

chemische Untersuchungen zielten deshalb darauf hin, diese Erscheinung noch detaillierter zu erkennen. Hierbei fand man, daß beim vergifteten Tier im Lauf der Zeit auch die Menge an Milchsäure, Brenztraubensäure, Glutathion und vor allem an Adenosintriphosphat wesentlich zurückgeht<sup>31)</sup>. Die Ursache des tödlichen ATP-Mangels, die wir in einem Versagen der oxydativen Phosphorylierung zu erkennen hofften, läßt sich noch nicht mit Sicherheit erklären. Eine Entkopplung dieses biologischen Grundvorgangs konnte von uns an Rattenleber-mitochondrien in vitro mit den Giften nicht erreicht werden. Da jedoch Phalloidin in  $10^{-4}$  mol. Konzentration die oxidative Erzeugung von ATP aus ADP und Phosphat im System Ascorbinsäure-Cytochrom-Sauerstoff, also im isolierten letzten Schritt der Atmungskette eines Mitochondriums.

<sup>31)</sup> Th. Wieland u. K. Dose, Biochem. Z. 327, 345 [1956].

dien-Präparats völlig hemmt<sup>32)</sup>), so wird man doch den Angriffspunkt der Toxine bei diesem lebenswichtigen Prozeß vermuten dürfen.

*Es ist mir ein besonderes Anliegen, allen meinen Mitarbeitern, die durch Fleiß, Ideen und Geschick zum Fortschritt auf diesem schwierigen Gebiet beigetragen haben und beitragen, auch an dieser Stelle meinen tiefen Dank zu zollen. Ebenso gilt mein Dank der Fa. C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim, dabei besonders den Herren Dr. P. Weyland und Dr. W. Konz für ihre nachhaltige Unterstützung bei der Beschaffung und Isolierung des Giftmaterials. Der Fonds der chemischen Industrie und die Research Corporation New York haben ebenfalls durch finanzielle Unterstützung zum Gelingen vieler der geschilderten Versuche beigetragen.*

Eingegangen am 13. September 1956 [A 759]

<sup>32)</sup> B. Hess, Priv. Mitteilg.

## Struktur und Biogenese der Makrolide Eine neue Klasse von Naturstoffen

Von Prof. Dr. R. B. WOODWARD, Harvard University, Cambridge, Mass./USA.

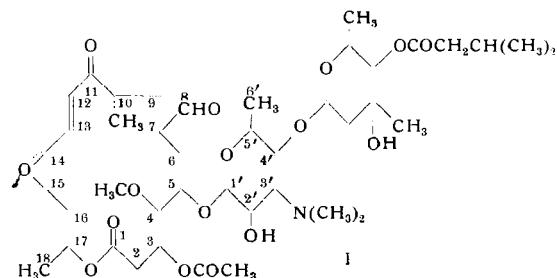
Unter den basischen Stoffwechselprodukten verschiedener Streptomyces-Arten befinden sich Substanzen mit einem makrocyclischen Lacton-Ring, die daher als „Makrolide“ bezeichnet werden. Zu ihnen gehört das Antibioticum Magnamycin, gewissermaßen ein riesiger Zucker und gleichzeitig eine langkettige aliphatische Verbindung, dessen Strukturaufklärung beschrieben wird. Die Stereochemie der Verbindung konnte zu einem erheblichen Teil gleichfalls aufgeklärt werden. Biogenetisch betrachtet, zeigt die Vorstufe des Magnamycins das Skelett der Tuberculosearinsäure. Es kann u. a. wahrscheinlich gemacht werden, daß lange Kohlenstoff-Ketten in der Natur durch schrittweise Addition von Acetat- oder äquivalenten Einheiten am jeweiligen Kettenende aufgebaut werden, wobei die Sauerstoff-Atome, die in den vorhergehenden Stufen eingeführt wurden, beibehalten werden, und es ist möglich, daß eine große Zahl der natürlich vorkommenden Zuckerarten durch Reaktionen gebildet wird, wie sie bei der Synthese von Fettsäuren ablaufen.

Die ausgedehnte Suche nach mikrobiischen Stoffwechselprodukten mit nutzbarer Aktivität gegen pathogene Mikroorganismen führte in den letzten Jahren zur Isolierung einer Gruppe von verwandten basischen Stoffwechselprodukten aus verschiedenen Arten von Streptomyces. Die am vollständigsten charakterisierten Vertreter dieser Klasse, welche wir als Makrolide bezeichnen wollen, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Pikromycin <sup>1)</sup>	$C_{25}H_{43}O_7N$
Methymycin <sup>2)</sup>	$C_{25}H_{43}O_7N$
Narbomycin <sup>3)</sup>	$C_{28}H_{47}O_7N$
Oleandomycin <sup>4)</sup>	$C_{35}H_{63}O_{12}N$
Erythromycin <sup>5)</sup>	$C_{37}H_{67}O_{13}N$
Magnamycin <sup>6)</sup>	$C_{42}H_{87}O_{16}N$

Tabelle 1. Makrolide

Die Ergebnisse der jüngsten Vergangenheit führten zur vollständigen Aufklärung der Strukturen des Methymycins und Erythromycins und die kürzlich in unserem Laboratorium abgeschlossenen Forschungen ermöglichen uns, nun die komplette Formel für Magnamycin (I) abzuleiten.



### Die Struktur des Magnamycins

#### Chemische Konstitution

Es sei darauf hingewiesen, daß die Bruttoformel einer so großen Molekel wie die des Magnamycins gewöhnlich erst nach der endgültigen Strukturermittlung mit Sicherheit angegeben werden kann. Obgleich die Formel  $C_{42}H_{87}O_{16}N$  schon früh auf Grund zahlreicher Analysen des Magnamycins und dessen Derivaten bevorzugt wurde, so war doch die Genauigkeit der gewöhnlichen Elementaranalyse nicht genügend, um die Möglichkeit auszuschließen, daß die Zahl der Kohlenstoff- oder Wasserstoff-Atome von den jetzt als richtig erkannten Werten abweichen könnte. Dieser Schwierigkeit begegnet man allgemein bei den größeren Makroliden. Oleandomycin und Erythromycin

<sup>1)</sup> H. Brockmann u. W. Henkel, Chem. Ber. 84, 284 [1951]. H. Brockmann u. R. Oster, Naturwissenschaften 42, 155 [1955].

<sup>2)</sup> M. N. Donin, J. Pagano, J. D. Dutcher u. C. M. McKee, Antibiotics Annual 1953–54, Medical Encyclopedia, Inc., New York, N. Y., S. 179. C. Djerassi u. J. A. Zderic, J. Amer. chem. Soc. 78, 2907 [1956].

<sup>3)</sup> R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller, F. Kradolfer, E. Kyburz, L. Neipp, V. Prelog, R. Reusser u. H. Zahner, Helv. chim. Acta 38, 935 [1955].

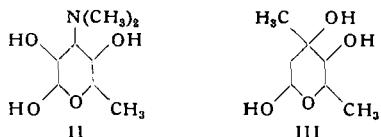
<sup>4)</sup> B. A. Sobin, A. R. English u. W. D. Celmer, Antibiotics Annual 1954–55, Medical Encyclopedia, Inc., New York, N. Y., S. 827. H. Els, K. Mural u. W. D. Celmer, Abstracts of Papers, 130th Meeting of the Amer. chem. Soc. (Sept. 1956), S. 15 N. W. D. Celmer, Privatmitteilung.

<sup>5)</sup> J. M. McGuire, R. L. Bunch, R. C. Andersen, H. E. Boaz, E. H. Flynn, H. M. Powell u. J. W. Smith, Antibiotics and Chemotherapy 2, 281 [1952]. M. V. Sigal jr., P. F. Wiley, K. Gerzon, E. H. Flynn, U. C. Quarck u. O. Weaver, J. Amer. chem. Soc. 78, 388 [1956]. K. Gerzon, Privatmitteilung.

