

shows no band in the 100–150 cm<sup>-1</sup> region. The absence of this 110 cm<sup>-1</sup> band in pyrrole clathrate suggests that no such hydrogen bonds are present in pyrrole clathrate and also no such bonding is involved between the pyrrole molecule and the neighbouring N–H groups of the host lattice (because the hydrogen bonds assumed by LORENZELLI and ALEMAGNA<sup>4</sup> involve the hydrogen atoms of the N–H groups in liquid pyrrole).

Further support for the absence of chemical bonds between caged molecules and the host complex came from the magnetic moment studies<sup>5</sup>. The constancy of the magnetic moment of the nickel atoms in nickel cyanide-ammonia clathrates suggests that the included organic molecules are not joined by chemical bonds with the nickel atoms. They are 'housed' in the host cavities due to van der Waals forces.

SNYDER<sup>6</sup>, and FRITZ et al.<sup>7</sup> reported the IR-spectra of Cr(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)<sub>2</sub> and (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)Cr(Co)<sub>3</sub> compounds, respectively. In these complexes, the benzene molecules are coordinated to metal atoms through  $\pi$ -bonding<sup>8,9</sup>. These  $\pi$ -compounds show large shifts from the gaseous or liquid benzene bands which are not seen in the benzene clathrate (Table).

Therefore, the IR-spectroscopic study shows that benzene and other enclosed molecules in nickel cyanide-ammonia complex are not linked to the nickel atom through a chemical bond. HARADA<sup>12</sup>, and MIYOSHI and co-workers<sup>13</sup> calculated the force constants for the fundamental out-of-plane vibrations of benzene. The force constants in the clathrates were found to be larger than

the values in the gaseous benzene. This increase in the force constants was attributed to the electron-cloud repulsion between the cage-former and the enclosed molecules.

Since the ionic radius ('crystal radius' of PAULING) of the Ni<sup>++</sup> (0.72 Å) is very nearly the same as those of Mn<sup>++</sup> (0.80 Å), Fe<sup>++</sup> (0.76 Å), Co<sup>++</sup> (0.74 Å) and Zn<sup>++</sup> (0.74 Å)<sup>14,15</sup>; these metallic ions may replace Ni<sup>++</sup> without appreciable alteration in the tetragonal structure of clathrate compounds. The parameters (a and c) of the resulting clathrates may be slightly different from the nickel cyanide-ammonia-benzene clathrate. These minor differences in the lattice constants will result from the differences among the ionic radii of the respective metal ions and also from the differences in molecular volumes of the captured molecules.

*Zusammenfassung.* Die Infrarotspektren der Einschlusverbindungen

[Ni(CN)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)] und [Ni(CN)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N]

wurden untersucht und mit den Spektren von gasförmigen

und flüssigen C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> bzw. C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N verglichen.

V. M. BHATNAGAR<sup>16</sup>

University of Western Australia, Nedlands, Perth (Australia), 10 November 1967.

The frequencies (cm<sup>-1</sup>) of benzene in different compounds

Gaseous C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ref. <sup>10</sup>	Liquid C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ref. <sup>11</sup>	Cr(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> ref. <sup>6</sup>	(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )Cr(Co) <sub>3</sub> ref. <sup>7</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> clathrate BHATNAGAR	Assignment
675	675	796	784	706 s, i	$\nu^{11}(A_{2u})$
1010	1010	—	—	—	$\nu^{12}(B_{1u})$
1309	1309	—	—	1318 w	$\nu^{14}(B_{2u})$
1146	1148	—	—	1148 s, m	$\nu^{15}(B_{2u})$
405	404	—	—	408 m	$\nu^{16}(E_{2u})$
975	969	—	—	986 s, m	$\nu^{17}(E_{2u})$
3068	—	3047	2931	ca. 3021 vw	$\nu^{18}(E_{1u})$
1482	1479	1430	1445	1477 s, i	$\nu^{19}(E_{1u})$
1037	1035	1002	1016	1035 s, i	$\nu^{20}(E_{1u})$

s, strong; i, intense; w, weak; m, medium; vw, very weak.

<sup>5</sup> V. M. BHATNAGAR, Current Sci. 33, 488 (1964).

