub>	Cl	73,7 39,5	7 K	216–217 7	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O (288,74) C 58,24 H 4,54 N 19,40 C 58,05 H 4,40 N 19,42	
Z31	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	– 28,4	2 B	173–173,5 3	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O (316,35) C 72,13 H 5,10 N 17,71 C 72,04 H 5,21 N 17,78	

Die Elementaranalysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung (unter Leitung von Herrn Dr. W. Padowetz), die Elektronenspektren sowie die Fluoreszenzspektren in der physikalischen Abteilung (unter Leitung der Herren Dres. H. Hürzeler und B. G. Somers) der CIBA-GEIGY AG, Werk Klybeck, durchgeführt bzw. aufgenommen. Den Herren PD Dr. R. F. Zürcher und Dr. J. Kelemen danken wir für wertvolle Anregungen und Diskussionen.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Brunold & A. E. Siegrist, *Helv.* 55, 818 (1972).
- [2] A. E. Siegrist, *Helv.* 50, 906 (1967).
- [3] B. Weickhardt & A. E. Siegrist, *Helv.* 55, 138 (1972).
- [4] C. Willgerodt & H. Klein, *J. prakt. Chem.* 2, 60, 101 (1899).
- [5] J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R. K. Mackie & R. J. G. Searle, *J. chem. Soc.* 1965, 4836.
- [6] E. Bamberger & R. Hübner, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 36, 3827 (1903).
- [7] D. Dal Monte & B. Bologna, *Chem. Abstr.* 53, 16120i (1959).
- [8] A. Rosenstiehl & E. Suais, *C.r. hebd. Séances Acad. Sci.* 134, 607 (1902).
- [9] T. Zincke & A. T. Lawson, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 19, 1456 (1886); *ibid.* 20, 1178 (1887).
- [10] C. Willgerodt & H. Klein, *J. prakt. Chem.* 2, 55, 391 (1897); *ibid.* 60, 98 (1899).
- [11] I. Cepciansky, V. Vanicek & Z. Vyba, *Chem. Abstr.* 65, 2379d (1966).

## 229. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

102. Mitteilung<sup>1)</sup>

## Über die Struktur der Venturicidine A und B

von M. Brufani, L. Cellai, C. Musu und W. Keller-Schierlein

Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, I<sup>a</sup> Cattedra, dell'Università, Roma;

Laboratorio di Strutturistica chimica «Giordano Giacomello», CNR., Roma;

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

(5. VII. 72)

*Summary.* Chemical degradations and spectroscopic investigations of the macrolide antibiotics venturicin A and B are described. In combination with an X-ray crystallographic analysis they lead to complete structures.

<sup>1)</sup> 101. Mitt. s. [1].

**1. Eigenschaften der Venturicidine A und B.** – Die Venturicidine A und B sind zwei antifungische Antibiotica, die aus Kulturen eines Stammes von *Streptomyces aureofaciens* isoliert wurden [2]. Das Venturicidin A ist ein Glycosid der 3-O-Carbamyl-2-desoxy-D-rhamnose, das Venturicidin B ein solches der 2-Desoxy-D-rhamnose. Die beiden Antibiotica besitzen auf Grund unserer früheren Untersuchungen [2] wahrscheinlich das gleiche Aglykon, das aber früher nicht in reiner Form erhalten werden konnte. Die Strukturformeln I und II gründen sich auf Abbaureaktionen, eingehende spektroskopische Untersuchungen und eine dreidimensionale Kristallstrukturanalyse eines *p*-Jodbenzolsulfonates [3]. In dieser Arbeit berichten wir über den chemischen und spektroskopischen Teil der Strukturaufklärung, der die röntgenographisch abgeleitete Struktur teils bestätigt, teils ergänzt.

Die früher auf Grund von Mikroanalysen und dampfdruckosmetrischen Molekulargewichtsbestimmungen abgeleiteten Bruttoformeln,  $C_{43}H_{71}NO_{12}$  (Venturicidin A) und  $C_{42}H_{70}O_{11}$  (Venturicidin B), stimmen mit den Strukturformeln nicht überein. Experimentelle Belege für die revidierten Summenformeln,  $C_{41}H_{67}NO_{11}$  bzw.  $C_{40}H_{66}O_{10}$ , werden im Verlauf dieser Abhandlung gegeben.

Die Massenspektren der beiden Venturicidine zeigen keine Molekularpiks. Das Spektrum des Venturicidins A besitzt dagegen ein intensives Signal bei  $m/e$  558 ( $M - 191$ ), dessen Ion durch Elimination einer Molekel 3-O-Carbamyl-2-desoxy-D-rhamnose ( $C_7H_{13}NO_5$ ) erklärt werden kann, und weitere Piks bei  $m/e$  540 ( $M - 191 - 18$ ), 522 ( $M - 191 - (2 \times 18)$ ), 514 ( $M - 191 - 44$ ;  $CO_2$ ) und 496 ( $M - 191 - 44 - 18$ ).

Auf Grund der UV.-Spektren der beiden Venturicidine mit einem niedrigen Maximum bei ca. 280–300 nm liegt als einziger Chromophor eine nicht konjugierte Keto-Gruppe vor. Das NMR.-Spektrum von Venturicidin A (Fig. 1) besitzt bei 0,8 bis 1,2

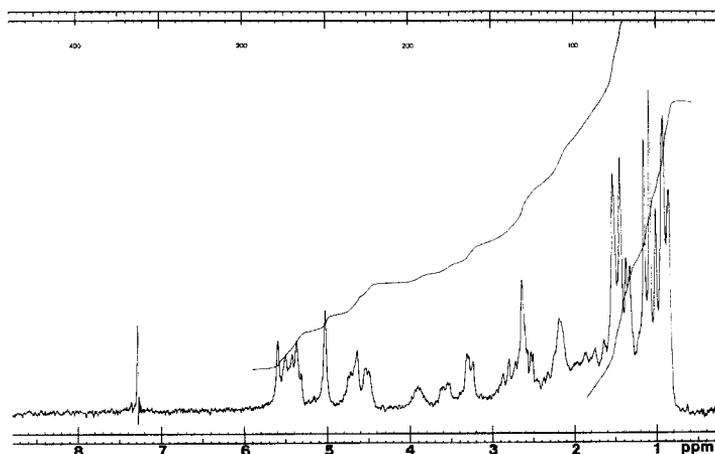


Fig. 1. NMR.-Spektrum des Venturicidins A in  $CDCl_3$  (100 MHz)

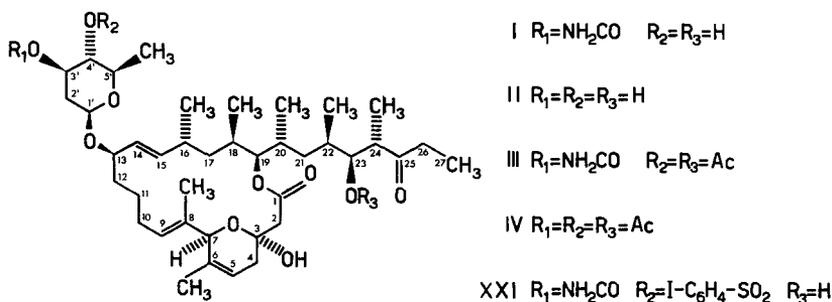
ppm eine komplizierte Signalgruppe (18 H), die sechs C-Methylgruppen zuzuordnen ist. Das Dublett bei 1,35 ppm entspricht der C-Methylgruppe des 3-O-Carbamyl-2-desoxy-D-rhamnose-Restes, in Übereinstimmung mit dem Spektrum des isolierten Zuckers [2]. Zwei verbreiterte Singulette bei 1,40 und 1,48 ppm konnten erst auf

Grund später zu beschreibender Hydrierungen eindeutig zwei C-Methylgruppen an Doppelbindungen zugeordnet werden. Die Signalgruppe bei 5,25 bis 5,70 ppm entspricht vier olefinischen Wasserstoffatomen.

Das NMR.-Spektrum des Venturicidins B ist dem von Venturicidin A sehr ähnlich (vgl. [2]). Der wesentlichste Unterschied besteht im Fehlen des Singulets (2H) bei 5,02 ppm, das somit den Amidprotonen der Carbamylgruppe zugeordnet wird.

Das Venturicidin A gibt mit Essigsäureanhydrid in Pyridin ein Diacetylderivat III (NMR.-Singulette bei 1,95 und 2,05 ppm), das Venturicidin B ein Triacetylderivat IV (1,95, 2,00 und 2,02 ppm). Die IR.-Spektren beider Derivate in Chloroform zeigen eine Absorptionsbande bei  $3500\text{ cm}^{-1}$ , woraus auf eine tertiäre Hydroxylgruppe geschlossen werden kann. Das Massenspektrum des Di-O-acetylventuricidins A zeigt die massenhöchsten Piks bei  $m/e$  773 ( $M - 60$ ) (Elimination von Essigsäure aus dem Molekelion) und  $m/e$  772 ( $M - 61$ ) (Elimination von Carbaminsäure). Weitere charakteri-

Schema 1



stische Piks finden sich bei  $m/e$  755 ( $M - 60 - 18$ ), 754 ( $M - 61 - 18$ ), 713 ( $M - 2 \times 60$ ), 712 ( $M - 60 - 61$ ). Ein besonders starkes Signal bei  $m/e$  600 ( $M - 233$ ;  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_6$ ) kommt offensichtlich durch Abspaltung von 3-O-Carbamyl-4-O-acetyl-2-desoxy-D-rhamnose zustande.