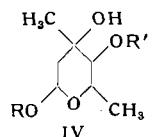
<sup>6)</sup> F. W. Tanner, A. R. English, T. M. Lees u. J. B. Routien, Antibiotics and Chemotherapy 2, 441 [1952]. R. L. Wagner, F. A. Hochstein, K. Murai, N. Messina u. P. P. Regna, J. Amer. chem. Soc. 75, 4684 [1953].

wurden beide nach der ersten Isolierung unkorrekt formuliert und die Formeln, welche für Angolamycin<sup>7)</sup> und die Foromacidine<sup>8)</sup> im Bereich von C<sub>45</sub>–C<sub>50</sub> angegeben wurden, müssen mit großer Zurückhaltung aufgenommen werden. Eine spezielle Schwierigkeit, die strukturellen Studien neben solchen analytischen Unsicherheiten innerwohnt, ist die, daß die gewöhnliche arithmetische Methode zur Ermittlung der Ringzahl im Kohlenstoff-Gerüst der Molekel hier nicht angewandt werden kann, selbst wenn die Funktionen aller Gruppen bekannt sind.

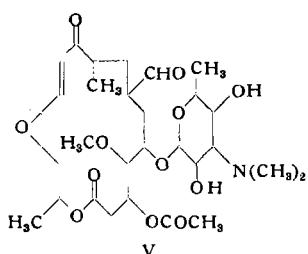
Es soll zuerst ausgeführt werden, daß Magnamycin ein Glykosid darstellt, dessen zentraler Kern einer acylierten Zuckerkette angegliedert ist, welche aus den beiden neuen Zuckern Mycaminose (II) und Mycarose (III) besteht.



Wir haben an anderer Stelle<sup>9)</sup> berichtet, daß milde Methanolysen von Magnamycin Methyl-isovaleryl-mycarosid (IV: R = Me, R' = Me<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO-) liefert, welches zu



Isovaliersäure und Methyl-mycarosid (IV: R = Me, R' = H) und dieses zum freien Zucker Mycarose hydrolysiert werden kann. Das andere Produkt der Methanolysen ist eine kristalline Base, C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>O<sub>12</sub>N, hier als Carimbose bezeichnet, die wie (V) zu formulieren ist, aus welcher nach kräftiger Säurehydrolyse Mycaminose (II) erhältlich ist. Bei dieser nur mit großer Schwierigkeit stattfindenden Hydrolyse, die zweifellos weitgehend durch die im sauren Medium bedingte positive Stickstoff-Ladung erschwert ist, wird der eigentliche Kern der Carimbose völlig zerstört.

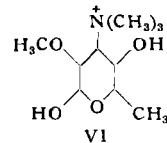


Tatsächlich hat die Säurelabilität sowohl von Magnamycin und Carimbose als auch höher gesättigter Derivate es unmöglich gemacht, irgendein gut charakterisiertes Abbauprodukt zu fassen, welches noch den intakten Magnamycin-Kern enthält.

Die direkte Verbindung von Mycaminose und Mycarose in der Molekel des Magnamycins und die Art, in welcher sie verknüpft sind, kann wie folgt abgeleitet werden:

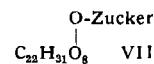
Carimbose ( $pK_a$  8,3) ist eine stärkere Base als Magnamycin ( $pK_a$  7,0). Diese Tatsache allein zeigt klar, daß eine Hydroxyl-Gruppe neben der Dimethylamino-Gruppe im Magnamycin die elektronen-anziehende und daher basi-

zitäts-schwächende Acetal-Funktion der Mycarose-Einheit tragen muß. Um zu sichern, daß keine andere elektronen-anziehende Gruppe dieselbe basizitäts-schwächende Wirkung hat, wurde Magnamycin einer erschöpfenden Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid unterworfen. Das so erhaltene Perhydro-Produkt war eine Base mit fast der gleichen Stärke wie Magnamycin selbst und durch Behandlung mit Säure wurde es unter Abspaltung von Mycarose in eine neue stärkere Base überführt. Zum selben Schluß gelangte man durch eine Betrachtung der Basizitätsänderungen, welche die Acetylierung von Magnamycin und Carimbose begleiten. So zeigt der scharfe Basizitätsabfall bei der Acetylierung von Magnamycin ( $pK_a$  7,0 → 6,0), daß das Antibiotikum eine einzige Hydroxyl-Gruppe in der Nähe der Dimethylamino-Funktion besitzt, während das stärkere Absinken ( $pK_a$  8,3 → 5,4), das im Falle der Carimbose beobachtet wurde, nur mit der Gegenwart von zwei benachbarten Hydroxyl-Gruppen vereinbar ist. Um endlich zu ermitteln, welche der Hydroxyl-Gruppen in der Mycaminose-Einheit mit der Mycarose-Gruppe verbunden ist, wurde völlig reduziertes Magnamycin erschöpfend mit Silberoxyd und Methyljodid in Dimethylformamid methyliert. Wenn das methylierte Material einer kräftigen Hydrolyse unterworfen wurde, erhielt man O-Methyl-mycaminose-methochlorid, welches Struktur (VI) besitzt,

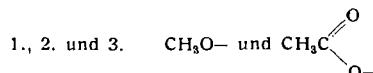


weil es Acetaldehyd und keine Ameisensäure nach Oxydation mit Perjodat lieferte.

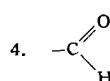
Wir wenden uns nun dem bedeutenderen Konstitutionsproblem zu, der Strukturmöglichkeit des Magnamycin-Kernes. Im Lichte obiger Diskussion können wir das Antibiotikum als (VII) formulieren. Die Funktionen der acht Sauerstoff-Atome



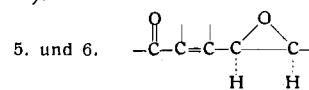
des Kernanteiles wurden auf folgendem Wege sichergestellt:



Die Gegenwart einer Methoxyl- und einer O-Acetyl-Funktion konnte im Magnamycin durch die üblichen Gruppenanalysen ermittelt werden.



Die Tatsache, daß Magnamycin sehr leicht ein Oxim, ein Thiosemicarbazone und ein Dimethylacetal bildet, zeigt, daß das Antibiotikum eine sehr reaktionsfähige Carbonyl-Gruppe enthält. Das IR-Spektrum von Magnamycin besitzt bei 3,7 μ die charakteristische Bande der CH-Valenzschwingung einer Aldehyd-Gruppe und schließlich kann die Aldehyd-Gruppe in gewissen Magnamycin-Derivaten in eine Carboxyl-Gruppe überführt werden (siehe unten).



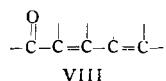
Das UV-Spektrum von Magnamycin ( $\lambda_{\text{max}}$  238 mμ und 327 mμ,  $\epsilon_{\text{max}}$  15 700 und 76) ist charakteristisch für

<sup>7)</sup> R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller-Schlerlein, L. Neipp, V. Prelog, P. Reusser u. H. Zähner, Helv. chim. Acta 38, 1202 [1955].

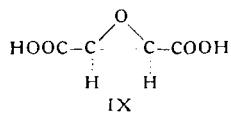
<sup>8)</sup> R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller-Schlerlein, F. Kradolfer, E. Kyburz, L. Neipp, V. Prelog, A. Wettstein u. H. Zähner, Helv. chim. Acta 39, 304 [1956].

<sup>9)</sup> P. P. Regna, F. A. Hochstein, R. L. Wagner jr. u. R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 75, 4625 [1953], F. A. Hochstein u. P. P. Regna, J. Amer. chem. Soc. 77, 3353 [1955].

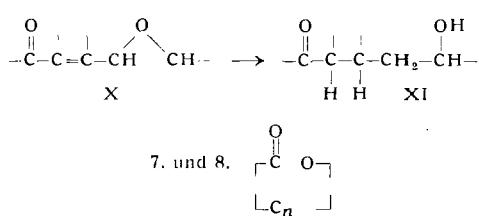
ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Carbonyl-System. Die intensive Absorption verschwindet entweder nach katalytischer Hydrierung mit Sättigung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung oder nach Natriumborhydrid-Reduktion mit Sättigung der Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung. Wenn Magnamycin mit Kaliumjodid in Eisessig behandelt wird, scheidet sich rasch Jod aus und eine neue intensive UV-Absorptionsbande erscheint bei 278 m $\mu$ . Diese Absorption ist eindeutig dem  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doppelt-ungesättigten Carbonyl-System (VIII) zuzuschreiben. Ferner ist das Reaktionsprodukt eine Substanz,



$C_{42}H_{67}O_{15}N$ , die sich vom Magnamycin selbst nur durch ein Sauerstoff-Atom unterscheidet und mit Magnamycin-b identisch ist, einem natürlichen Begleiter des Magnamycins<sup>10)</sup>. Hierzu sei bemerkt, daß die milde reduktive Entfernung des Sauerstoff-Atoms von Äthylenoxyden unter Einführung einer Doppelbindung in Fällen gut bekannt ist, bei denen sich der Sauerstoff in  $\alpha$ -Stellung zu einer Carbonyl- oder Ester-Gruppe befindet. Das Grundprinzip dieser Reaktion ist im wesentlichen klar. Endlich gab eine sehr kurze Oxydation von Magnamycin mit heißer verdünnter Salpetersäure Äthylenoxyd-cis-dicarbonsäure (IX).