<sup>6</sup> R. G. SNYDER, Spectrochim. Acta 15, 807 (1959).

<sup>7</sup> H. P. FRITZ and J. MANCHOT, J. organomet. Chem. 2, 8 (1964).

<sup>8</sup> E. WEISS and E. O. FISCHER, Z. anorg. allg. Chem. 286, 142 (1956).

<sup>9</sup> M. F. BAILEY and L. F. DAHL, Inorg. Chem. 4, 1314 (1965).

<sup>10</sup> I. HARADA and T. SHIMANOUCI, J. chem. Phys. 44, 2016 (1966).

<sup>11</sup> S. BRODERSEN and A. LANGSETH, Mat.-Fys. Skr. 1, No. 1 (1956).

<sup>12</sup> I. HARADA, Thesis, Univ. Tokyo (1967).

<sup>13</sup> T. MIYOSHI, T. IWAMOTO and Y. SASAKI, Inorg. Chem. Acta 1, 120 (1967).

<sup>14</sup> W. L. BRAGG and J. WEST, Proc. R. Soc. [A] 114, 450 (1927).

<sup>15</sup> L. PAULING, *The Nature of the Chemical Bond* (Cornell Univ. Press, Ithaca, New York 1960).

<sup>16</sup> Present address: Faculté des Sciences de Toulouse, École nationale supérieure de Chimie, 38, rue des 36 Ponts, Toulouse (France). — Clathrate work was carried out under a research grant by University of Western Australia. Nickel cyanide-ammonia clathrates were further investigated by the author at the Punjab University (Chandigarh, India), University of Rome (Rome, Italy) and Fisk University (Nashville, Tennessee, USA).

## Avilamycin<sup>1</sup>

Aus Kulturlösungen des Actinomycetenstamms ETH 23575 (= NRRL 2860), der der Art *Streptomyces viridochromogenes* zugehört<sup>2</sup>, haben wir durch Extraktion mit Äthylacetat, Chromatographie an Aluminiumoxid und Kristallisation aus Aceton-Äther ein farbloses Antibioticum mit Smp. 188–189°, das Avilamycin, isoliert. Auf Grund der Mikroanalysen, die am besten mit einer Formel C<sub>63</sub>H<sub>94</sub>O<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub> (Ber. C 51,01 H 6,36 Cl 4,78% Mol.-Gew. 1482; gef. C 51,24 H 6,53 Cl 4,93%, Mol.-Gew. durch Dampfdruckosmometrie 1324) vereinbar sind, des UV-Absorptionsspektrums in Feinsprit (λ<sub>max</sub> 214 und 288 nm, log ε 4,12 bzw. 2,89) und des IR-Absorptionsspektrums wurde vermutet, dass das Avilamycin mit den Antibiotica Curamycin<sup>3</sup> oder Exfoliatin<sup>4</sup> identisch sein könnte. Ein

direkter Vergleich durch Papierchromatographie und Dünnschichtchromatographie zeigte aber einen deutlichen Unterschied. Papierchromatographie mit Formamid als stationärer und Chloroform-Benzol 7:3 als mobiler Phase, Rf-Werte: Avilamycin 0,70, Curamycin 0,60, Exfoliatin 0,58; bei der bioautographischen Entwicklung mit *Bacillus*

<sup>1</sup> 63. Mitteilung der Reihe *Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen*, 62. Mitteilung, Arch. Mikrobiol., im Druck.

<sup>2</sup> R. HÜTTER, Arch. Mikrobiol. 43, 23 (1962).

<sup>3</sup> O. L. GALMARINI und V. DEULOFEU, Tetrahedron 15, 76 (1961).

<sup>4</sup> H. UMEZAWA, S. TAKAHASHI, T. TAKEUCHI, K. MAEDA und Y. OKAMI, J. Antibiot., Tokyo 5, 466 (1952).

*subtilis* wurden mit 5  $\mu\text{g}$  Avilamycin, 5  $\mu\text{g}$  Exfoliatin und 20  $\mu\text{g}$  Curamycin Hemmzonen etwa gleicher Grösse erhalten. Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel G (Merck) mit Chloroform-Methanol 92:8, konz. Schwefelsäure als Sprühmittel, Rf-Werte: Avilamycin 0,62, Curamycin 0,43, Exfoliatin 0,40. In Nebenfraktionen des Avilamycins wurde ein zweites, nicht näher charakterisiertes Antibioticum nachgewiesen, das ebenfalls von Curamycin und Exfoliatin verschieden war: Papierchromatographie Rf 0,55, Dünnschichtchromatographie Rf 0,49.