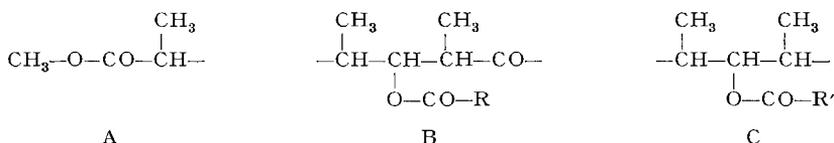
**2. Abbau mit Ozon.** – Da sich aus den IR.- und NMR.-Spektren der Venturicidine die Anwesenheit mehrerer Doppelbindungen ergab, wurde ein Abbau mit Ozon durchgeführt. Die oxydative Spaltung der rohen Ozonide wurde mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Salzsäure ausgeführt, was sich bald als bedeutsam erweisen sollte. Nach der Methylierung und Acetylierung des Säuregemisches liessen sich durch mehrfache Chromatographie vier Produkte in reiner Form isolieren.

a) Die 1,4-Di-O-acetyl-3-O-carbamyl-2-desoxy-D-rhamnose (V) wurde als schwerst eluierbares Produkt erhalten. Die Identifizierung erfolgte durch das NMR.-Spektrum, das gleichzeitig anzeigte, dass die beiden anomeren Zuckerderivate zu etwa gleichen Anteilen vorlagen. Durch alkalische Verseifung wurde daraus die freie 2-Desoxy-D-rhamnose erhalten und mit einem authentischen Präparat identifiziert (vgl. [2] und [4]).

b) Der 5-Dichloracetoxy-9-acetoxy-11-oxo-2,4,6,8,10-pentamethyltridecensäuremethylester (VI),  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{O}_7$ , wurde nach 2maligem Chromatographieren als farblose, nicht destillierbare Flüssigkeit erhalten. Eine starke IR.-Absorptionsbande bei  $1735\text{ cm}^{-1}$  zeigte Estergruppen an. Aus dem IR.-Spektrum ergab sich ferner das Feh-

len freier Hydroxylgruppen. Das Massenspektrum zeigt einen schwachen Molekularpik bei  $m/e$  496 mit Isotopenpiks, die die Anwesenheit von zwei Chloratomen erkennen liessen. Die Einführung der Chloratome muss während der Ozonidspaltung in Gegenwart von Salzsäure und Wasserstoffperoxid erfolgt sein. Das Auftreten von chlorhaltigen Abbauprodukten erwies sich am Anfang als verwirrend, war aber bei der späteren Interpretation der Ergebnisse äusserst nützlich.

Zwei starke Fragmentpiks bei  $m/e$  465 ( $M - 31$ ) und 436 ( $M - 60$ ) bestätigten die Anwesenheit einer Methylester- und einer O-Acetylgruppe. Ein intensiver Pik bei  $m/e$  308 ( $M - 60 - 128$ ) lässt sich durch Elimination von Essigsäure und Dichloressigsäure interpretieren und gibt damit Aufschluss über die Lage der beiden Chloratome in einem Dichloracetylrest, der durch das NMR.-Spektrum (s. unten) bestätigt wird. Ferner zeigt ein starker Pik bei  $m/e$  88 (*McLafferty*-Umlagerung) eine C-Methylgruppe in  $\alpha$ -Stellung zur Carbomethoxygruppe und somit die Teilstruktur A des Abbauproduktes an.



Aus dem NMR.-Spektrum des Abbauproduktes VI ergibt sich die Anwesenheit von 6 C-Methylgruppen (die Acetylgruppe nicht mitgerechnet). Dies ist nur denkbar, wenn das Abbauprodukt aus dem stark verzweigten Molekelbereich C(15) bis C(27) der röntgenographisch weitgehend aufgeklärten Struktur des Venturicidins A [3] stammt. Das NMR.-Spektrum lässt ferner eine O-Methylgruppe ( $\delta$  3,64 ppm, s, 3H) und eine Acetylgruppe (1,90 ppm, s, 3H) erkennen. Das Singulett bei 5,93 ppm (1H) wird der Gruppe  $\text{Cl}_2\text{CH-CO-}$  zugeschrieben. Zwei Doppeldublette bei 5,03 und 4,77 ppm stam-

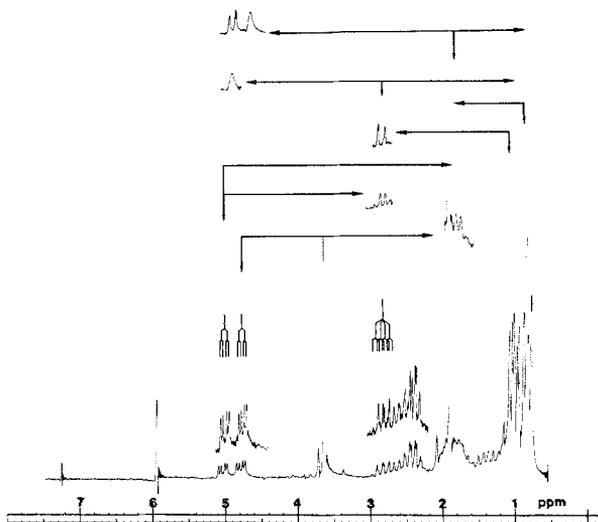
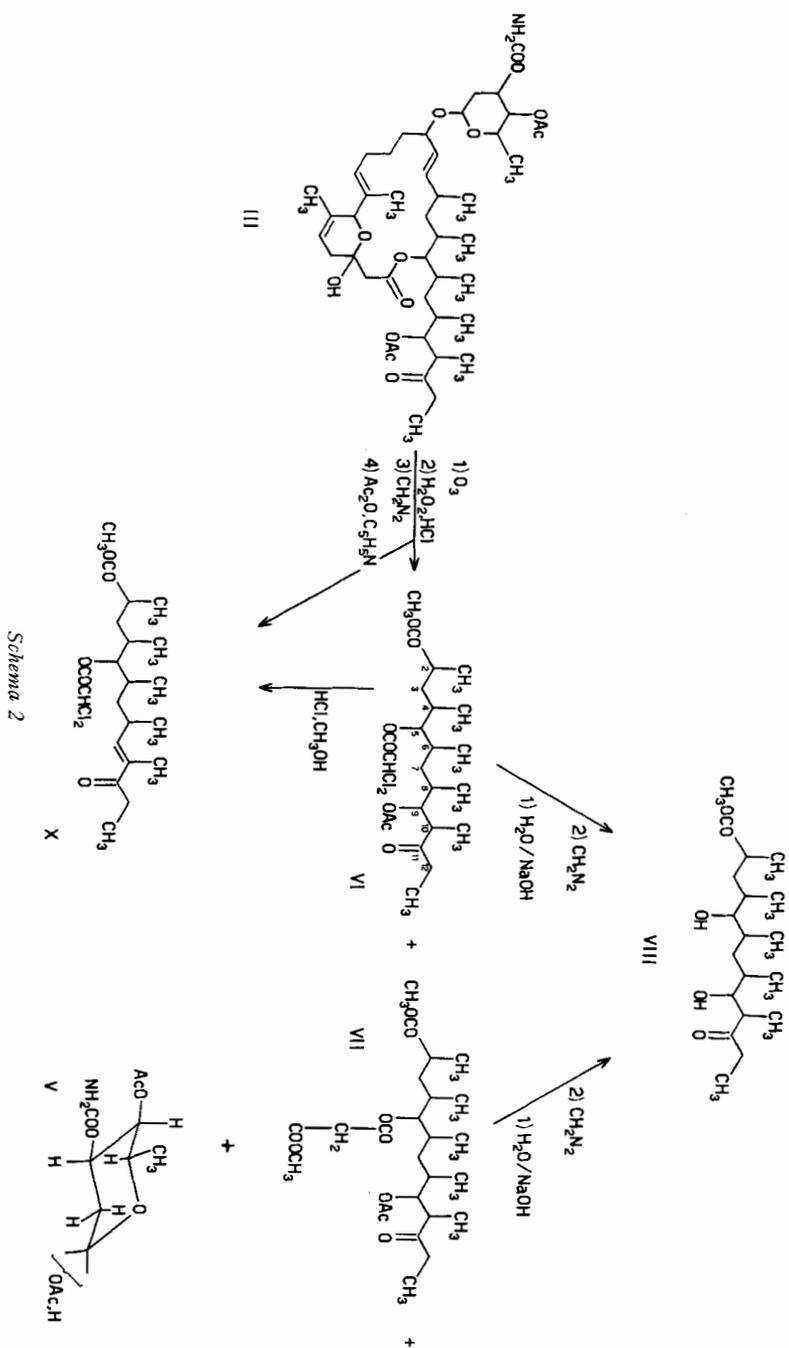


Fig. 2. NMR.-Spektrum des Abbauproduktes VI in  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) mit Spin-Entkopplung



Scheme 2

men von Wasserstoffatomen, die dem Estersauerstoffatom anliegen. Das Signal bei 5,03 ppm ( $J = 3,4$  und  $9,0$  Hz) zeigt Spin-Spin-Wechselwirkungen mit Signalen bei 2,82 ppm ( $>CH-CO-$ ) und 1,9 ppm, welche beide wiederum mit Signalen in der C-Methylregion gekoppelt sind, was leicht durch Doppelresonanz-Versuche überprüft werden konnte (s. Fig. 2).

Auch das Signal bei 4,77 ppm ( $J = 3,4$  und  $8,2$  Hz) zeigt Spinkopplungen mit der Signalgruppe bei ca. 1,9 ppm. Aus diesen Befunden ergeben sich die Teilformeln B und C des Abbauproduktes VI, in denen die Reste R und R' eine Methyl- und eine Dichlormethylgruppe darstellen.