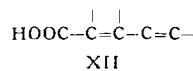
Es ist von großem Interesse und war lange die Ursache einer nicht zu kleinen Verwirrung, daß die Äthylenoxyd-Funktion des Magnamycins und der Carimbose stets bei der Hydrierung dieser Substanzen angegriffen wird. So werden beide Basen leicht durch Hydrierung über Palladium- oder Platin-Katalysatoren in Tetrahydro-Derivate verwandelt und alle Versuche, die Hydrierung auf einer früheren Stufe abzufangen, waren vergeblich. Diese Resultate veranlaßten uns anfänglich zu glauben, daß Magnamycin zwei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen enthält. Es zeigte sich aber dann deutlich, daß diese einfache Interpretation der Beobachtungen nicht stimmen konnte, als festgestellt wurde, daß Carimbose ein Diacetat, dagegen Tetrahydrocarimbose ein Triacetat bildet. Tatsächlich lieferten diese „kuriosen“ Beobachtungen, welche nun leicht durch den Übergang (X)  $\rightarrow$  (XI) erklärbar sind, den ersten Hinweis, daß das ungewöhnliche Oxyd-System vorliegen könnte.



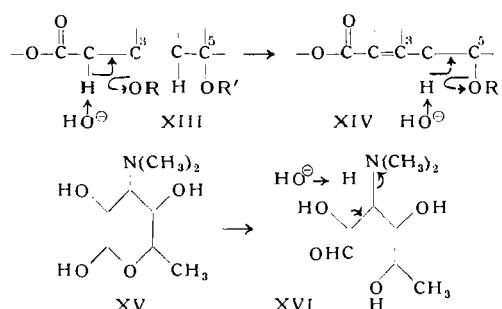
Reduzierte man die oben erwähnten Tetrahydro-Derivate der Carimbose und des Magnamycins über Platin in Eisessig weiter, so erhielt man durch Absättigung der Aldehydcarbonyl-Gruppen Hexahydro-Derivate. Mit Natriumborhydrid wurden die letzteren in Oktahydro-Verbindungen verwandelt. Wenn diese vollreduzierten Derivate einer kräftigen Basebehandlung unterworfen wurden, spaltete sich Dimethylamin ab, und es erschien eine starke

<sup>10)</sup> F. A. Hochstein u. K. Murai, J. Amer. chem. Soc. 76, 5080 [1954].

UV-Absorption bei 265 m $\mu$ . Diese Absorption verschob sich beim Ansäuern der wäßrigen Lösung etwas nach längeren Wellenlängen und war aus diesen und anderen Gründen für ein  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigtes Carbonsäure-System (XII)



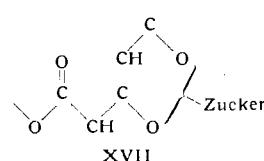
charakteristisch. Diese Säuregruppe konnte nur durch Spaltung eines Lacton-Systems entstanden sein. Die Gegenwart einer nicht reduzierbaren Carbonyl-Gruppe ist weiterhin erforderlich, um eine base-katalysierte Entfernung eines benachbarten Protons zu erlauben, welche die aufeinanderfolgenden Eliminierungsreaktionen einleitet, die zur Bildung der konjuguierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen von (XII) und zur Abspaltung von Dimethylamin führen (siehe XIII  $\rightarrow$  XIV und XV  $\rightarrow$  XVI, Pfeile). Es soll erwähnt werden, daß die Substanz, welche



man durch weitere Reduktion des Oktahydro-magnamycins mit Lithium-aluminiumhydrid erhält, vollkommen stabil gegen Basen ist, selbst unter den drastischsten Bedingungen; es erscheint weder eine UV-Absorption noch wird Dimethylamin in Freiheit gesetzt.

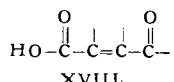
Als wichtige Schlußfolgerung ergibt sich die Notwendigkeit, zwei Sauerstoff-Funktionen in Magnamycin in die Positionen 3 und 5 in Bezug zur Lactoncarbonyl-Gruppe zu plazieren und die Glykosid-Kette an einer dieser beiden Stellen anzuknüpfen.

Die beschriebenen Betrachtungen vervollständigen die Charakterisierung der funktionellen Gruppen des Magnamycin-Kernes und erlauben die Aufstellung der sehr fragmentarischen Partialstruktur (XVII). Unsere Kenntnisse über das Strukturskelett des Antibioticums wurden

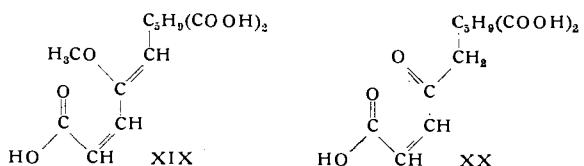


durch die Ergebnisse oxydativer Studien wesentlich bereichert. Wenn Magnamycin, Magnamycin-b oder die entsprechenden Carimosen durch einen Überschuß von Perjodsäure in Gegenwart von Kaliumpermanganat oxydiert wurden und man die resultierenden rohen Oxydationsmischungen einer kräftigen Behandlung mit heißer wäßriger Kalilauge unterwarf, so erhielt man eine schön kristallisierte Methoxysäure,  $C_{13}H_{18}O_7$ . Das UV-Spektrum der Säure besitzt ein Maximum bei 265 m $\mu$  ( $\epsilon = 25900$ ), welches klar für die Gegenwart eines  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doppelt-ungesättigten Carbonsäure-Systems spricht. Weiterhin wurde gefunden, daß die Methoxysäure gegenüber wäßrigen Mineralsäuren sehr empfindlich ist; sie wird durch diese in eine neue Säure,  $C_{12}H_{16}O_7$ , verwandelt, deren spektrale ( $\lambda_{\max} 222$  m $\mu$ ,  $\epsilon = 12000$ ) und anderen Eigenschaften zeigen, daß sie das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\gamma$ -Ketosäure-

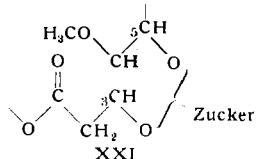
System (XVIII) enthält. In Bestätigung dieser Anschauungen wurde gefunden, daß die C<sub>13</sub>-Säure durch Ozonisierung gefolgt von Wasserstoffperoxyd-Oxydation in eine



gesättigte, dreibasische kristalline Säure,  $C_8H_{12}O_6$ , überführt wird. Dieselbe Säure wurde leicht auch aus der  $C_{12}$ -Ketosäure durch Oxydation mit siedender Salpetersäure gebildet, während eine homologe flüssige  $C_9$ -Tricarbonsäure aus der Ketosäure durch Oxydation mit Kaliumpermanganat und Perjodsäure erhältlich war. Zweifellos ist die  $C_{13}$ - und  $C_{12}$ -Säure als (XIX) bzw. (XX) zu formulieren,



und unsere Partialstruktur des Magnamycins kann nun zu (XXI) erweitert werden. Die Eliminierung der Sauerstoffatome bei C 3 und C 5 verläuft ähnlich wie bei den Reaktionen, welche oben im Zusammenhang mit der Einwirkung von Alkalien auf Oktahydro-magnamycin (s. XIII)

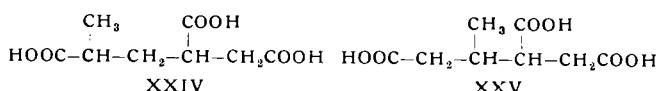


und XIV) diskutiert wurden, und führt direkt zu dem doppelt konjugierten System des beobachteten Produktes (XIX).