Auf die oben angegebene Formel berechnet wurden im Avilamycin ca. 10 aktive Wasserstoffatome, ca. 9 C-Methylgruppen und 3 Acetylgruppen nachgewiesen. Avilamycin ist optisch aktiv und zeigt  $[\alpha]_D = +0,8^\circ$  (in Feinsprit) bzw.  $-7,7^\circ$  (in Chlf.).

Das IR-Absorptionsspektrum (KBr) zeigt im  $\nu(\text{CO})$ -Gebiet eine breite Bande bei  $1740 \text{ cm}^{-1}$  und ein etwas schwächeres Maximum bei  $1720 \text{ cm}^{-1}$ . Im NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) erkennt man zwischen  $\delta$  0,9 und 1,5 ppm eine komplexe Signalgruppe von ca. 25 Protonen, die eine grössere Anzahl C-Methylgruppen anzeigen. Einander stark überlappende Singulette von ca. 3-4 Methylgruppen zwischen  $\delta$  2,3 und 2,4 ppm können Acetylgruppen und Methylgruppen an einem aromatischen System zugeordnet werden. Starke Singulette bei  $\delta$  3,40, 3,65 und 3,90 ppm, wobei das mittlere mindestens 6 H entspricht, zeigen die Anwesenheit mehrerer verschiedenartig gebundener O-Methylgruppen an. Unscharfe Signale bei  $\delta$  5,12 bis 5,27 und 5,60 ppm sind «anomeren» Protonen von Glykosidgruppen zuzuschreiben. Da das UV-Absorptionsspektrum (siehe oben) die Anwesenheit eines aromatischen Ringes anzeigen, im NMR-Spektrum dagegen zwischen  $\delta$  6 und 9 ppm keine Signale auftreten, ist auf die Anwesenheit eines sechsfach substituierten Benzolringes zu schliessen.

Das mit Essigsäureanhydrid und Pyridin bei  $20^\circ$  hergestellte Acetyl-derivat (Smp. 175-176°) gibt bei der Hydrolyse mit Schwefelsäure ca. 8 Mol flüchtige Säuren. Da schon aus Avilamycin selber 3 Mol flüchtige Säuren entstehen, sind bei der Veresterung ca. 5 Acetylgruppen eingetreten, was mit dem NMR-Spektrum im Einklang ist. Das IR-Absorptionsspektrum des Acetyl-derivates zeigt neu eine Bande bei  $1785 \text{ cm}^{-1}$  für ein Phenolacetat.

Die aus den Eigenschaften des neuen Antibioticums geschlossene Verwandtschaft mit Curamycin wird bestätigt durch die Produkte der Hydrolyse mit 1*N* Schwefelsäure. Als wasserunlösliches Produkt wurde eine Verbindung  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Cl}_2$  (Smp. 144-145°) erhalten, die sich im direkten Vergleich als identisch erwies mit Curacin<sup>3,6</sup>, dem analog hergestellten Hydrolyseprodukt von Curamycin. Curacin enthält den unveränderten Chromophor des Avilamycins, eine Methyl-aryläther-Gruppierung ( $\delta$  4,04 ppm, s, 3 H im NMR-Spektrum) und eine auffallend stark saure phenolische Gruppe ( $\text{pK}_{\text{MCS}}^* 7,49$ ; Äq.-Gew. ber. 380, gef. 387<sup>6</sup>). Das IR-Absorptionsspektrum zeigt das Vorliegen von freien und wasserstoffbrückengebundenen Hydroxylgruppen und einer Esterfunktion an ( $\nu_{\text{max}}$  in Nujol 3575, 3300 und  $1720 \text{ cm}^{-1}$ ). Curacin gibt ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Smp. 189°) und ein als farbloses Öl destillierbares Triacetyl-derivat  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{Cl}_2$  ( $\nu(\text{CO})$  1790, 1740  $\text{cm}^{-1}$ , kein  $\nu(\text{OH})$ ).