In einer Signalgruppe (4 H) im Bereich von ca. 2,2 bis 3,0 ppm erkennt man mehrere Quartett-Multiplizitäten. Es handelt sich um Signale von vier Protonen in  $\alpha$ -Stellung zu Carbonylgruppen, die offenbar alle oder doch mehrheitlich C-Methylgruppen anliegen.

c) Der 5-(O-Methylmalonyloxy)-9-acetoxy-11-oxo-2,4,6,8,10-pentamethyltridecansäure-methylester (VII),  $C_{25}H_{42}O_8$ , wurde ebenfalls nach mehrmaligem Chromatographieren als dünn-schichtchromatographisch einheitliche Flüssigkeit erhalten. Das NMR.-Spektrum stimmt im wesentlichen mit dem des Dichloracetats VI überein. Die einzigen Unterschiede bestehen im Vorhandensein von zwei O-Methylsignalen (3,68 und 3,79 ppm), im Fehlen des Signals bei 5,93 ppm ( $Cl_2CH-CO-$ ) sowie im Auftreten eines zusätzlichen Zweiprotonen-Singulett bei 3,41 ppm, das der Gruppe  $-CO-CH_2-COO-$  zugeschrieben wird. Im Massenspektrum fehlt der Molekularpik, doch sind u. a. folgende charakteristischen Fragmente gut mit der Struktur VII verträglich:  $m/e$  427 ( $M - 59$ ;  $-COOCH_3$ ), 426 ( $M - 60$ ;  $CH_3-COOH$ ), 397 ( $M - 60 - 29$ ;  $C_2H_5$ ), 395 ( $M - 60 - 31$ ). Ein starker Pik bei  $m/e$  369 ( $M - 117$ ) kann durch die Abspaltung eines Restes  $-O-CO-CH_2-COOCH_3$  erklärt werden.

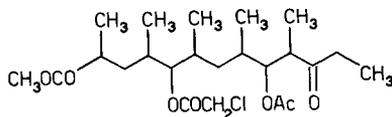
Auf Grund dieser Befunde schien das Abbauprodukt VII das Analoge des Esters VI zu sein, in dem der Dichloracetylrest durch einen O-Methylmalonylrest ersetzt ist. Die beiden Abbauprodukte wurden daher alkalisch verseift. Nach der Methylierung mit Diazomethan wurde aus beiden derselbe Dihydroxymethylester VIII erhalten, dessen IR.-Spektrum neben einer breiten Carbonylbande bei  $1725\text{ cm}^{-1}$  eine starke Hydroxylbande bei  $3450\text{ cm}^{-1}$  aufweist. Das NMR.-Spektrum ist mit der Struktur VIII bestens verträglich.

Aus dem gleichzeitigen Auftreten der beiden Abbauprodukte VI und VII im Abbaugemisch ergibt sich eine plausible Erklärung für die Bildung des Dichloressigsäurerestes. Es ist bekannt, dass Malonsäurederivate leicht halogeniert werden können. Die Salzsäure in Gegenwart von Wasserstoffsuperoxid kann hierzu als chlorierendes Agens dienen. Durch anschliessende Decarboxylierung bildet sich das Dichloracetylderivat. Die Dichloracetylgruppe im Abbauprodukt VI bzw. die O-Methylmalonylgruppe im Derivat VII stammen beide aus einem authentischen Teil der Molekel des Venturicidins A und charakterisieren die Lage der Lactongruppe.

Bei einem weiteren Ozonisierungsansatz, bei dem für die Ozonidspaltung wesentlich weniger Salzsäure zugesetzt wurde, erhielten wir denn auch anstelle des Dichloracetats VI eine Fraktion mit gleichem Rf-Wert, deren Massen- und NMR.-Spektren zeigten, dass ein Gemisch (ca. 7:3) des entsprechenden Monochloracetats (IX) mit dem Dichloracetat VI vorlag. Das NMR.-Signal der  $Cl-CH_2-CO-$  Gruppe erschien als Singulett bei 3,96 ppm, während das Singulett bei 5,93 ppm stark reduziert war.

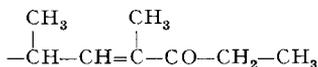
d) Der 5-Dichloracetoxy-11-oxo-2,4,6,8,10-pentamethyl-tridec-9-ensäure-methylester (X),  $C_{21}H_{34}Cl_2O_5$ , wurde bei der Chromatographie der rohen Abbauprodukte als erstes eluiert. Die gleiche Verbindung bildet sich auch beim Erwärmen des Dichloracetats VI mit abs. methanolischer Salzsäure durch Elimination einer Molekel Essigsäure. Das Massenspektrum zeigt einen Molekularpik bei  $m/e$  436 und eine Isotopenverteilung, die auf die Anwesenheit von zwei Chloratomen hinweist. Ein starker Pik bei  $m/e$  308 ( $M - 128$ ) kann durch Elimination von Dichloressigsäure erklärt werden.

Schema 3

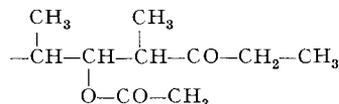


IX

Auf Grund eines UV.-Maximums bei 236 nm ( $\log \epsilon$  4,00) liegt ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton vor. Das NMR.-Spektrum unterscheidet sich von dem des Dichloracetats VI vor allem durch das Fehlen des Acetylsignals in der 2 ppm-Gegend, durch die Verschiebung eines C-Methylsignals von  $\delta$  1,1 nach 1,78 ppm und durch das Fehlen des Doppel-dubletts bei 5,03 ppm. Dazu kommt neu ein Signal bei 6,37 ppm für ein olefinisches Proton. Dieses ist ein Dublett ( $J = 9$  Hz) mit zusätzlicher long-range-Kopplung ( $J$  ca. 1 Hz) mit dem Methylsignal bei 1,78 ppm, die sich durch Spin-Entkopplung bestätigen liess. Alle bisher besprochenen Abbauprodukte sind keine Methylketone, hingegen weisen deutliche massenspektrometrische Fragmente  $M - 29$  beim ungesättigten Keton X und den früher besprochenen Produkten auf eine Äthylketon-Gruppierung hin. Unter Berücksichtigung dieser Befunde und der Partialformel B ergibt sich für den Abbauester X eine Partialformel D und daraus für das gesättigte Dichloracetat VI die Partialformel E.



D



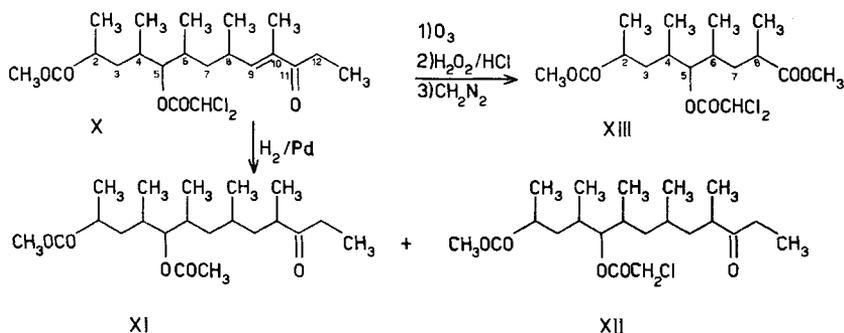
E

Im NMR.-Spektrum der Verbindung X findet man im Bereich von  $\delta$  2,4 bis 2,8 ppm Signale von 4 Protonen in  $\alpha$ -Stellung zu ungesättigten C-Atomen ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ). Drei davon sind in der Partialformel D enthalten, das vierte in der Partialformel A. Spinentkopplungen am Doppeldublett bei 4,85 ppm der Verbindung X bestätigen die Partialformel C, deren Acylgruppe somit die Dichloracetylgruppe ist.

Die Summe der Partialformeln A, C und D unterscheidet sich von der Bruttoformel der Verbindung X um zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen. Unter Berücksichtigung der Hypothese, dass der Bereich der Kohlenstoffatome 15 bis 27 des Venturicidin-Aglykons biogenetisch durch regelmässige 1,2-Verknüpfung von Propionsäureeinheiten aufgebaut wird, folgen als Grundlage für weitere Untersuchungen plausibel die Strukturformeln VI bis X für die erwähnten Abbauprodukte.

Bei der katalytischen Hydrierung des ungesättigten Ketons X mittels Palladium wurden neben geringen Mengen anderer Produkte zwei chromatographisch gut zu trennende Verbindungen erhalten. Die eine davon,  $C_{21}H_{38}O_5$ , gab ein NMR.-Spektrum, das leicht zu interpretieren und mit der Strukturformel XI bestens zu vereinbaren ist. Ein Acetyl-Singulett bei 2,02 ppm zeigt, dass die beiden Chloratome reduziert worden sind. Bei 3,68 ppm liegt das Singulett der einzigen O-Methylgruppe entfernt worden sind. Bei 4,71 ppm das Doppeldublett ( $J = 3,5$  und  $8,0$  Hz) des dem Estersauerstoffatom anliegenden Protons. Ein zwei Protonen umfassendes Quartett ( $J$  ca. 6 Hz) bei 2,44 ppm ist der Methylengruppe in Stellung 12 zuzuordnen; die Spin-Spin-Wechselwirkung mit Methylprotonen ( $\delta$  1,03 ppm) konnte durch Doppelresonanz bestätigt werden. Damit ist die Äthylketongruppierung unabhängig bestätigt worden. (In den

Schema 4



NMR.-Spektren der Abbauprodukte VI bis X wird das entsprechende Quartett teilweise durch andere Signale überlappt).

Das zweite Hydrierungsprodukt,  $C_{21}H_{37}ClO_5$  (XII), enthält noch ein Chloratom. Es ist das der Verbindung XI analoge Monochloracetat mit dem für diese Gruppe charakteristischen Singulett (2H) bei 4,07 ppm. Im übrigen stimmt das NMR.-Spektrum weitgehend mit dem des Acetats XI überein.