Während die Säure  $C_8H_{12}O_6$  das Hauptprodukt bei der Salpetersäure-Oxydation der Ketosäure (XX) war, trat daneben in sehr kleiner Menge Methyl-bernsteinsäure auf. Dies sprach für die Anwesenheit des Strukturelementes



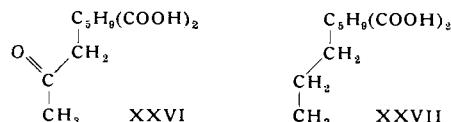
(XXII) oder (XXIII) in der C<sub>8</sub>-Säure und für deren vollständige Struktur (XXIV) oder (XXV). Die Richtigkeit



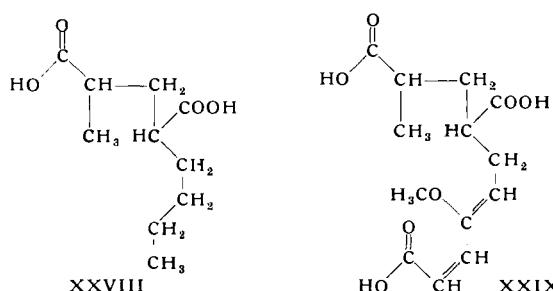
der ersten (XXIV) konnte wie folgt bewiesen werden: Behandelte man den Methylester der optisch-aktiven C<sub>6</sub>-Säure mit heißem Natriummethylat und hydrolysierte danach, so wurde ein neues, kristallines racemisches Diastereomer des erhaltenen, welches in jeder Hinsicht mit einer Säure gleicher Struktur identisch war, die durch Addition von Methylmalonester an Itaconsäureester und nachfolgende Verseifung und Decarboxylierung erhalten wurde.

Es muß nun gezeigt werden, welche der Carboxyl-Gruppen der Tricarbonsäure (XXIV) durch die oxydative Zerstörung des doppelt ungesättigten Systems der Säure (XIX) entstanden ist. Wenn die Ketosäure (XX) mit wäßriger Kalilauge gekocht wurde, erhielt man daraus durch eine wie üblich verlaufende Spaltung des  $\alpha,\beta$ -unge- sättigten Carbonyl-Systems eine rohe Keto-dicarbon- säure (XXVI), deren erwartete Methylketon-Gruppierung leicht durch Umsatz mit Kaliumhypojodit bewiesen werden konnte; hierbei wurden Jodoform und die C<sub>6</sub>-Tricar-

bonsäure gebildet, welche früher durch direkte Oxydation von (XX) erhalten worden war. Wolff-Kishner-Reduktion der Keto-dicarbonsäure gab eine Dicarbonsäure (XXVII).

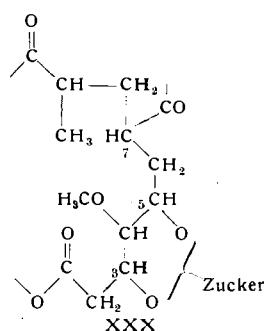


aus welcher bei milder Einwirkung von Essigsäureanhydrid ein gemischtes Anhydrid geformt wurde. Andererseits wurde das *Wolff-Kishner*-Produkt, wie andere  $\alpha,\alpha'$ -disubstituierte Glutarsäuren, unter sehr rigorosen Bedingungen in ein normales Glutarsäureanhydrid umgewandelt, das als solches durch sein charakteristisches IR-Spektrum identifiziert wurde. Diese Experimente lassen keinen Zweifel offen, daß die dibasische Säure die Struktur

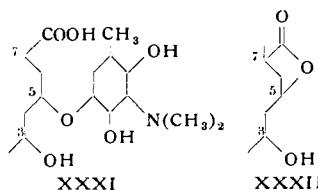


(XXVIII) besitzen muß, und daß die Struktur der C<sub>13</sub>-Säure (XIX) zu (XXIX) erweitert werden kann.

Wir können jetzt unsere Partialstruktur für Magnamycin zu der Formulierung (XXX) entwickeln. Eine der Carbonyl-Gruppen der Teilstruktur (XXX) muß die Aldehyd-Gruppe des Magnamycins und die andere dessen Keton-

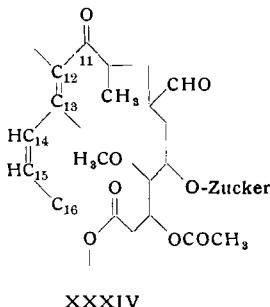
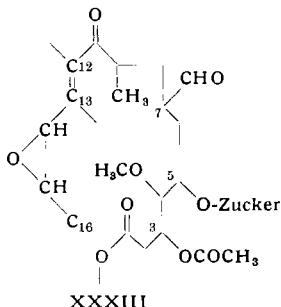


carbonyl-Gruppe repräsentieren. Wenn Carimbose-dimethyl-acetal mit Lithium-aluminiumhydrid reduziert, hydriert, zur Befreiung der bisher geschützten Aldehyd-Gruppe unter milden Bedingungen hydrolysiert und dann mit Wasserstoffperoxyd oxydiert wurde, resultierte ein

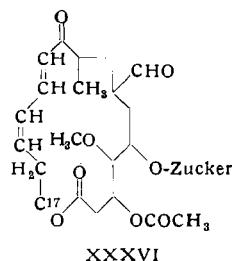
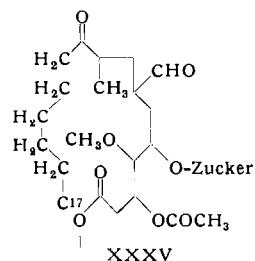


deutlich amphoteres Rohprodukt (XXXI), welches keinerlei Tendenz zeigte, sich in ein 5-gliedriges Lacton überführen zu lassen. Wenn diese Substanz dagegen einer kräftigen Säurehydrolyse unterworfen wurde, um die Mycaminose-Einheit zu entfernen, erfolgte Bildung eines 5-gliedrigen Lacton-Ringes (XXXII), welcher sich durch die Erscheinung einer starken Bande bei  $5,68 \mu$  im IR-Spektrum des Produktes zu erkennen gab. Wenn ferner völlig reduziertes Carimbose-dimethyl-acetal durch Be-

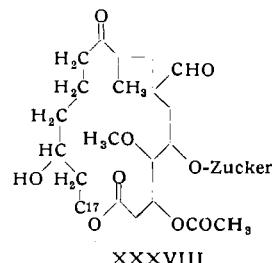
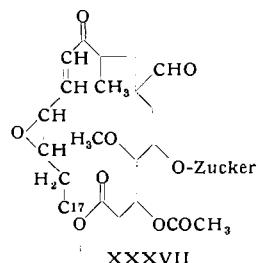
handlung mit Methyljodid und Silberoxyd in Dimethylformamid erschöpfend methyliert, hydrolysiert und oxydiert wurde, erhielt man ebenfalls ein 5-gliedriges Lacton. Diese Ergebnisse fordern die Placierung der Aldehyd-Gruppe an C 7, der glykosidischen Kette an C 5 und der O-Acetyl-Gruppe an C 3 und erlauben uns, die Strukturen für Magnamycin und Magnamycin-b zu (XXXIII) bzw. (XXXIV) zu erweitern.



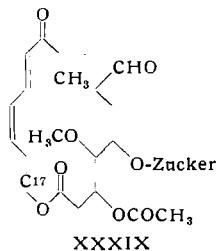
Oxydierte man Tetrahydro-magnamycin-b mit siedender Salpetersäure, so war Pimelinsäure unter den Reaktionsprodukten. Dies ist ein Beweis, daß Tetrahydro-magnamycin-b eine Kette von fünf Methylen-Gruppen wie in (XXXV) enthält. Somit ist Magnamycin-b selbst wie



(XXXVI) zu formulieren. Eine Bestätigung für die entsprechende Struktur (XXXVII) des Magnamycins gab die Beobachtung, daß Salpetersäure-Oxydation des zugehörigen Tetrahydro-Derivates (XXXVIII) (siehe (X) → (XI))

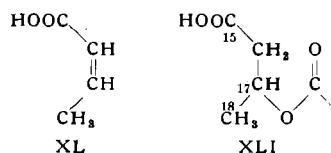


Glutarsäure liefert. Diese Resultate sprechen von sich aus dafür, daß ein C 17, welches mit einem Sauerstoffatom verbunden ist, zu der Kette wie in (XXXIX) angefügt werden muß. Die Gegenwart sowohl dieses Strukturteiles als auch die einer am C 17 haftenden Methyl-Gruppe

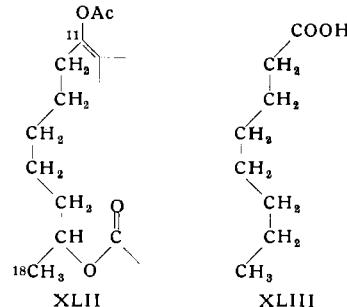


wurde durch die Isolierung von Crotonsäure (XL) bewiesen, die man durch Salpetersäure-Oxydation des Magnamycins-b und anschließender Behandlung mit wäßrigem

Alkali, um an dem zunächst entstehenden Oxydationsprodukt (XL) β-Eliminierung der Acyl-oxy-Gruppe zu bewirken, erhielt.