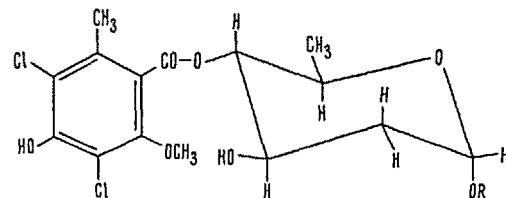
Wenn die Solvolyse des Avilamycins anstelle von wässriger mit methanolischer Schwefelsäure durchgeführt wurde, erhielt man als wasserunlösliches Produkt ein O-Methylcuracin (IV),  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{Cl}_2$ , Smp. 145-146°,  $\text{pK}_{\text{MCS}}^* 7,49$ , Äq.-Gew. ber. 395, gef. 387. Das NMR-Spektrum zeigt neben dem  $\text{OCH}_3$ -Signal bei  $\delta$  3,92 ppm ( $\text{ArOCH}_3$ ) ein solches bei  $\delta$  3,34 ppm für ein nicht aromati-

tisch gebundenes Methoxyl. Das Produkt gibt mit salzsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung das gleiche Derivat vom Smp. 189° wie Curacin selber und wird mit verdünnter wässriger Schwefelsäure glatt zu Curacin hydrolysiert. Es steht demnach zum Curacin im gleichen Verhältnis wie ein Methylglykosid zum freien Zucker.

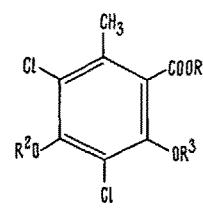
Die Identität des Hydrolyseproduktes  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Cl}_2$  (III)<sup>6</sup> mit Curacin wurde durch Abbau bestätigt. Die alkalische Hydrolyse von O-Methyl-curacin gab die 2-Methyl-3,5-dichlor-4-hydroxy-6-methoxybenzoësäure (Dichlor-iso-everninsäure V) vom Smp. 130°,  $\lambda_{\text{max}}$  218 und 288 nm ( $\log \epsilon 4,30$  bzw. 3,17 in Feinsprit). Die Säure V wurde über das Methylierungsprodukt VI (Diazomethan) mit der bekannten Dichloreverninsäure (VII)<sup>7</sup> verknüpft. Da die freie Säure selber von Dichloreverninsäure verschieden ist, kann ihr nur die Konstitution V zukommen.

Für die ungewöhnlich hohe Acidität der Phenole III und IV (siehe oben) sind offenbar sowohl die beiden *o*-ständigen Chloratome wie auch die *p*-ständige Carbonsäureester-Gruppe verantwortlich. Die freie Säure V besitzt demgegenüber  $\text{pK}_{\text{MCS}}^* 5,32$  ( $\text{COOH}$ ) und 9,42 ( $\text{ArOH}$ ), der Dichloreverninsäure-methylester (VIII)  $\text{pK}_{\text{MCS}}^* 8,3$ .

Im Curacin ist die Säure V mit einem Zucker esterartig verbunden. Dessen Methylglykosid (IX) konnte als zweites Hydrolyseprodukt des Methylcuracinids gefasst werden. Durch anschliessende Hydrolyse mit 1*N* Schwefelsäure (2 Tage, 25°) erhielt man den freien Zucker als farblose, im Hochvakuum destillierbare, rechtsdrehende Flüssigkeit, die sich im direkten Vergleich durch Papierchromatographie nach REICHSTEIN<sup>8</sup> als 2-Desoxy-D-



III: R = H  
IV R =  $\text{CH}_3$



V:  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$   
VI:  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$   
VII:  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$   
VIII:  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$

IX: R =  $\text{CH}_3$   
X: R = H

<sup>5</sup> E. G. GROS, V. DEULOFEU, O. L. GALMARINI und B. FRYDMAN, Experientia 24, 323 (1968).

<sup>6</sup> Definition von  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ : W. SIMON, E. KOVATS, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN und E. HEILBRONNER, Helv. chim. acta 37, 1872 (1954).