Der Abbau des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons X mit Ozon und die anschliessende Veresterung der Spaltprodukte mit Diazomethan gab, wenn auch mit schlechter Ausbeute, den 5-Dichloracetoxy-2,4,6,8-tetramethylnonandisäure-dimethylester (XIII). Das NMR.-Spektrum zeigt bei 5,96 ppm das charakteristische Singulett der  $Cl_2CH-CO$ -Gruppe, bei 4,86 ppm ein Signal für das dem Estersauerstoffatom anliegende Proton an C(5) und bei 3,66 ppm ein Singulett von 6 Protonen für die beiden O-Methylgruppen. Ein Sechsprotonen-Dublett bei 1,11 ppm ( $J = 6,5$  Hz) entspricht den beiden zu den Estercarbonylen  $\alpha$ -ständigen Methylgruppen, eine Sechsprotonen-Signalgruppe bei 0,7 bis 0,95 ppm den beiden übrigen C-Methylgruppen.

Mit den Abbauergebnissen vereinbare Strukturen der Abbauprodukte VI bis XIII, die durch andere Verknüpfungen der Teilformeln mit den verbleibenden  $CH_2$ -Gruppen zustande kommen, lassen sich auf Grund der Röntgenstrukturanalyse [3] ausschliessen.

In gleicher Weise wie das Di-O-acetylventuricidin A wurde das Tri-O-acetylventuricidin B mit Ozon abgebaut und das acetylierte Gemisch der Methyl ester chro-

matographisch aufgetrennt. Wiederum wurden die Dichloracetate VI und X in reiner Form erhalten und durch die Rf-Werte und die NMR.-Spektren mit den entsprechenden Produkten aus Venturicidin A identifiziert. Das Abbauprodukt VII, das schon aus Venturicidin A nur in geringer Ausbeute erhalten worden war, liess sich nicht nachweisen, dagegen wurden zwei neue Produkte isoliert. Die 1,3,4-Tri-O-acetyl-2-desoxy-D-rhamnose wurde durch Vergleich mit einem authentischen Präparat identifiziert. Das Produkt XIV erwies sich als wesentlich für die Aufklärung eines Teils des Aglykons, der beim Abbau des Venturicidins A nicht erfasst worden war. Aus dem NMR.-Spektrum (Fig. 3) liess sich vermuten, dass ein Glykosid der 3,4-Di-O-acetyl-2-desoxy-D-rhamnose mit dem  $\alpha$ -Hydroxyadipinsäure-dimethylester vorlag. Die Signale von H-C(3') und H-C(4') liegen in einer komplizierten Signalgruppe zwischen  $\delta$  4,7 und 5,1 ppm, dasjenige des Protons an C(1') bei 4,60 ppm. Die Multiplizität des letzteren, eines Doppeldoublets mit  $J = 9,5$  und  $2,1$  Hz, bestätigt die aus der Röntgenstrukturanalyse abgeleitete  $\beta$ -Konfiguration des Glykosids mit axialem H-Atom an C(1'). Neben den beiden Methoxyl-Singulettten bei 3,65 und 3,71 ppm findet man in diesem Bereich des Spektrums noch die Signale von H-C(2) und H-C(5') bei 4,00 und 3,45 ppm. Zwei Acetylsignale bei 2,01 und 2,04 ppm, ein Methyl-Doublett ( $J = 6$  Hz) bei 1,15 ppm und die Signale von 8 Methylenprotonen in schlecht aufgelösten Haufen zwischen etwa 1,5 und 2,5 ppm vervollständigen das Spektrum.

Im Massenspektrum fehlt ein Molekularpik (Mol.-Gew. 404), zwei intensive Signale mit  $m/e$  231 und 173 sind durch Fragmentierung neben dem Glykosid-Sauerstoffatom zu erklären.

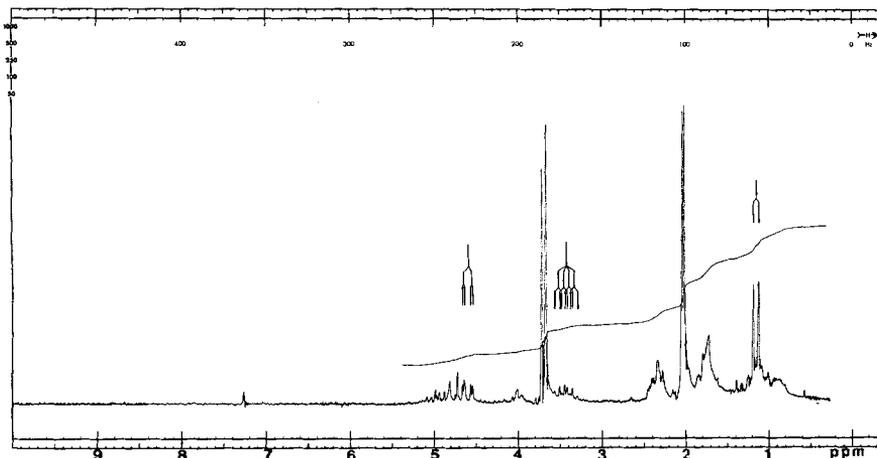
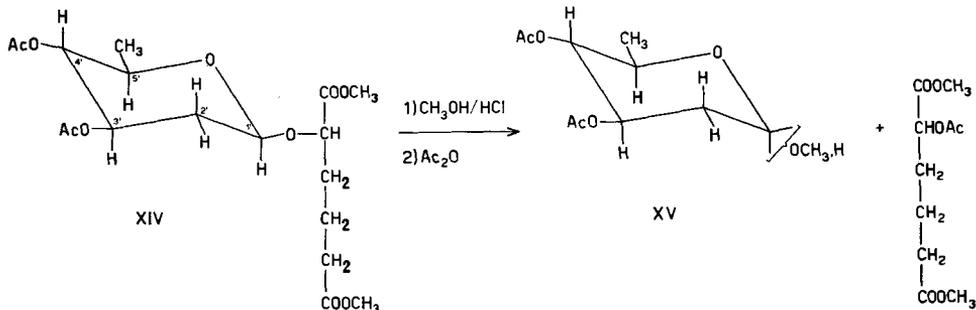


Fig. 3. NMR.-Spektrum des Abbauproduktes XIV in  $CDCl_3$  (100 MHz)

Eine Bestätigung für die Strukturformel XIV ergab sich aus einer sauren Methanolyse, die nach der Acetylierung zu den chromatographisch leicht trennbaren Produkten, Methyl-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy-D-rhamnosid (XV) und  $\alpha$ -Acetoxyadipinsäure-dimethylester (XVI), führte. Die Identifizierung der beiden Produkte erfolgte durch chromatographischen Vergleich mit authentischen Präparaten (vgl. [2] und [5]). Durch das Abbauprodukt XIV wird der Bereich der C-Atome 9 bis 14 des Aglykons erfasst und die Lage von zwei der drei Doppelbindungen festgelegt.

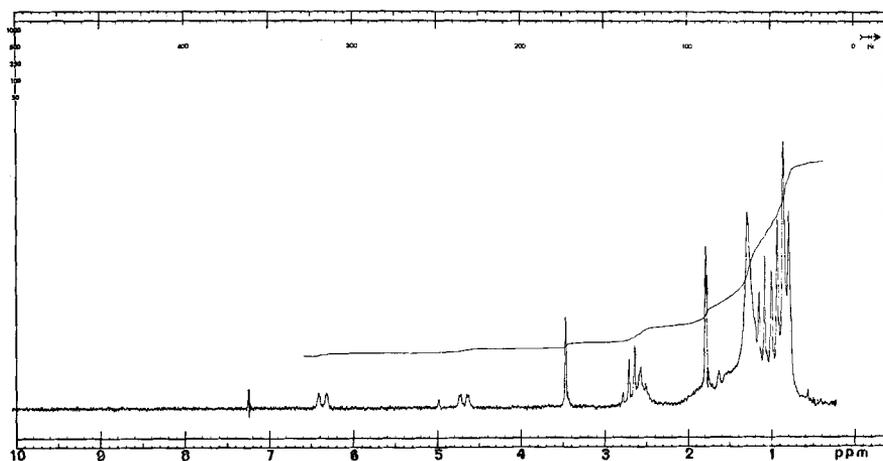
Schema 5



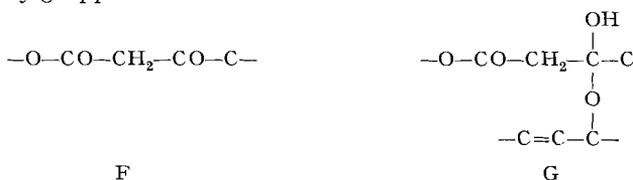
XXI

**3. Alkalischer Abbau der Venturicidine A und B.** – Die Ketogruppe des Abbauproduktes VI kann entweder ursprünglich im Antibioticum enthalten gewesen sein, oder sie kann durch den Angriff von Ozon an eine Doppelbindung neu entstanden sein. Zur Abklärung dieser Frage wurden die beiden Antibiotica einem Abbau mit Natronlauge unterworfen. In beiden Fällen wurden ca. 60% Diäthylketon als kristallisiertes 2,4-Dinitrophenylhydrazon erhalten. Die Bildung dieses Produktes ist durch eine Aldolspaltung der Bindung C(23)–C(24) leicht zu erklären. Dieser Abbau ist besonders wichtig, weil das C-Atom 27 und damit die Äthylenketongruppe durch die Röntgenstrukturanalyse nicht erfasst worden war [3] und einzig durch die Abbauprodukte VI bis XIII und durch die Bildung von Diäthylketon nachgewiesen wurde.