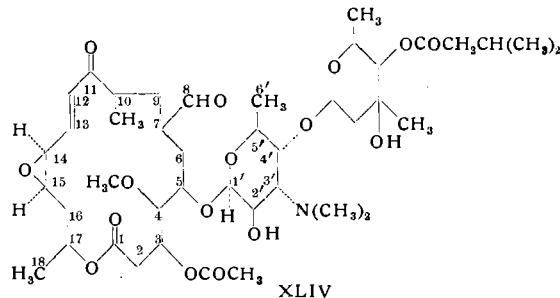
Das Vorliegen der Kohlenstoff-Kette von C 11 bis C 18 fand ihre Bestätigung auch durch folgenden Abbau: Tetrahydro-magnamycin-b wurde in das Enolacetat (XLII)



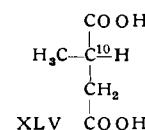
überführt, welches nach Ozonisierung, kräftiger Behandlung mit Jodwasserstoff und Reduktion mit Zink und Essigsäure zu n-Caprylsäure (XLIII) abgebaut wurde.

#### Stereochemische Struktur

Wir haben hiermit über alle Atome der Magnamycin-Molekel (I = XLIV) Rechenschaft abgelegt. Natürlich



ist noch ein beträchtliches stereochemisches Problem zu lösen. Weil die Struktur (I) siebzehn asymmetrische Kohlenstoffatome und eine unsymmetrisch substituierte Doppelbindung enthält, ist Magnamycin in Wirklichkeit eine von den 262144 Substanzen, die durch diese Formel repräsentiert werden. Unsere Studien haben dieses riesige Problem, wie aus der Formel (XLIV) ersichtlich ist, in vielen Beziehungen vereinfacht. Erstens zeigt die Gegenwart einer Bande im IR-Spektrum des Magnamycins bei 10,2 μ, welche auf Sättigung der Doppelbindung verschwindet, daß die mit der letzteren verknüpften Substituenten sich in trans-Stellung befinden. Weiter demonstriert die Isolierung von cis-Äthylenoxyd-dicarbonsäure (IX), erhalten durch Salpetersäureoxydation von Magnamycin, die cis-Stellung der Wasserstoffatome am Äthylenoxyd-Ring. Drittens enthüllt die Isolierung von L-(—)-Methyl-



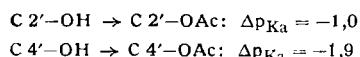
bernsteinsäure (XLV), welche ebenfalls durch Salpetersäure-Oxydation von Magnamycin gewonnen wurde, daß die absolute Konfiguration am C 10 wie XLV formuliert ist. In

diesem Zusammenhang soll nachdrücklich betont werden, daß die absoluten Konfigurationen, wie sie in (XLIV) ausgedrückt sind, an anderen Zentren als C 10 — und *pari passu* die Konfigurationen relativ zu der bei C 10 — willkürlich sind. Endlich kann die sterische Anordnung an jedem der Kohlenstoff-Atome des Mycaminose-Teiles außer an C 5' durch eine eingehende Betrachtung der Basizitätsbeziehungen zwischen Magnamycin und dessen verschiedenen Derivaten abgeleitet werden. Die zu gebrauchenden Daten, welche schon früher kurz bei der Darlegung berücksichtigt wurden, daß Mycaminose und Mycarose im Magnamycin direkt aneinander gebunden sind (siehe oben), werden in Tabelle 2 wiederholt. Ein Vergleich dieser

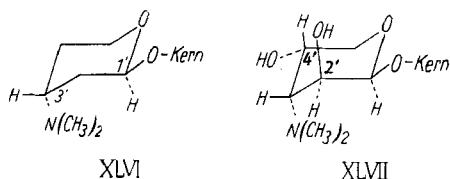
	$p_{K_a}$
Magnamycin	7,0
Acetyl-magnamycin	6,0
Carimbose	8,3
Diacetylcarimbose	5,4

Tabelle 2  
Basizitäten in Dimethylformamid/Wasser (1:1)<sup>11)</sup>

Zahlen ergibt, daß der Effekt auf das basische Stickstoff-Atom bei Acetylierung der einen Hydroxyl-Gruppe viel größer als bei der anderen ist:



Diese Feststellung wird durch die Tatsache unterstrichen, daß die relativ schwach elektronen-anziehende Mycarose-Einheit an C 4' ( $\Delta p_{K_a} = -1,3$ ) die Basizität etwas mehr reduziert, als eine bei C 4' haftende Acetyl-Gruppe. Infolge dieser Beobachtungen kann kein Zweifel darüber bestehen, daß das Sauerstoff-Atom an C 4' im Magnamycin viel näher an der Dimethylamino-Gruppe als das bei C 2' liegt. Wir müssen daher die Dimethyl-amino-Funktion am Mycaminose-Ring in eine axiale Position setzen, weil eine äquatorial orientierte Gruppe äquidistant von jeder benachbarten Gruppe wäre, gleichgültig ob die letztere sich in axialer oder äquatorialer Orientierung befindet. Ferner können wir sicher sein, daß der riesige nucleare Substituent bei C 1' äquatorial wie in



(XLVI) angegliedert ist. Nun setzen wir das Sauerstoff-Atom bei C 4' äquatorial und räumlich nahe zum Stickstoff-Atom in cis-Stellung zur Dimethylamino-Gruppe an, während die Hydroxyl-Gruppe bei C 2' trans, axial und viel weiter vom basischen Zentrum, wie in (XLVII), angefügt wird.

Die sterische Anordnung der Gruppen in der Mycaminose-Einheit ist äußerst interessant in Verbindung mit zwei weiteren Punkten der Chemie des Magnamycins. Zuerst sei ausgeführt, daß sich durch die axiale Stellung des Stickstoff-Atoms im sauren Medium ein positiv geladenes Zentrum sehr nahe am C 1' befindet und daß dieser Faktor unzweifelhaft eine wichtige Rolle dabei spielt, daß die Abspaltung der Zucker-Einheit vom Kern so außergewöhnlich schwierig verläuft. Zweitens ist es eine auffallende Tatsache, daß Carimbose leicht durch Kaliumperjodat in das entsprechende N-Oxyd überführt, Magna-

<sup>11)</sup> Wir danken vielmals Dr. P. P. Regna und Dr. R. L. Wagner jr. (Pfizer) für diese Zahlen.

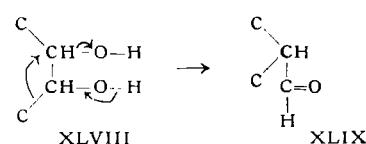
mycin aber unter ähnlichen Bedingungen überhaupt nicht angegriffen wird. So muß die Reaktion klar ein kooperativ wirksames Phänomen einschließen, das eine freie Hydroxyl-Gruppe in der Nähe des Stickstoff-Atoms erfordert; weil die Gruppe bei C 2' zu weit entfernt ist, um in Aktion zu treten, spricht die Beobachtung dafür, daß irgendein (quasi)-cyclischer Mechanismus wirksam ist.

Die gegenwärtigen stereochemischen Kenntnisse erlauben uns, die Zahl der möglichen Formulierungen des Antibiotikums um 258048 zu reduzieren und lassen uns damit die Wahl zwischen nur noch 4096 diastereomeren Ausdrucksformen.

### Die Biogenese der Makrolide

Die Struktur des Magnamycins und die Einzelheiten ihrer Ermittlung besitzen rein chemisch ein großes Interesse, doch darüber hinaus ist die Architektur der Molekel noch besonders fesselnd, weil sie den allgemeinen Verlauf synthetischer Prozesse in der Natur beleuchten kann.