<sup>7</sup> F. M. DEAN, J. C. ROBERTS und A. ROBERTSON, J. chem. Soc. 1954, 1432. Eine Probe des authentischen Dichloreverninsäure-methylesters erhielten wir von Prof. G. W. KENNER, Liverpool, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

<sup>8</sup> O. RENKONEN und O. SCHINDLER, Helv. chim. acta 39, 1490 (1956), Fussnote<sup>10</sup>; Z. KOWALEWSKI, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 43, 1214 (1960), Fussnote<sup>14</sup>. Für Vergleichsproben danken wir Herrn Prof. REICHSTEIN bestens.

rhamnose (X) erwies. Als Vergleichsmaterialien standen die linksdrehende 2-Desoxy-L-rhamnose, sowie ihre Diastereomeren Digitalose, Boivinose und 2-Desoxy-L-fucose zur Verfügung. Von den letzten 3 liess sich der Zucker aus Avilamycin durch Papierchromatographie klar unterscheiden.

Diese Versuche stehen im besten Einklang mit der Konstitutionsformel III für das Curacin, die DEULOFU et al.<sup>3,5</sup> auf Grund ihrer Arbeiten über Curamycin abgeleitet haben.

Neben dem Curacin entstehen bei der sauren Hydrolyse des Avilamycins mehrere wasserlösliche Produkte. Die Papierchromatographie (Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:1, Anilin-hydrogen-phthalat als Sprühmittel) zeigte die Anwesenheit von wenigstens 3 Zuckern mit den Rf-Werten 0,65, 0,52 und 0,24. Die präparative Trennung erfolgte an einer Cellulosesäule mit *n*-Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:1 als Eluierungsmittel.

2,6-Di-*O*-methylmannose. Der Zucker mit dem höchsten Rf-Wert wurde nach erneuter Chromatographie an Kieselgel (Äthylacetat-Methanol 50:1) und Destillation im Hochvakuum (90–95°) als farblose Flüssigkeit,  $C_8H_{16}O_6$ , erhalten. Die Konstitution geht aus folgenden Daten hervor: NMR-Spektrum in  $D_2O$ ,  $\delta$  3,37 ppm (s, 3 H), 3,46 ppm (s, 3 H), 5,28 ppm (d,  $J = 1,8$  cps, 1 H): Signale von weiteren 9 H in schlecht aufgelösten Signalhaufen zwischen  $\delta$  3 und 4,5 ppm. Das Gebiet von  $\delta$  0 bis 3 ppm ist leer. Triacetyl derivat nach Sublimation im Hochvakuum Smp. 80–82°,  $C_{14}H_{22}O_9$ , NMR-Spektrum in  $CDCl_3$ :  $\delta$  2,04 ppm (s, 3 H), 2,09 ppm (s, 3 H), 2,14 ppm (s, 3 H), 3,35 ppm (s, 3 H), 3,49 ppm (s, 3 H), ca. 3,45 ppm (2 H and C-6), 3,63 ppm (t,  $J$  ca. 2 cps, 1 H an C-2), 3,95 ppm (m, 1 H an C-5), 5,3 ppm (m, 2 H an C-3 und C-4), 6,22 ppm (d,  $J$  ca. 2 cps, 1 H an C-1). Durch Spinentkopplung konnte die gegenseitige Beziehung aller Protonen am Gerüst abgeleitet werden. Aus den entkoppelten Signalen konnten die folgenden Kopplungskonstanten abgelesen werden:  $J_{1,2} = 2$  cps,  $J_{2,3} = 2,5$  cps,  $J_{3,4} = 9$  cps,  $J_{4,5} = 9$  cps,  $J_{5,6}$  ca. 4 cps. Aus diesem Spektrum lässt sich die Konstitution und die relative Konfiguration des freien Zuckers einer 2,6-Di-*O*-methylmannose (XI, es ist nur eines der beiden möglichen Enantiomeren gezeichnet) leicht ableiten. Die absolute Konfiguration wurde bisher nicht bestimmt.

Die 2,6-Di-*O*-methyl-*D*-mannose (Curamicose, XI) wurde von GROS, DEULOFU, GALMARINI und FRYDMAN<sup>6</sup> aus den Hydrolyseprodukten des Curamycins isoliert. Das papierchromatographische Verhalten war identisch mit dem des Zuckers aus Avilamycin.