**4. Hydrogenolyse des Venturicidins A.** – Die Molekel der Venturicidine enthalten gemäss Röntgenstrukturanalyse zwei allylständige Sauerstoffatome. Es ist daher kein einheitlicher Verlauf von Hydrierungen zu erwarten, da neben der Ab-sättigung von C=C-Doppelbindungen hydrogenolytische C–O-Spaltungen einhergehen können.

Fig. 4. NMR.-Spektrum des Hydrogenolyseproduktes XVII in  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz)

Die Hydrierung von Venturicin A wurde in Gegenwart eines Palladiumkatalysators durchgeführt. Die Auftrennung des Gemisches durch Chromatographie führte zur Isolierung von zwei reinen Hauptprodukten, während drei weitere im Dünnschichtchromatogramm erkennbare Produkte nur in Mischfraktionen erhalten wurden. Das erste Hauptprodukt,  $C_{34}H_{60}O_4$  (XVII), zeigte im IR.-Spektrum keine Banden von freien Hydroxylgruppen. In der  $6\mu$ -Gegend liessen sich Banden bei 1725 und 1665  $cm^{-1}$  erkennen. Die letztere deutet das Vorliegen einer  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketogruppe an, die durch ein hohes UV.-Absorptionsmaximum bei 237 nm bestätigt wird. Das NMR.-Spektrum (Fig. 4) zeigt bei 6,37 ppm das Signal eines olefinischen Protons, bei 4,69 ppm ein Doppeldublett eines einem Estersauerstoffatoms anliegenden Protons, ein Dublett ( $J$  ca. 1 Hz) bei 1,78 ppm für eine Methylgruppe an einer Doppelbindung, Signale von sieben Methylgruppen an gesättigten Kohlenstoffatomen (0,75–1,2 ppm) und zwischen 2,45 und 2,85 ppm eine Signalgruppe von fünf Protonen in  $\alpha$ -Stellung zu ungesättigten Zentren. Besonders auffallend ist ein Singulett bei 3,47 ppm (2 H), das der Methylengruppe eines  $\beta$ -Ketoesters entspricht, und das in den Spektren der Venturicine fehlt. Es ergibt sich daraus für das Abbauprodukt XVII die Teilformel F und, auf Grund der Bildung dieser Gruppe durch eine hydrogenolytische Spaltung, für das Venturicin A die Teilformel G, durch die auch die früher nachgewiesene tertiäre Hydroxylgruppe erfasst wird.



Die Bildung des Abbauproduktes XVII kann demnach durch folgende Sequenz von Reaktionen erklärt werden: Hydrogenolyse der glykosidischen Bindung, dessen Allyllage sich auch aus dem Abbauprodukt XIV und mit grosser Wahrscheinlichkeit aus der Röntgenstrukturanalyse ergibt; Hydrogenolyse zwischen C(7) und dem Hemiketal-Sauerstoffatom; Absättigung der drei C=C-Doppelbindungen; Elimination einer Molekel Wasser aus der  $\beta$ -Hydroxyketongruppierung in der Seitenkette, die offensichtlich erst während der Aufarbeitung erfolgt.

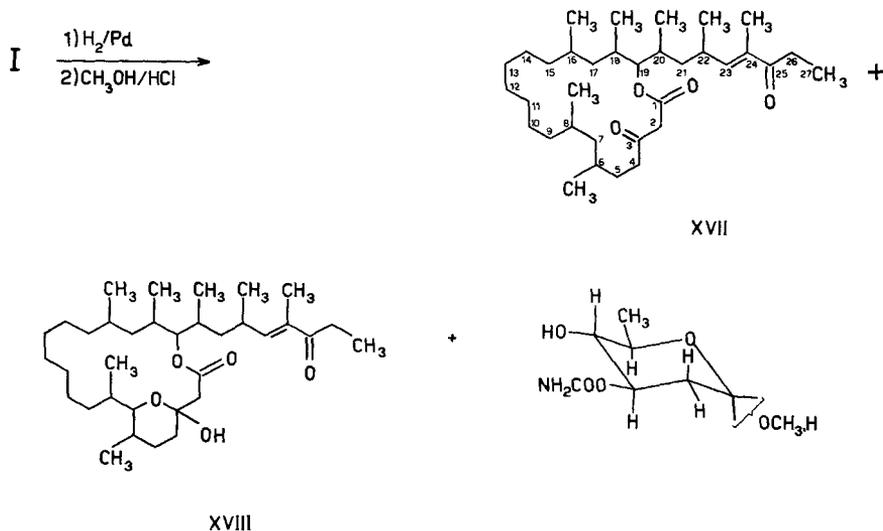
Das Massenspektrum des Hydrogenolyseproduktes XVII zeigt einen starken Molekularpik bei  $m/e$  532 sowie charakteristische Fragmente mit  $m/e$  514, 503 ( $M - C_2H_5$ ), 488 ( $M - CO_2$ ), 475 ( $M - COC_2H_5$ ), 459, 446 ( $M - COCH_2CO_2$ ), 431 ( $M - CH_2COCH_2CO_2$ ).

Das zweite Hydrogenolyseprodukt,  $C_{34}H_{60}O_5$  (XVIII), hat ebenfalls den Zuckerrest verloren, hingegen ist die Cyclohemiketal-Gruppe intakt. Die tertiäre Hydroxylgruppe in Stellung 3 wird durch eine IR.-Bande bei 3610  $cm^{-1}$  angezeigt und ist nicht acetylierbar. Im NMR.-Spektrum fehlt das charakteristische Signal bei 3,47 ppm. Im Bereich der Signale der Methylenprotonen (ca. 1,0–2,0 ppm) ist das Spektrum des Cyclohemiketals XVIII viel stärker differenziert als dasjenige des Hydrogenolyseproduktes XVII. Dies kann auf die durch den Hemiketalring erhöhte Starrheit der Gesamtmolekel zurückgeführt werden.

Das Massenspektrum der Verbindung XVIII zeigt neben einem deutlichen Molekularpik bei  $m/e$  548 u. a. charakteristische Signale bei  $m/e$  530, 519, 512, 501 und 483,

die alle durch Abspaltung von ein bis zwei Molekeln Wasser und von Äthylgruppen erklärbar sind. Ein weiteres Signal bei  $m/e$  473 wird durch Abspaltung von Wasser und einer Gruppe  $\text{COC}_2\text{H}_5$  aus der Äthylketongruppe erklärt.

Schema 6



**5. Das Aglykon.** – Wie erwähnt stimmen die ursprünglich abgeleiteten Bruttoformeln nicht mit den Strukturformeln I und II der Venturicidine A und B überein, die zum grossen Teil auf einer Röntgenstrukturanalyse beruhen und durch die oben beschriebenen Abbauergebnisse erhärtet und ergänzt werden. Die Massenspektren der Abbauprodukte, insbesondere der Hydrogenolyseprodukte XVII und XVIII lassen sich aber nur anhand der revidierten Summenformeln interpretieren. Zudem konnten wir von den beiden Antibiotica und ihren Acetylderivaten neue Analysen erhalten, die besser auf die neuen Formeln passen, wenn auch die Unterschiede zu den früheren nicht beträchtlich sind (s. den exp. Teil).

Für eine massenspektrometrische Bestätigung, die an den Venturicidinen selber nicht durchgeführt werden konnte, strebten wir die Herstellung des Aglykons an, das den beiden Antibiotica strukturell näher steht als alle bisher beschriebenen Abbauprodukte. Nach vergeblichen Versuchen, durch Solvolyse unter besonders milden Bedingungen zum Ziel zu kommen, gelang dies auf einem Umweg. Das Venturicidin B besitzt im Zuckerteil die einzige durch Perjodat angreifbare 1, 2-Diol-Gruppe. Nach der Spaltung der Bindung  $\text{C}(3')\text{--}\text{C}(4')$  mittels Perjodsäure wird die Glykosidbindung offenbar besonders labil und wird leicht hydrolytisch gespalten. Aus dem Reaktionsgemisch das neben mehreren Nebenprodukten als Hauptkomponente das Aglykon enthielt konnte dieses durch Chromatographie und Kristallisation rein isoliert werden.

Das Aglykon (XIX) zeigt im Massenspektrum einen sehr schwachen Molekularpik bei  $m/e$  576 ( $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_7$ ). Deutlicher wird dieser beim Di-O-acetylderivat (XX) bei  $m/e$  660 ( $\text{C}_{38}\text{H}_{80}\text{O}_9$ ).