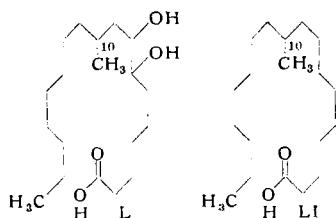
Wir wollen zunächst feststellen, daß das Grundskelett des Kernes aus einer sehr langen Kohlenstoff-Kette besteht, die durch das Äquivalent einer Carboxyl-Funktion geschlossen und nur an zwei Punkten verzweigt ist, an C 7, wo eine Aldehyd-Gruppe, und C 10, wo eine Methyl-Gruppe haftet. Diese Situation erinnert uns sofort an die allgegenwärtigen langkettenigen Fettsäuren, von denen ja Palmitin-, Olein- und Stearinäure als langketige Carbonsäuren mit sechzehn bis achtzehn Kohlenstoff-Atomen zu den verbreitetsten in der Natur vorkommenden Substanzen gehören. Jedoch enthält die Kette des Magnamycins eine ungerade Zahl von Kohlenstoff-Atomen, während alle natürlich vorkommenden Fettsäuren zu der geradzahligen Serie gehören. Dieser Umstand könnte uns sehr dazu verleiten, die Möglichkeit einer Beziehung zwischen Magnamycin und den viel einfacheren Fettsäuren nicht mehr weiter zu verfolgen, bis wir uns der Gegenwart der Aldehyd-Gruppe bei C 7 zuwenden. Die Gegenwart freier Aldehyd-Gruppen in Naturprodukten ist auf jeden Fall äußerst selten und die Umgebung dieser Gruppe im Magnamycin ist auf den ersten Blick jeden interessanten Merkmals bar, welches für einen speziellen Prozeß zur Bildung dieser ungewöhnlichen Funktion in der Natur sprechen könnte. Wenn jedoch die eben erläuterten Probleme zusammen berücksichtigt werden, ist es sofort klar, daß die Aldehyd-Gruppe des Magnamycins leicht durch einen sehr allgemeinen Umlagerungstyp entstehen könnte, wobei das Carbonyl-Kohlenstoffatom aus einer ursprünglich unverzweigten Kette in die Verzweigungsposition verdrängt wird. In Kürze, Diole des Typs (XLVIII) sind leicht zu



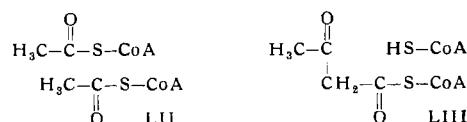
Umlagerungen in Aldehyde (XLIX) fähig. Daher nehmen wir an, daß die Aldehyd-Gruppe des Magnamycins aus einer Vorstufe des allgemeinen Typs (L) stammt. Nun ist festzustellen, daß die Vorstufe eine geradzahlige Kohlenstoff-Kette von achtzehn Gliedern enthält und daß dieses Skelett dasjenige der wohlbekannten natürlich vorkommenden Tuberculostearinsäure (LI)<sup>12)</sup> ist. Die

<sup>12)</sup> R. L. Anderson u. E. Chargaff, J. biol. Chemistry 85, 77 [1929]. M. A. Spielman, ebenda 106, 87 [1934]. S. Stålberg-Stenhammar, Ark. Kemi Min., Geol., 26 A, Nr. 12 [1948]. F. S. Protal, J. Cason u. A. W. Ingersoll, J. Amer. chem. Soc. 70, 298 [1948]. R. P. Linstead, J. C. Lunt u. B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. [London] 1951, 1130.

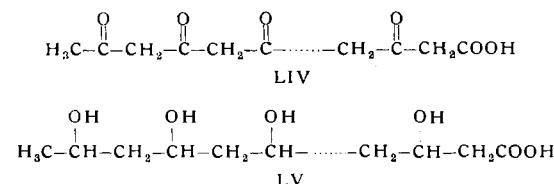
Übereinstimmung erstreckt sich tatsächlich in diesen beiden Fällen auch auf die absoluten Konfigurationen der asymmetrischen Kohlenstoffatome bei C 10.



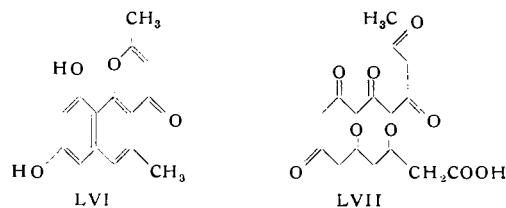
In den letzten Jahren haben direkte Studien<sup>13)</sup> der Biosynthese von gesättigten Fettsäuren erwiesen, daß diese Verbindungen aus Essigsäure aufgebaut werden, und daß besonders Acetyl-Coenzym-A bei dem natürlichen Synthesegang mitwirkt. So können zwei Moleküle von Acetyl-Coenzym-A (LII) sich unter Bildung von Acetoacetyl-Coenzym A (LIII) kondensieren und die resultierende C<sub>4</sub>-Einheit kann durch reduktive Prozesse in Buttersäure



überführt werden. Die Wiederholung dieses Vorganges kann offensichtlich zu unverzweigten Kohlenstoff-Ketten führen, die jede geradzahlige Anzahl von Kohlenstoff-Atomen enthalten. Was bis jetzt jedoch aus den direkten biochemischen Studien noch nicht hervorgeht, ist, ob (a) die reduktiven Prozesse, welche zur Produktion der einfachen gesättigten geradkettigen Säuren notwendig sind, vor Addition jeder nachfolgenden C<sub>2</sub>-Einheit erfolgen oder ob (b) die Kettenverlängerung erfolgen kann, bevor die reduktiven Prozesse vollendet sind unter Bildung von langkettigen Polyketo- oder Polyhydroxysäuren des Typs



(LIV) oder (LV). Daß die zweite dieser Möglichkeiten wirklich eine sehr wichtige Methode für die Synthese von Naturstoffen darstellt, wurde sehr deutlich durch die Betrachtung der Strukturen einer großen Zahl von natürlich vorkommenden Phenolen, Pyronen, Chinonen, Flavonen, Depsiden und anderen aromatischen Substanzen. Besonders Birch<sup>14)</sup> hat in letzter Zeit darauf aufmerksam gemacht, daß interne Kondensationen eines einfachen und altbekannten Typs innerhalb von Polyketosäure-Ketten auf einfachem Wege zu den Strukturen vieler aromatischer Naturstoffe führen könnten. Diese Hypothese kann durch Erwähnung eines



<sup>13)</sup> Siehe G. D. Greville u. H. B. Stewart, Ann. Repts. Chem. Soc., 50, 301 [1953].

<sup>14)</sup> A. J. Birch u. F. W. Donovan, Australian J. Chem. 6, 361 [1953], A. J. Birch u. Patricia Elliott, ebenda 6, 369 [1953]. A. J. Birch u. F. W. Donovan, ebenda 6, 373 [1953]. A. J. Birch, Patricia Elliott u. A. R. Penfold, ebenda 7, 169 [1954].

einzigen Falles, des Eleutherinols (LVI), illustriert werden, dessen postulierte Bildung aus der Polyketosäure (LVII) besonders klar ist. Es gibt außerdem eine große

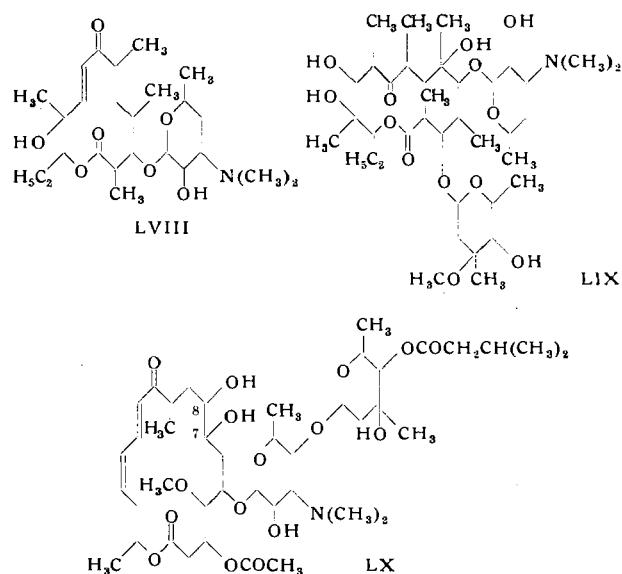
n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Methymycin ...	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-						
Erythromycin ...	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-				
Protomagnamycin	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
Ideal ..... .	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	