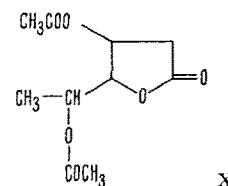
3,5-Diacetoxy- $\gamma$ -caprolacton. Wenn die rohe Di-*O*-methylmannosefraktion mit Essigsäureanhydrid und Pyridin acetyliert wurde, liessen sich durch Auskochen mit Petroläther (das Zuckercacetat blieb im unlöslichen Rückstand) und Einengen der Lösung farblose Kristalle gewinnen. Nach Sublimation im Hochvakuum Smp. 102°,  $C_{10}H_{14}O_6$ . Das IR-Absorptionsspektrum zeigt durch eine Bande bei 1785  $cm^{-1}$  einen  $\gamma$ -Lactonring an. Die Carbonyle der *O*-Acetylgruppen geben eine Absorptionsbande bei 1743  $cm^{-1}$ , im  $\nu(OH)$ -Gebiet ist keine Absorption erkennbar. Die Konstitution XII geht aus dem NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) hervor:  $\delta$  1,40 ppm (d,  $J = 6,5$  cps, 3 H an C-6), 2,03 ppm (s, 3 H), 2,06 ppm (s, 3 H), 2,35 bis 3,2 ppm (AB-Teil eines ABX-Spektrums mit  $J_{AB} = 18$  cps,  $J_{AX} = 1,5$  cps,  $J_{BX} = 5$  cps, 2 H an C-2), 4,45 ppm (dd,  $J = 4$  und 8,5 cps, 1 H an C-4), 5,23 ppm (dq,  $J_d = 8,5$  cps,  $J_q = 6,5$  cps, 1 H an C-5), 5,67 ppm (m,  $J_1 = 5$  cps,  $J_2 = 4$  cps,  $J_3 = 1,5$  cps, 1 H an C-3). Dieses Abbauprodukt ist aus Curamycin-hydrolysaten bisher nicht isoliert worden. Da in erster Linie auf Zuckerbausteine aufgearbeitet

wurde, ist es aber leicht möglich, dass diese Verbindung, die mit den üblichen Zuckerreagenzien nicht erkannt werden kann, übersehen wurde.

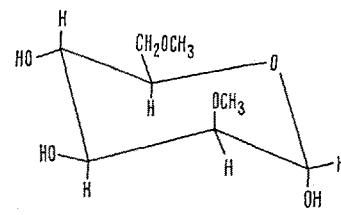
4-*O*-Methylfucose. Die Chromatogrammfaktionen, die den Zucker mit Rf 0,52 enthielten, wurden in üblicher Weise acetyliert. Aus Petroläther erhielt man farblose Kristalle, nach Sublimation Smp. 112–114°,  $[\alpha]_D + 16,1^\circ$  (Feinsprit), Jodoformreaktion positiv. Die Verbindung,  $C_{13}H_{20}O_8$ , ist das Triacetyl derivat eines *O*-Methylzuckers  $C_7H_{14}O_5$ . IR-Absorptionsspektrum in Chloroform:  $\nu_{max}$  1745  $cm^{-1}$ , keine (OH)-Banden. Die Struktur folgt aus dem NMR-Spektrum:  $\delta$  1,33 ppm (d,  $J = 6,5$  cps, 3 H an C-6), 2,03 ppm (s, 3 H), 2,08 ppm (s, 3 H), 2,10 ppm (s, 3 H), 3,48 ppm (dd,  $J_1 = 3$  cps,  $J_2 = 1$  cps, 1 H an C-4), 3,55 ppm (s, 3 H), 3,80 ppm (dq,  $J_d = 1$  cps,  $J_q = 6,5$  cps, 1 H an C-5), 4,98 ppm (dd,  $J_1 = 9,5$  cps,  $J_2 = 3$  cps, 1 H an C-3), 5,38 ppm (dd,  $J_1 = 9,5$  cps,  $J_2 = 8$  cps, 1 H an C-2), 5,65 ppm (d,  $J = 8$  cps, H an C-1). Aus den durch die Kopplungskonstanten gegebenen Beziehungen zwischen den einzelnen Signalen ergibt sich die Konstitution und relative Konfiguration einer 1,2,3-Tri-*O*-acetyl-4-*O*-methylfucose.