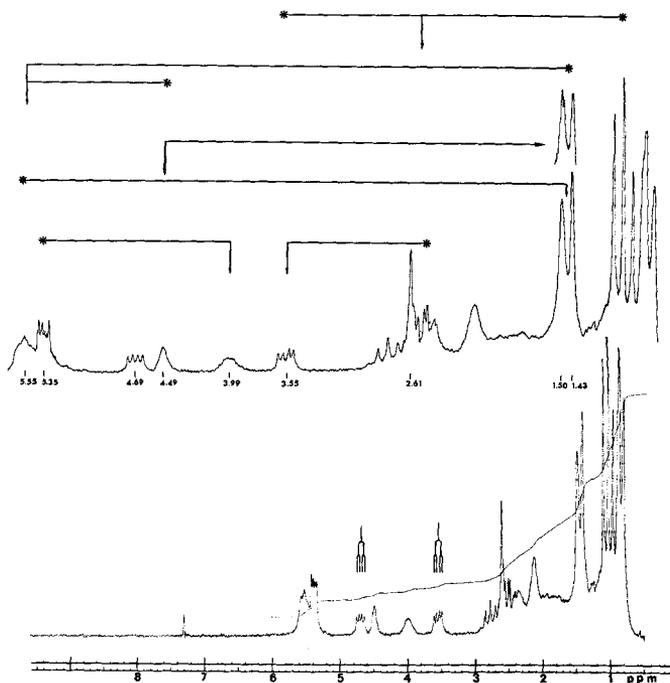


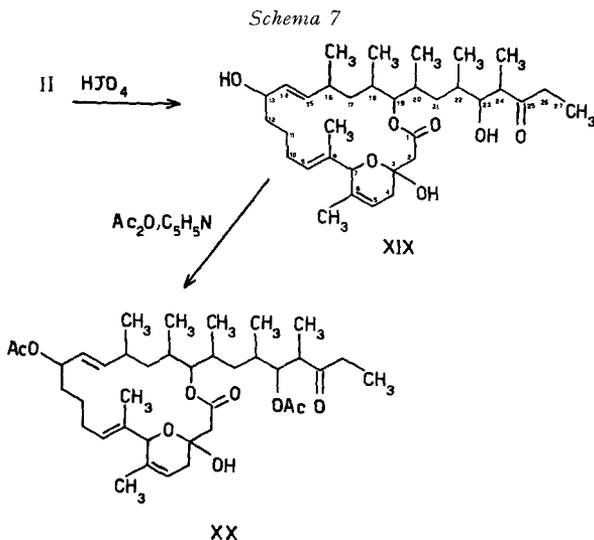
Fig. 5. NMR.-Spektrum des Aglykons (XIX) in  $CDCl_3$  (100 MHz)

Die NMR.-Spektren des Aglykons (Fig. 5) und des Acetylderivates XX zeigen die für die angegebenen Strukturen zu erwartenden Signale. Zahlreiche Nachbarbeziehungen konnten durch Spin-Entkopplung abgeklärt werden (in Fig. 5 durch Pfeile angedeutet). Insbesondere fallen die beiden Signale von C-Methylgruppen an Doppelbindungen bei 1,43 und 1,50 ppm auf, die eine schwache long-range-Kopplung mit olefinischen Protonen ( $\delta$  5,55 ppm) zeigen. Long-range-Kopplungen mit den Methylprotonen sind auch im verbreiterten Signal bei 4,49 ppm zu erkennen. Da dieses Signal durch die Acetylierung nicht wesentlich verschoben wird, ordnen wir es dem Proton neben dem Äthersauerstoffatom, H-C(7), zu. Da dieses Signal keine weiteren Kopplungen zeigt, steht fest, dass die dritte Doppelbindung, die durch Abbauprodukte bisher nicht erfasst worden ist, zwischen C(5) und C(6) liegt, und dass die beiden olefinisch gebundenen C-Methylgruppen an den C-Atomen 6 und 8 stehen.

Das Integral der Signalgruppen bei 5,55 und 5,35 ppm bestätigt die Anwesenheit von vier olefinischen Protonen. Das Doppeldublett bei  $\delta$  4,69 ppm ist dem Proton am C(19) zuzuordnen, dasjenige bei 3,55 ppm, das im Acetylderivat bei 5,1 ppm erscheint, dem Proton am C(23). Das breite Multiplett bei 3,99 ppm wird durch die Acetylierung ebenfalls nach ca. 5.1 ppm verschoben und wird demnach dem Proton am C(13) zugeschrieben. Das Singulett bei 2,61 ppm (2 H) entspricht den Methylenprotonen am C(2). Das Integral der Signalgruppe bei 0,8 bis 1,2 ppm entspricht 6 C-Methylgruppen.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Abbaureaktionen und spektroskopischen Befunde geben direkt Aufschluss über die Struktur der Molekelbereiche C(1)–C(3), C(9)–C(14) und C(15)–C(27) des Aglykons. Der Bereich C(4)–C(8) sowie der Zusam-

menhang der einzelnen Bruchstücke folgt dagegen aus der Röntgenstrukturanalyse des *p*-Jodbenzolsulfonats XXI [3]. Andererseits wurde mit den kristallographischen Methoden die Methylgruppe C(27) nicht erfasst. Dies ist wahrscheinlich nicht nur auf eine grosse thermische Beweglichkeit zurückzuführen, sondern vor allem darauf, dass diese Methylgruppe verschiedene Lagen im Kristallgitter besetzen kann. Das Vorhandensein dieser Methylgruppe wird aber durch die vorliegenden Abbaureaktio-



nen eindeutig bewiesen. Ferner bestanden auf Grund der röntgenographischen Untersuchung noch gewisse Unsicherheiten über die Lage der Doppelbindungen, die durch die Abbauergebnisse beseitigt wurden. Die gesamte Struktur ergibt sich somit aus einer Kombination der röntgenographischen, chemischen und spektroskopischen Methoden.

Die Kristallstrukturanalyse lieferte auch die vollständige relative Konfiguration des Venturidins A. Da der Chiralitätssinn des Zuckerbausteins bekannt ist [6] [7] [8], folgt daraus auch die vollständige absolute Konfiguration gemäss Formel I. Es fällt auf, dass die Stereochemie der Venturidine mit dem allgemeinen konfigurativen Modell der Erythromycin- und Carbomycingruppe der Makrolidantibiotica [9] nicht übereinstimmt, obwohl konstitutionell deutliche Analogien zum Erythromycin bestehen.

Die gemeinsamen Abbauprodukte VI und X liefern weitere Belege für die Identität der Aglykone beider Venturidine. Im exp. Teil wird noch die Herstellung des für die Kristallstrukturanalyse benützten *p*-Jodbenzolsulfonats (XXI) beschrieben.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die IR.-Spektren wurden in Chloroform mit *Perkin-Elmer*-Spektrophotometern Modell 21 bzw. Modell 137 aufgenommen. Optische Drehungen wurden mit einem *Schmidt-Haensch*-Polarimeter gemessen. Die NMR.-Spektren wurden mit *Varian*-Spektrometern Modell A 60, HA 100 und XL-100 in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind in  $\delta$ -Einheiten gegenüber Tetramethylsilan als internem Standard angegeben, die Kopplungskonstanten in Hz.

Es bedeuten *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multipllett, *k* = kompliziert aufgespaltene Signalgruppe, *br.* = breites Signal. Die Massenspektren wurden mit einem *Hitachi*-Gerät RMU 6 D aufgenommen. Die auf einem *Kofler*-Block bestimmten Smp. sind nicht korrigiert. Für die Dünnschichtchromatographie wurden *Merck*-Fertigplatten mit Kieselgel F 254 verwendet. Die Flecke wurden durch Besprühen mit konz. Schwefelsäure und Erhitzen auf 140° bzw. mit Joddampf sichtbar gemacht. Für Säulenchromatogramme wurde Kieselgel *Merck*, 0,05–0,2 mm, verwendet.

*Venturicidin A (I)*. Das wie früher [2] isolierte Antibioticum wurde aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert und gab farblose Nadeln vom Smp. 145–147°. Das 3mal umkristallisierte Analysenpräparat wurde 5 Tage bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{41}H_{67}NO_{11}$  Ber. C 65,66 H 9,00 N 1,87% Gef. C 65,59 H 8,94 N 2,03%

NMR.-Spektrum (100 MHz): Fig. 1.

Das wie früher hergestellte *Di-O-acetylventuricidin A (III)* schmolz nach Umkristallisation aus Aceton/Petroläther bei 170–172°.

$C_{45}H_{71}NO_{13}$  Ber. C 64,80 H 8,58 N 1,67% Gef. C 64,77 H 8,60 N 1,68%

*Venturicidin B (II)*. Das Antibioticum fiel wie früher als amorphes weisses Pulver an und konnte durch Umfällen aus Chloroform/Äther gereinigt werden. Das Analysenpräparat wurde 8 Tage bei 90° im Hochvakuum getrocknet; Smp. 168–170°.

$C_{40}H_{66}O_{10}$  Ber. C 67,96 H 9,41% Gef. C 67,36 H 8,95%

Das *Tri-O-acetylventuricidin B (IV)* gab nach chromatographischer Reinigung und Umfällen aus Äthylacetat/Petroläther ein farbloses amorphes Pulver vom Smp. 161–162°, das zur Analyse 5 Tage im Hochvakuum bei 90° getrocknet wurde.

$C_{46}H_{72}O_{13}$  Ber. C 66,32 H 8,71% Gef. C 66,38 H 8,70%

Weitere Eigenschaften der Verbindungen I bis IV s. [2] und den theoretischen Teil.

*Abbau von Di-O-acetylventuricidin A mit Ozon*. 3 g Di-O-acetylventuricidin A in 500 ml Methylenchlorid wurden bei –70° bis zur bleibenden Blaufärbung ozonisiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgetrieben und der Rückstand in 250 ml Eisessig mit 60 ml 20proz. Wasserstoff-superoxid und 7 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach 20 Std. Stehen wurde etwas Palladiumkohle zugefügt, um evtl. gebildete Peroxide zu zersetzen, und die filtrierte Lösung eingedampft. Der in Äther gelöste Rückstand wurde bei 0° mit 100 ml ätherischer Diazomethanlösung 10 Min. methyliert und wieder eingedampft. Das Gemisch der Methyläther wurde darauf über Nacht mit 12 ml Essigsäureanhydrid und 6 ml Pyridin acetyliert. Das Rohacetat gab im Dünnschichtchromatogramm zwei Hauptflecke mit *R<sub>f</sub>* 0,87 und 0,49 sowie mehrere zusätzliche schwächere Flecke (Chloroform/Äthylacetat 1:1). Durch Chromatographie an 250 g Kieselgel wurde zunächst eine Vortrennung in vier noch nicht einheitliche Fraktionen durchgeführt. Durch erneutes Chromatographieren wurden die vier Produkte V, VI, VII und X in reiner Form erhalten.