Tabelle 3. Verteilung der Sauerstoff-Atome in den Makrolid-Kernen

+ = Sauerstoff oder dessen Äquivalent an C<sub>n</sub> anwesend

- = Sauerstoff oder dessen Äquivalent an C<sub>n</sub> abwesend

Zahl weiterer Beispiele, so daß diese Ansicht gewiß eine Bedeutung besitzt. Die Größe der Veränderungen bei der Umformung der Polyketosäuren in aromatische Substanzen läßt jedoch nur eine sehr indirekte Beweisführung zu, doch könnte die Hypothese sehr gestützt werden durch die Auffindung von Naturstoffen, welche unverzweigte Ketten mit Sauerstoff-Atomen in den geforderten Positionen besitzen. Gerade diese Eigenschaften haben aber die Makrolide, welche somit theoretischen biochemischen Erörterungen dienen. Betrachten wir zunächst die Stellungen der Sauerstoff-Atome (Tabelle 3) entlang der langen Kohlenstoff-Kette des Methymycins (LVIII), Erythromycins (LIX) und eines Proto-magnamycins-b



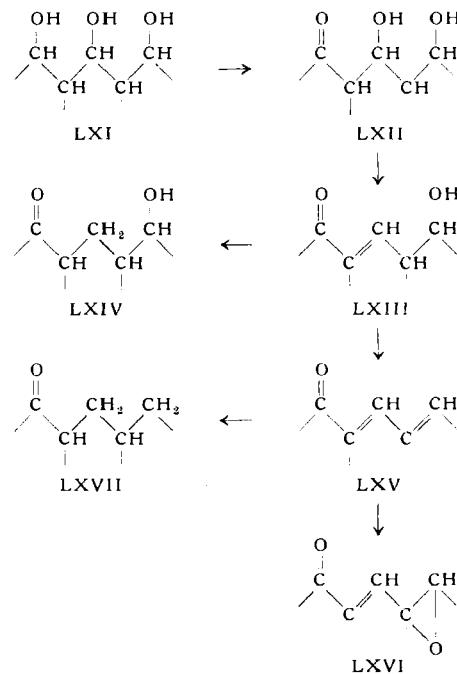
(LX); wir gebrauchen hier lieber Formel (LX) als diejenige von Magnamycin-b selbst, um uns von der Behandlung der Komplikationen zu befreien, welche uns bei den speziellen Prozessen begegnen, die zur Biogenese der Aldehyd-Gruppen der Magnamycine führen (siehe oben). Mit offensichtlicher Berechtigung können wir ferner annehmen, daß eine Doppelbindung einem Sauerstoff-Atom an dem einen oder anderen Ende der ungesättigten Gruppe äquivalent ist. In Tabelle 3 sind die Stellungen der Sauerstoff-Atome der drei Makrolide bekannter Struktur denjenigen des Ideal-falles gegenübergestellt, wobei vorausgesetzt wird, daß die Kohlenstoff-Ketten der Substanzen durch die einfachste Art des fraglichen Prozesses aufgebaut worden sind. Der Grad der Übereinstimmung zwischen den beobachteten Fällen und dem Idealfall ist sehr eindrucksvoll und erbringt große Gewißheit für die Ansicht, daß lange Kohlenstoff-Ketten in der Natur durch eine am Kettenende erfolgende schrittweise Addition von Acetat- oder äquivalenten Einheiten aufgebaut werden, wobei die Sauerstoff-Atome beibehalten werden, die in den vorhergehenden Stufen eingeführt wurden.

Ohne Zweifel ist Magnamycin hauptsächlich aus Essigsäure-Einheiten zusammengesetzt, doch stellt der Methylgruppenzweig bei C 10 noch ein besonders interessantes Problem dar. Wurde diese Methyl-Gruppe durch eine besondere Reaktion eingeführt oder hat die C 9-C 10-Einheit der Kette ihren Ursprung eher in Propionsäure als Essigsäure? Die Struktur des Magnamycins allein gibt dafür keinen Hinweis, aber die regelmäßige und völlig methylierte Kohlenstoff-Kette des Erythromycins spricht sicherlich für die Teilnahme von Propionsäure an Kettensynthesen, welche völlig analog zu den oben für Essigsäure beschriebenen ablaufen. So gesehen ist Methymycin hauptsächlich aus Propionsäure-Resten aufgebaut und enthält nur eine einzige Essigsäure-Einheit. Diese Beobachtungen werfen zwei weitere sehr interessante Fragen auf. Erstens, ist es möglich, daß höhere aliphatische Säuren in die Kette eintreten können? Es gibt gegenwärtig keine Gewißheit, daß dies im Falle der Makrolide möglich ist und die Tatsache, daß alle bis jetzt in der Natur gefundenen, gesättigten, verzweigten aliphatischen Säuren nur Methyl-Gruppen als Verzweigungen enthalten, legt eine negative Antwort nahe. Zweitens, ist es möglich, daß die gelegentlich auftretenden „Extra“-Sauerstoffatome – das sind solche, welche an den geradzahligen Kohlenstoff-Atomen der Hauptkette auftreten – ihre Anwesenheit der Teilnahme von Glykol- oder Milchsäure verdanken oder sind sie andererseits durch spezielle oxydative Prozesse in einem relativ späten Stadium eingeführt worden? Aus Gründen, die weiter unten ausgeführt sind, ziehen wir die letzte Möglichkeit sehr vor, obwohl die unmittelbare Teilnahme von Glykolsäure-Einheiten die einfachere der beiden Alternativen darstellt. Sicherlich liegen in diesen Fragen fruchtbare Möglichkeiten zu gezielten biochemischen Experimenten.

Wir haben unsere Aufmerksamkeit bis jetzt dem eigentlichen Kern der Makrolide gewidmet. Wir wollen uns nun kurz mit den Zucker-Seitenketten befassen. Selbst oberflächliche Betrachtung ergibt, daß die Strukturen dieser sonderbaren Zucker in vielen Hinsichten der Struktur des Kernes gleichen. Ist es daher nicht wahrscheinlich, daß die Kohlenstoff-Ketten der Zucker-Gruppen durch ähnliche biochemische Vorgänge wie für die Synthese der langen Kohlenstoff-Ketten aufgebaut wurden? Unsere eingehenden Kenntnisse über die speziellen Prozesse der Bildung und Verwendung von Glucose in bestimmten lebenden Systemen mögen in gewisser Weise unverbindlich sein und es ist durchaus möglich, daß eine große Zahl der natürlich vorkommenden Zuckerarten durch Reaktionen gebildet werden, wie sie zur Synthese von Fettsäuren Anwendung finden. Als eines der verfügbaren Beispiele hierzu sei das Skelett der Mycarose angeführt, welches man sich durch Addition einer Essigsäure-Einheit an ein endständiges Kohlenstoff-Atom einer Isovaleriansäure-Einheit entstanden denken kann und es ist in diesem Zusammenhang nicht uninteressant, daß eine Isovaleriansäureester-Gruppierung im Magnamycin vorhanden ist.

Über die allgemeine Ähnlichkeit hinaus, welche wie hier ausgeführt durch die gleiche Kettensynthese bedingt ist, besitzen die Makrolide, die schon soweit ihre strukturellen Geheimnisse preisgegeben haben, gewisse besondere Ähnlichkeiten, die wir uns nun eingehender betrachten wollen. So besitzen alle von ihnen nur eine Carbonyl-Gruppe in der Hauptkette des Kernes und nur ein einziges ungeradzahlig numeriertes Kohlenstoff-Atom, welches keinen Sauerstoff oder dessen äquivalente Doppelbindung aufweist; außerdem treten diese besonderen Merkmale in jedem Fall an benachbarten ungeradzahlig numerierten Koh-

lenstoff-Atomen auf. Die augenfällige biosynthetische Folgerung aus diesen Beziehungen ist die, daß die Erzeugung einer Carbonyl-Gruppe (LXI → LXII) in einer anfänglich polyhydroxylierten Kette (LV), sowohl die leichte β-Eliminierung einer Hydroxyl-Gruppe am nächsten ungeradzahlig numerierten Kohlenstoff-Atom (LXII → LXIII) als auch die leichte Sättigung der resultierenden konjugierten Doppelbindung (LXIII → LXIV) aktiviert. Die Grundlagen für derartige Übergänge sind im Prinzip sehr klar, wenn aber noch weiteres Beweismaterial nötig sein sollte, so ist dieses verfügbar durch die Gegenwart α,β-ungesättigter Carbonyl-Systeme im Magnamycin und Methymycin und die leichte Bildung solcher Funktionen *in vitro* beim Pikromycin, Erythromycin und Oleandomycin. Das Magnamycin-b gibt durch den Besitz eines doppelt