Der freie Zucker (XIII) wurde durch Spaltung des Acetats mittels methanolischer Natriummethylatlösung in der Kälte erhalten. Das zähflüssige Öl verbraucht innert 5 min 2,0 Mol Natriumperjodat (in Phosphatpuffer pH 5,5), wobei sich 1,8 Mol Ameisensäure bilden (als  $CaCO_3$  nach Oxydation mit  $HgCl_2$  bestimmt), in Übereinstimmung mit der Konstitution XIII. Die 4-*O*-Methyl-*D*-fucose (*D*-Curacose,  $[\alpha]_D = + 82^\circ$ , Endwert in Wasser) ist aus Curamycin-hydrolysat isoliert<sup>3</sup> und von GROS<sup>8</sup> synthetisch hergestellt worden.

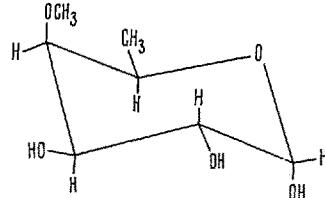
L-Lyxose. Die Acetylierung der Zuckerfraktion mit Rf 0,24 gab farblose Kristalle, Smp. 95–96° nach Sublimation im Hochvakuum,  $C_{13}H_{18}O_9$ . Das IR-Absorptionsspektrum ist deckungsgleich mit dem von Tetra-*O*-acetyl-*D*-lyxose,



XII



XI



XIII

<sup>8</sup> E. G. GROS, Carbohydrate Res. 2, 56 (1966).

die spez. Drehung,  $[\alpha]_D = 24,6^\circ$  in Chl., entgegengesetzt gleich. Durch Solvolyse mit Natriummethylat (siehe oben) wurde freie L-Lyxose erhalten und durch Papierchromatographie identifiziert. L-Lyxose wurde auch als Baustein von Curamycin nachgewiesen<sup>8</sup>.

Aus den nachgewiesenen Abbauprodukten geht klar hervor, dass die Antibiotika Curamycin und Avilamycin nahe miteinander verwandt sind. Worin der eindeutig feststellbare Unterschied besteht, konnte dagegen bisher nicht abgeklärt werden. Die aus Avilamycin erhaltenen Bruchstücke enthalten zusammen 38 C-Atome. Es sind demnach entweder grössere Bausteine mit insgesamt ca. 25 C-Atomen bisher nicht aufgefunden worden, oder einzelne Zucker sind in der Avilamycinmoleköl mehrfach vorhanden. Der Unterschied zwischen Avilamycin und Curamycin liegt daher entweder darin, dass sich weitere vorhandene Bausteine dem Nachweis entzogen haben oder aber, dass die Anzahl oder Anordnung der nachgewiesenen Bausteine darin verschieden sind.

Das Antibioticum Avilamycin besitzt eine hohe Wirkung gegen grampositive Bakterien in vitro und zeigt am Versuchstier eine chemotherapeutische Wirkung bei s.c. Verabreichung<sup>10</sup>.

Kürzlich ist über die Isolierung von 2 neuen Antibiotica, den Everninomycinen B und D, berichtet worden<sup>11-13</sup>, die als aromatischen Baustein ebenfalls die Dichlor-isoeverninsäure enthalten. Die Struktur der Zuckerbausteine der Everninomycine wurde nicht vollständig aufgeklärt. Der mit dem Acylrest direkt verbundene Zucker ist jedoch verschieden von der 2-Desoxy-rhamnose, und die Everninomycine enthalten im Gegensatz zu Avilamycin, Curamycin und wahrscheinlich Exfoliatin je einen Aminozucker-Rest.

**Summary.** A strain of *Streptomyces viridochromogenes* produced a new crystalline antibiotic, Avilamycin, related to but not identical with Curamycin and Exfoliatin. Avilamycin,  $C_{63}H_{94}O_{35}Cl_2$ , gave on solvolytic degradation the following products: dichloroisoeverninic acid, 2-deoxy-D-rhamnose, 2,6-di-O-methylmannose, 4-O-methylfucose, L-lyxose and 3,5-diacetoxy- $\gamma$ -caprolactone.