*5-Dichloracetoxy-11-oxo-2,4,6,8,10-pentamethyltridec-9-ensäure-methylester (X)*. Die erste der vier Hauptfraktionen wurde nochmals an 20 g Kieselgel getrennt. Mit Chloroform wurden 100 mg einer einheitlichen Fraktion als farblose Flüssigkeit erhalten. UV.-Spektrum in Feinsprit:  $\lambda_{\max}$  236 nm,  $\log \epsilon$  4,00. IR.-Spektrum in Chloroform:  $\nu_{\max}$  1730, 1665,  $cm^{-1}$ . NMR.-Spektrum (100 MHz):  $\delta$  0,8–1,2 ppm (*k*, ca. 15H), 1,78 (*br. s*, 3H), 2,4–2,8 (*k*, 4H), 3,68 (*s*, 3H), 4,86 (*dd*, *J* = 9 und 2,5), 5,98 (*s*, 1H), 6,37 (*d*, *J* = 10, zusätzliche Aufspaltung durch long-range-Wechselwirkung), weitere unaufgelöste Signale zwischen 1,2 und 2,2 ppm. Durch Doppelresonanz konnten Spin-Spin-Wechselwirkungen zwischen folgenden Signalen oder Signalgruppen festgestellt werden: 0,9–1,9; 1,1–2,5; 1,78–6,37; 1,9–4,86; 2,6–6,37. Massenspektrum: *m/e* 436 (*M*<sup>+</sup>), 407, 308 u.a.

*5-Dichloracetoxy-9-acetoxy-11-oxo-2,4,6,8,10-pentamethyltridecansäure-methylester (VI)*. Die zweite Fraktion des Hauptchromatogramms gab beim erneuten Chromatographieren an 70 g Kieselgel 500 mg eines dünnschichtchromatographisch einheitlichen farblosen Öls. Elutionsmittel Chloroform/Äthylacetat 20:1. IR.-Spektrum in Chloroform:  $\lambda_{\max}$  1735  $cm^{-1}$ . NMR.-Spektrum (100 MHz): Fig. 2. Massenspektrum: *m/e* 496 (*M*<sup>+</sup>), 465, 436 u.a.

*5-(O-Methylmalonyloxy)-9-acetoxy-11-oxo-2,4,6,8,10-pentamethyltridecansäure-methylester (VII)*. Die dritte Fraktion gab nach erneutem Fraktionieren an 40 g Kieselgel (Chloroform/Äthyl-

acetat 10:1) 100 mg chromatographisch einheitliche farblose Flüssigkeit. IR.-Spektrum in Chloroform:  $\nu_{\max}$  1735  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (100 MHz):  $\delta$  0,7–1,1 (*k*, 18H), 1,98 (*s*, 3H), 2,2–3,2 (*k*, 4H), 3,41 (*s*, 2H), 3,68 (*s*, 3H), 3,79 (*s*, 3H), 4,80 (*dd*,  $J = 9$  und 2,5, 1H), 5,03 (*dd*,  $J = 10$  und 2,5, 1H), weitere schlecht aufgelöste Signale von 1,2–2,2 ppm. Massenspektrum:  $m/e$  427 ( $M - 59$ ), 426, 395 u.a.

*1,4-Di-O-acetyl-3-O-carbamyl-2-desoxy-D-rhamnose* (V). Die vierte Chromatogrammfraction, 890 mg, gab beim erneuten Chromatographieren mit Chloroform/Äthylacetat 1:1 eine einheitliche flüssige Fraction. IR.-Spektrum in Chloroform:  $\nu_{\max}$  3550, 3440, 1730, 1600  $\text{cm}^{-1}$ . Das NMR.-Spektrum zeigt, dass ein Gemisch der beiden Anomeren vorliegt:  $\delta$  1,21 ppm und 1,25 ppm (*2d*,  $J = 6,3$ , 3H), 2,10 (*s*, 3H), 2,13 (*s*, 3H), 1,6–2,5 (*m*, 2H), 3,8 (*m*, 1H), 4,6–5,3 (*k*, 2H), 5,02 (*s*, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5,76 und 6,18 (*2dd*,  $J = 10,0$  und 2,2 bzw. 3,6 und 1,8, zusammen 1H).

50 mg der Verbindung wurden 36 Std. mit 0,24N Kalilauge bei Zimmertemperatur verseift. Die Lösung wurde mehrmals mit Äthylacetat ausgezogen, der Extrakt getrocknet und eingedampft. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Äthylacetat/Methanol 8:2) erwies sich das Produkt gemäss Dünnschichtchromatogramm und NMR.-Spektrum als identisch mit 2-Desoxy-D-rhamnose [2].  $[\alpha]_{\text{D}} = +106^\circ$  ( $c = 1\%$  in Aceton);  $+48^\circ$  ( $c = 1\%$  in Wasser).

*5,9-Dihydroxy-11-oxo-2,4,6,8,10-pentamethyltridecansäure-methylester* (VIII). 68 mg Dichloracetat VI wurden mit 10 ml 0,4N alkoholischer Natronlauge über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde mit 2N Salzsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt und 3mal mit Äthylacetat ausgezogen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wurde in 10 ml Äther mit Diazomethan verestert und das Produkt an 15 g Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform/Äthylacetat 10:1 wurden 28 mg einheitliches Produkt erhalten. Spätere Fractionen enthielten Gemische. IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}$  3450, 1725  $\text{cm}^{-1}$ . Gemäss NMR.-Spektrum liegt ein Gemisch von zwei Diastereomeren mit 2 O-Methylsignalen (3,68 und 3,71 ppm) vor. Weitere charakteristische Signale:  $\delta$  0,6–1,2 ppm (*k*, 18H), 2,48 (*q*,  $J = 7$ , 2H).

15 mg des Malonesters VII wurden in gleicher Weise verseift und mit Diazomethan wieder verestert. Das Hauptprodukt war nach chromatographischer Reinigung gemäss Dünnschichtchromatogramm identisch mit dem oben beschriebenen Produkt.

*5-Dichloracetoxy-11-oxo-2,4,6,8,10-pentamethyltridec-9-en-säure-methylester* (X) aus VI. 86 mg Dichloracetat VI in 7 ml Methanol und 7 ml 1,3N abs. methanolische Salzsäure wurden 2 Std. unter Rückfluss gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Durch Chromatographie an 11 g Kieselgel wurden mit Chloroform als Elutionsmittel 65 mg einheitliche Fraction erhalten, die nach Rf-Wert, IR.- und NMR.-Spektrum mit dem oben beschriebenen Abbauprodukt identisch war.

*5-Acetoxy-11-oxo-2,4,6,8,10-pentamethyltridecansäure-methylester* (XI). 95 mg Dichloracetat X in 50 ml Feinsprit wurden in Gegenwart von 50 mg 10proz. Palladiumkohle bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck über Nacht hydriert und dann über Celit filtriert. Nach dem Eindampfen wurde an 25 g Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform/Äthylacetat wurden zuerst wenige mg von zwei Nebenprodukten (Rf 0,85 und 0,80) erhalten. Weitere Fractionen enthielten zunächst 36 mg Ester XI (Rf 0,69) und dann 25 mg Ester XII (Rf 0,56). Die Verbindung XI war eine dünnschichtchromatographisch einheitliche Flüssigkeit. IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}$  1720  $\text{cm}^{-1}$ , NMR.-Spektrum (100 MHz):  $\delta$  0,7–1,2 (*k*, 18H), 1,2–2,0 (*k*, 6H), 2,02 (*s*, 3H), 2,44 (*q*,  $J = 6$ , 2H), 2,60 (*m*, 2H), 3,68 (*s*, 3H), 4,71 (*dd*,  $J = 8$  und 3,5, 1H); NMR.-Doppelresonanz: Spin-Spin-Wechselwirkungen zwischen 0,77 (*d*) und 1,80; 0,82 (*d*) und 1,80; 1,00 (*t*) und 2,44 (*q*), 0,98 (*d*) und 2,60; 1,10 (*d*) und 2,60; 1,80 und 4,71.

*5-Chloracetoxy-11-oxo-2,4,6,8,10-pentamethyltridecansäure-methylester* (XII). Das Produkt mit Rf 0,56 war ebenfalls eine nicht destillierbare farblose Flüssigkeit. IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}$  1715  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (100 MHz): Nahezu deckungsgleich mit dem Spektrum der Verbindung XI, mit Ausnahme, dass anstelle des Singulets (3H) bei 2,02 ppm ein Singulett (2H) bei 4,07 ppm auftritt.

*5-Dichloracetoxy-2,4,6,8-tetramethylnonandisäuredimethylester* (XIII). 330 mg Verbindung X in 60 ml Methylenchlorid wurden bei  $-70^\circ$  bis zur bleibenden Blaufärbung ozonisiert. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand mit 45 ml Eisessig, 4 ml 30proz. Wasserstoffsuperoxid und 3 Tropfen konz. Salzsäure über Nacht stehengelassen und nach erneutem Eindampfen mit ätherischer Diazomethanolösung verestert. Das Rohprodukt zeigte im Dünnschichtchromatogramm neben

einem Hauptfleck (Rf 0,59 mit Chloroform/Äthylacetat 50:1) mehrere schwächere Flecke mit kleinerem Rf. An einer Säule aus 30 g Kieselgel wurden 93 mg der Hauptkomponente als farblose Flüssigkeit rein erhalten. IR.-Spektrum (fl.):  $\nu_{\max}$  1740  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (100 MHz):  $\delta$  0,70–1,0 (*k*, 6H), 1,11 (*d*,  $J = 6,5, 6\text{H}$ ), 1,2–2,1 (*k*, 6H), 2,55 (*m*, 2H), 3,66 (*s*, 6H), 4,86 (*m*, 1H), 5,96 (*s*, 1H). MS.:  $m/e$  398 ( $M^+$ ), 270 ( $M - 128$ ) u. a.