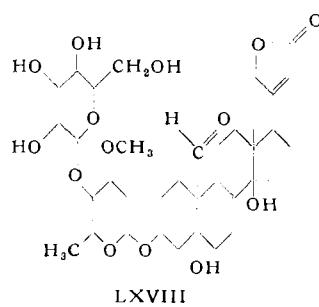


ungesättigten Carbonyl-Systems ein Beispiel für die offensichtliche Ausweitung dieses Vorganges (LXIII → LXV); darüber hinaus deuten die Beziehungen zwischen Magnamycin-b und Magnamycin selbst sofort an, daß das erstere der Vorgänger des letzteren ist (siehe LXV → LXVI). Wir wollen nun feststellen, daß die Bildung eines Oxyd-Ringes ein „Extra“-Sauerstoff-Atom – das ist ein Sauerstoff-Atom an einem geradzahlig numerierten Kettenatom – einführt; ferner, daß genau die gleichen Reaktionen zur Einführung des erforderlichen „Extra“-Sauerstoff-Atoms bei C 8 im Protomagnamycin-b (LX) genügen würden. Wenn wir jetzt sehen, daß alle „Extra“-Sauerstoff-Atome der Makrolide drei Kohlenstoff-Atome von einer Carbonyl-Gruppe entfernt sind, scheint es sehr wahrscheinlich zu sein, daß wir in der Oxydation einer γ,δ-Doppelbindung einen Fundamentalprozeß erkannt haben, durch den Sauerstoff-Atome in geradzahlige Kettenpositionen der Makrolid-Kerne eingeführt werden. Die hier vorgebrachten Beobachtungen lassen leicht die Voraussage struktureller Varianten zu, die, falls sie existieren, wir in Form neuer Makrolide auffinden könnten. Es soll als Beispiel genügen, daß die Entstehung von zwei aufeinanderfolgenden Kohlenstoff-Atomen ohne anhaftenden Sauerstoff (siehe LXVII) durch Reduktion beider Doppelbindungen von (LXV) nicht erstaunlich sein würde.

Es ist äußerst interessant, daß alle Makrolide einen makrocyclischen Lacton-Ring enthalten (daher die Bezeichnung „Makrolide“), wobei in jedem Fall die Car-

boxyl-Endgruppe der Kette an das vorletzte Kettenglied gebunden ist, ausgenommen die „Extra“-Methyl-Endgruppe, die dann vorliegt, wenn der Kettenaufbauvorgang durch eine Propionsäure-Einheit begonnen wurde. Durch diese Beweise der Bereitschaft von lebenden Systemen große Ringe zu konstruieren, können wir vielleicht die Wirkungsweise eines biosynthetischen Apparates erahnen, welcher sein Rohmaterial Stück für Stück auf einer Matrize zusammenfügt und das Produkt nicht eher freigibt, bis es mehr oder weniger fertig ist. Für dieselbe Vorstellung spricht die Tatsache, daß der Hauptmechanismus der Kohlenstoffketten-Synthese im allgemeinen zum Stillstand kommt, wenn Ketten der Länge von achtzehn Kohlenstoff-Atomen aufgebaut sind. Es soll erwähnt werden, daß die meisten der Naturstoffe, welche viel längere Ketten haben, unzweifelhaft durch Kupplung zweier kurzer Ketten entstehen, also durch Sonderprozesse. Die Carotinoide und die Triterpene, die durch Kopf-zu-Kopf-Verbindung von C<sub>16</sub>- und C<sub>12</sub>-Kohlenstoff-Ketten aufgebaut werden und die Triterpene sind hierfür Beispiele. Wenn wir diese Klasse nicht berücksichtigen, dann ist die Zahl natürlicher Verbindungen, die Kohlenstoff-Ketten mit mehr als achtzehn Gliedern enthalten, verhältnismäßig gering. Es erscheint als äußerst wahrscheinlich, daß die synthetischen Vorgänge, die zum Aufbau von Kohlenstoffketten führen, obgleich sie repetitiv sind, nicht unbeschränkt weiterlaufen können. Mit aller Zurückhaltung, welche die Erfahrung lehrt, können wir aber vielleicht sagen, daß die Grenzen der Welt der Naturprodukte erkennbar sind.

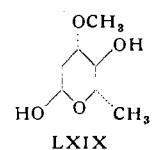
Wir wollen die Gelegenheit nicht vorübergehen lassen, ohne die Aufmerksamkeit auf das besonders schöne Beispiel der Vielfalt innerhalb einer Einheit zu lenken, das die Natur uns in dem Parallelismus zwischen den Strukturen der Makrolide und von gewissen weit verbreiteten Steroiden, die Stoffwechselprodukte höherer Pflanzen sind, präsentiert, von denen Strophantin (LXVIII)<sup>15)</sup> als Beispiel dienen mag. In beiden Serien ist eine glykosidische Kette einem komplizierten Kern von ungefähr gleicher



Größe angegliedert. Beide Kerne sind durch den Zusammenschluß zahlreicher Essigsäure-Einheiten über ähnliche synthetische Prozesse aufgebaut. Die Ähnlichkeit zwischen Mycarose und Cladinose, dem Stickstoff-freien Zucker des Erythromycins und den üblichen Zuckern der Steroidglykoside ist schon frappierend, und eine be-

<sup>15)</sup> Siehe R. J. McIlroy: The Plant Glycosides, Edward Arnold and Co., London 1951.

merkenswerte Verwandtschaft ergibt sich durch die Genenwart von L-Oleandrose (LXIX) sowohl in dem Herzglykosid Oleandrin als auch in dem Makrolid Oleandomycin. So könnten die Makrolide in einem gewissen Sinn



grobe Steroid-Stellvertreter für die relativ einfachen einzelligen Organismen sein, welche sie produzieren. Entwicklungsgeschichtlich gesehen sind die makrocyclischen Lactone vielleicht ungefähre Muster der Stoffe, die der höher organisierte Organismus bilden wird; ob die Parallelen im Molekelnbau sich auch in der Funktion widerspiegeln, ist eine Frage der Zukunft.

Die hier dargelegten Prinzipien über die Art, in welcher die Makrolide in der Natur aufgebaut werden, begrenzen sehr die möglichen Strukturen für die in Zukunft genauer zu untersuchenden Glieder dieser Gruppe und für die neuen Vertreter, welche sicherlich aufgefunden werden. Eine wichtige Folgerung dieser Begrenzung ist, daß die Mühe der Strukturaufklärung durch ihre Anwendung sehr vereinfacht werden dürfte. Tatsächlich wurden diese Prinzipien als Arbeitshypothesen während dieser Arbeit benutzt und der erfolgreiche Verlauf unserer Strukturstudien ist sowohl eine Folge ihrer Verwendung als auch eine starke Bestätigung ihrer Gültigkeit. Wie in früheren Fällen bei den Alkaloiden<sup>16)</sup> haben wir hier wieder ein Beispiel für die Art, wie theoretische Biochemie unsere Arbeit als Strukturchemiker vereinfachen kann und unser Verstehen und unsere Bewunderung über die Ordnung der Natur vertieft.

*Magnamycin ist gewissermaßen ein riesiger Zucker und gleichzeitig eine langkettige aliphatische Verbindung. Die experimentelle Arbeit mit dem Antibiotikum und seinen Derivaten ist nicht frei von klassischen, praktischen Schwierigkeiten, die mit der Erforschung der Zucker und Fette verbunden sind. Unter diesen Umständen ist es mir eine besondere Pflicht und Freude, allen jenen zu danken, die an den beschriebenen Arbeiten mitgewirkt haben. Dr. James French, Dr. Gerhard Closs, Dr. Edward Wheeler, Dr. Toshihiko Oiwa, Dr. Harold Larson, Mr. William C. Agosta und Mr. Ronald Breslow arbeiteten mit Geschick und Eifer und ihr Interesse und Fleiß erlahmte nicht, obgleich ihnen oft der Anreiz fehlte, den schön kristallinen Umwandlungsprodukte und der geistige Genuss leicht ermittelster Umformungen geben.*

*Es ist mir ein Bedürfnis der Firma Chas. Pfizer & Co., Inc. für die Magnamycin-Proben und dieser Gesellschaft sowie den National Institutes of Health für die so sehr großzügige finanzielle Hilfe meinen Dank auszusprechen. Schließlich möchten meine Kollegen und ich der National Science Foundation und der Japanischen Regierung für ihre bedeutende Unterstützung danken.*

(Übersetzt von Dr. H. Fritz, Frankfurt/M.)

Eingegangen am 11. September 1956 [A 764]

<sup>16)</sup> R. B. Woodward, diese Ztschr. 68, 13 [1956].