F. BUZZETTI, F. EISENBERG,  
H. N. GRANT, W. KELLER-SCHIERLEIN,  
W. VOSER und H. ZÄHNER<sup>14</sup>

*Organisch-chemisches Laboratorium und Institut für spez. Botanik der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich, und Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel (Schweiz), 12. Januar 1968.*

<sup>10</sup> Wir danken Herrn Dr. F. KRADOLFER, Biol. Lab. des Pharm. Departements der Ciba Aktiengesellschaft, für diese Angaben.

<sup>11</sup> M. J. WEINSTEIN, G. M. LUEDEMANN, E. M. ODEN und G. H. WAGMAN, *Antimicrob. Ag. Chemother.* 1964, 24.

<sup>12</sup> M. J. WEINSTEIN, G. H. WAGMAN, E. M. ODEN, G. M. LUEDEMANN, P. SLOANE, A. MURAWSKI und J. MARQUEZ, *Antimicrob. Ag. Chemother.* 1965, 821.

<sup>13</sup> H. L. HERZOG, E. MENECK, S. DELORENZO, A. MURAWSKI, W. CHARNEY und J. P. ROSSELET, *Appl. Microbiol.* 13, 515 (1965).

<sup>14</sup> Gegenwärtige Adresse: Institut für Mikrobiologie der Universität, Tübingen.

## Curamycin. II. Structure of the Hydrolysis Products 'Curacin' and 'D-Curamicose'

GALMARINI and DEULOFEU<sup>1</sup> reported that curamycin, m.p. 198°,  $[\alpha]_D = 5.3^\circ$  ( $CHCl_3$ ), a chlorine containing antibiotic isolated from cultures of *Streptomyces curacoi*, produced on acid hydrolysis a crystalline product which was named curacin, and a mixture of monosaccharides. Curacin, which contained all the chlorine atoms present in the antibiotic, was found to be the ester of dichloroisoeverninic acid with a dideoxyaldose whose structure was not established. The mixture of sugars was shown to be formed by 3 monosaccharides, 2 of which were identified as L-lyxose and 4-O-methyl-D-fucose, the structure of the latter being confirmed by synthesis<sup>2</sup>. The structure of the third component which was named 'sugar 1' from its chromatographic behaviour was not determined at that time.

After our publication we were kindly informed by Prof. V. PRELOG and Dr. W. KELLER-SCHIERLEIN of their work on an antibiotic named avilamycin<sup>3</sup> which was very similar although not identical with curamycin. On acid hydrolysis it also produced curacin and several other products, among them 3 monosaccharides which were found to be chromatographically identical to those obtained from curamycin. Prof. PRELOG and Dr. KELLER-SCHIERLEIN also determined that the dideoxyhexose present in curacin behaved on paper chromatography as the 2,6-dideoxy-L-arabino-hexose.

From the above mentioned investigators we received a generous sample of avilamycin and of several of its hydrolysis products which permitted a full determination of the structure of curacin and the identification of the third monosaccharide, D-curamicose (earlier named sugar 1), as the hitherto unknown 2,6-di-O-methyl-D-mannose (V).

When curacin (I) (from curamycin and avilamycin) was boiled with methanol containing hydrogen chloride (10 mg/ml), a crystalline compound, the methyl glycoside of curacin (II) was readily obtained, m.p. 148–150°,  $[\alpha]_D^{24} + 54.5^\circ$  ( $CHCl_3$ ). This methyl glycoside when treated with 1N sodium hydroxyde at 100° yielded dichloroisoeverninic acid and the methyl glycoside of the dideoxyhexose (III) present in curacin. It failed to crystallize and was hydrolyzed at room temperature with 0.5N sulphuric acid. The free sugar was purified by distillation and could be crystallized, m.p. 85–91°,  $[\alpha]_D^{24} + 28.8$  (10 min)  $\rightarrow + 13.2^\circ$  (final,  $H_2O$ ). It was identified as the 2,6-dideoxy-D-arabino-hexose (IV), a sugar already found in several natural products<sup>4–6</sup> and whose structure has been fully confirmed by synthesis<sup>7</sup>. IR- and NMR-spectra were in agreement with its structure.

When the NMR-spectra of the methyl 2,6-dideoxy-D-arabino-hexoside<sup>4</sup> and of the methyl glycoside of curacin (II) are compared, it is clearly seen that the dichloro-