*Abbau des Tri-O-acetylventuricidins B mit Ozon.* 5 g Triacetylventuricidin B wurden wie oben ozonisiert und die Ozonide mit Wasserstoffsuperoxid und Salzsäure in Eisessig gespalten. Nach der Methylierung mit Diazomethan und Acetylierung wurden durch Chromatographie an 250 g Kieselgel (Chloroform mit zunehmendem Gehalt an Äthylacetat) neben den Abbauprodukten VI und X (s. oben), die durch IR.- und NMR.-Spektren identifiziert wurden, zwei weitere Produkte erhalten: 1,3,4-Tri-O-acetyl-2-desoxy-D-rhamnose, identifiziert durch Dünnschichtchromatographie, und die Verbindung XIV, eine farblose, nicht unzersetzt destillierbare Flüssigkeit. IR.-Spektrum (fl.):  $\nu_{\max}$  1740  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (100 MHz): Fig. 3. MS.: kein Molekularpik. Hauptfragmente  $m/e$  231 und 173.

*Methanolyse des Glykosids XIV.* 10 mg Glykosid XIV wurden in 8 ml 1,4N abs. methanolischer Salzsäure über Nacht bei Zimmertemperatur stengelassen. Der Rückstand nach dem Eindampfen wurde mit 2 ml Essigsäureanhydrid und 0,5 ml Pyridin bei 20° acetyliert. Das Rohprodukt wurde an 2 g Kieselgel mit Chloroform getrennt und die beiden Produkte (Rf 0,58 und 0,42 mit Chloroform) durch Dünnschichtchromatographie mit synthetischem  $\alpha$ -Acetoxyadipinsäure-dimethylester bzw. Methyl-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy-D-rhamnosid identifiziert.

*Alkalische Spaltung der Venturicidine.* 205 mg Venturicidin A und 10 ml 2N Natronlauge wurden zum Sieden erhitzt und das langsam abdestillierende Wasser in einer schwefelsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin aufgefangen, bis das Destillat in der Vorlage keine weitere Trübung mehr verursachte. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und zweimal aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Smp. 153–154°, Ausbeute ca. 60%. Die Identifizierung mit authentischem Diäthylketon-2,4-dinitrophenylhydrazon erfolgte durch Mischsmp., IR.- und Massenspektrum.

200 mg Venturicidin B gaben bei gleicher Behandlung ca. 65% Diäthylketon-2,4-dinitrophenylhydrazon.

*Hydrogenolyse des Venturicidins A.* 600 mg Venturicidin A und 220 mg 10proz. Palladiumkohle in 30 ml abs. Äthanol wurden über Nacht bei Zimmertemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach dem Filtrieren wurde eingedampft und der Rückstand in 50 ml 1,4N methanolischer Salzsäure 12 Std. stengelassen. Nach dem erneuten Eindampfen wurde das Gemisch mit Chloroform und steigenden Mengen Äthylacetat an 50 g Kieselgel chromatographiert. Es wurden folgende Produkte isoliert:

*Methyl-3-O-carbamyl-2-desoxy-D-rhamnosid*, identifiziert durch dünnschichtchromatographischen Vergleich mit einer authentischen Probe; Rf 0,52 mit Äthylacetat.

*Abbauprodukt XVII.* Rf 0,77 mit Chloroform/Äthylacetat 20:1, nicht destillierbare Flüssigkeit. UV.-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  237 nm,  $\log \epsilon$  3,97. IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}$  1725, 1665  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (100 MHz): Fig. 4. MS.:  $m/e$  532 ( $M^+$ ), 514, 503 u. a.

*Abbauprodukt XVIII.* Rf 0,62 mit Chloroform/Äthylacetat 20:1, nicht destillierbare Flüssigkeit. UV.-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  234 nm,  $\log \epsilon$  4,05. IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}$  3600, 1725, 1665  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (100 MHz):  $\delta$  0,7 bis ca. 1,2 (*k*, zahlreiche C-Methylgr.), ca. 1,0–2,0 (*b*), 1,80 (*s* mit angedeuteter long-range-Kopplung, 3H), 2,2–3,1 (*k*) darin erkennbar: 2,70 (*q*,  $J = 6$ , ca. 2H), 3,65 (*b*, 2H), 4,69 (*dd*,  $J = 10$  und ca. 2, 1H), 6,39 (*d*,  $J = 10$ , dazu angedeutete long-range-Kopplung, 1H). Massenspektrum:  $m/e$  548 ( $M^+$ ), 530, 519 u. a.

Ein viertes Produkt, Rf 0,22, erwies sich durch das NMR.-Spektrum als uneinheitlich.

*Aglykon (XIX).* Zu 400 mg Venturicidin B in 10 ml Dioxan gab man 150 mg Perjodsäure in 2 ml Wasser und rührte die Mischung 15 Std. bei Zimmertemperatur. Nach dem Verdünnen mit 10 ml Wasser wurde mit Bariumcarbonat neutralisiert, filtriert und mit Benzol ausgezogen. Der Rückstand nach dem Eindampfen der getrockneten Lösung zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Chloroform/Äthylacetat 7:3) einen starken Fleck mit Rf 0,57 und mehrere Nebenkomponenten. Durch Chromatographie an 40 g Kieselgel wurden 93 mg der Hauptkomponente in chromatographisch reiner Form erhalten. Sie gab aus Benzol/Petroläther farblose Kristalle, Smp. 135–137°.

die sich beim Stehen an der Luft rasch zersetzten. IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}$  3400, 1710  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (100 MHz): Fig. 5. Spin-Spin-Wechselwirkungen (Doppelresonanz) durch Pfeile angedeutet. MS.:  $m/e$  576 ( $M^+$ , sehr schwach), 558, 540 u. a.

*Di-O-acetylaglykon (XX)*. 100 mg Aglykon wurden mit 4 ml Essigsäureanhydrid und 2 ml Pyridin bei Zimmertemperatur über Nacht acetyliert. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde an 15 g Kiesegel mit Chloroform chromatographiert. Es wurden 33 mg einheitliches Produkt erhalten und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert; Smp. 146–148°. Die Kristalle zersetzten sich beim Stehen rasch und gaben keine befriedigende Analyse. IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}$  3450, 1720  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (100 MHz):  $\delta$  0,75–1,2 ( $k$ , ca. 18 H), 1,40 (br.  $s$ , 3 H), 1,48 (br.  $s$ , 3 H), 1,98 ( $s$ , 3 H), 2,02 ( $s$ , 3 H), 2,60 ( $s$ , 2 H), 4,50 (br.  $s$ , 1 H), 4,70 ( $dd$ ,  $J = 7$  und 3, 1 H), 5,10 ( $m$ , 2 H), 5,3–5,7 ( $k$ , 4 H); weitere schlecht aufgelöste Signale zwischen ca. 1,1 und 3 ppm. MS.:  $m/e$  660 ( $M^+$ ), 642, 600, 582 u. a.

*Mono-p-jodbenzolsulfonyl-venturicidin A (XXI)*. 400 mg Venturicidin A in 4 ml Pyridin und 800 mg *p*-Jodbenzolsulfonylchlorid wurden 24 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in 250 ml Eiswasser gegossen und 3mal mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Die mit verd. Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschene Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab an 40 g Kiesegel mit Chloroform/Äthylacetat 4:1 90 mg Bis-*p*-jodbenzolsulfonylventuricidin A, das nicht kristallisiert werden konnte, und 210 mg Mono-*p*-jodbenzolsulfonylderivat. Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden aus Aceton/Wasser erhalten. Für die Analyse wurde aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Smp. 138–140°. IR.-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  3450, 1715  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (100 MHz): u. a.  $\delta$  7,55 und 7,80 ppm ( $A_2B_2$ ,  $J = 8,4$ ). Der Rest des Spektrums stimmt fast vollständig mit dem von Venturicidin A überein.

$C_{49}H_{74}JNO_{14}S$	Ber. C 56,58	H 7,17	N 1,35	J 12,20	S 3,10%
	Gef. „ 56,14	„ 7,06	„ 1,35	„ 13,36	„ 3,32%

Wir danken Herrn Prof. *A. Vaciago* für das Interesse an dieser Arbeit, Herrn Prof. *A. Ballio*, Neapel, und Herrn Dr. *J. Seibl*, Zürich, für die Massenspektren, Herrn Prof. *C. G. Casinovi*, Rom, und dem NMR.-Laboratorium der ETHZ für die NMR.-Spektren. Die Mikroanalysen wurden im analytischen Laboratorium der ETHZ (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. Keller-Schierlein, J. Widmer & B. Maurer*, *Helv. 55*, 198 (1972).
- [2] *M. Brusani, W. Keller-Schierlein, W. Löffler, I. Mansperger & H. Zähler*, *Helv. 51*, 1293 (1968).
- [3] *M. Brusani, S. Cerrini, W. Fedeli, C. Musu, L. Cellai & W. Keller-Schierlein*, *Experientia 27*, 604 (1971).
- [4] *B. Iselin & T. Reichstein*, *Helv. 27*, 1146 (1944).
- [5] *H. Staudinger & L. Ruzicka*, *Helv. 7*, 442 (1924).
- [6] *M. Miyamoto, Y. Kawamatsu, M. Shinohara, K. Nakanishi, Y. Nakadaira & N. S. Bhacca*, *Tetrahedron Letters 1964*, 2371.
- [7] *Yu. A. Berlin, S. E. Esipov, M. N. Kolosov, M. M. Shemyakin & M. G. Brazhnikova*, *Tetrahedron Letters 1964*, 1323.
- [8] *F. Buzzetti, F. Eisenberg, H. N. Grant, W. Keller-Schierlein, W. Voser & H. Zähler*, *Experientia 24*, 320 (1968).
- [9] *W. D. Celmer*, *Pure & Appl. Chemistry 28*, 413 (1971).