

- [5] W. Oppolzer, V. Prelog & P. Sensi, *Experientia* 29, 336 (1964).
- [6] E. Martinelli, R. J. White, G. G. Gallo & P. J. Beynon, *Tetrahedron* (im Druck).
- [7] R. J. White, E. Martinelli, G. G. Gallo, G. Lancini & P. J. Beynon, *Nature* 243, 273 (1973).
- [8] K. L. Rinehart, Jr., *Accounts Chem. Res.* 5, 57 (1972).
- [9] V. Prelog & W. Oppolzer, *Helv.* 56, 2279 (1973).
- [10] W. D. Celmer in «Biogenesis of Antibiotic Substances», Z. Vaněk & Z. Hošťálek, Ed., Czechoslovak Acad. Sciences, Prag 1965, S. 99.
- [11] W. D. Celmer, *Pure Appl. Chemistry* 28, 413 (1971).
- [12] R. Kuhn & H. Roth, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 66, 1274 (1933).
- [13] F. Kalberer & J. Rutschmann, *Helv.* 44, 1956 (1961).

243. Zur Kenntnis von Rifamycin-S.-Reaktionen des Ansaringes

Modifikationen von Antibiotica, 8. Mitteilung [1]

von Wilhelm Kump und Hans Bickel

Departement Forschung, Division Pharma, Ciba-Geigy AG, Basel

(6. VIII. 73)

Summary. The reactivity of rifamycin-S with respect to acids, bases, and oxydizing or reducing agents has been studied. A number of compounds resulting from these experiments as well as derivatives of rifamycin-S resulting from acylation and ketalisation reactions are described.

Das von *Streptomyces mediterranei* produzierte Ansamycin Rifamycin-B [2] ist ein geeignetes Ausgangsmaterial für die Darstellung antibakterieller Substanzen [3] mit neuartigem Wirkungstyp [4]. Chemische Modifikationen von Rifamycin-B führten zu den Rifamycinen O [5], S [6] und SV [6] sowie zu dem klinisch bedeutenden Rifampicin [7], das wegen seiner Wirkung gegen Bakterien, Mycobakterien und Viren [8] zunehmende Beachtung findet.

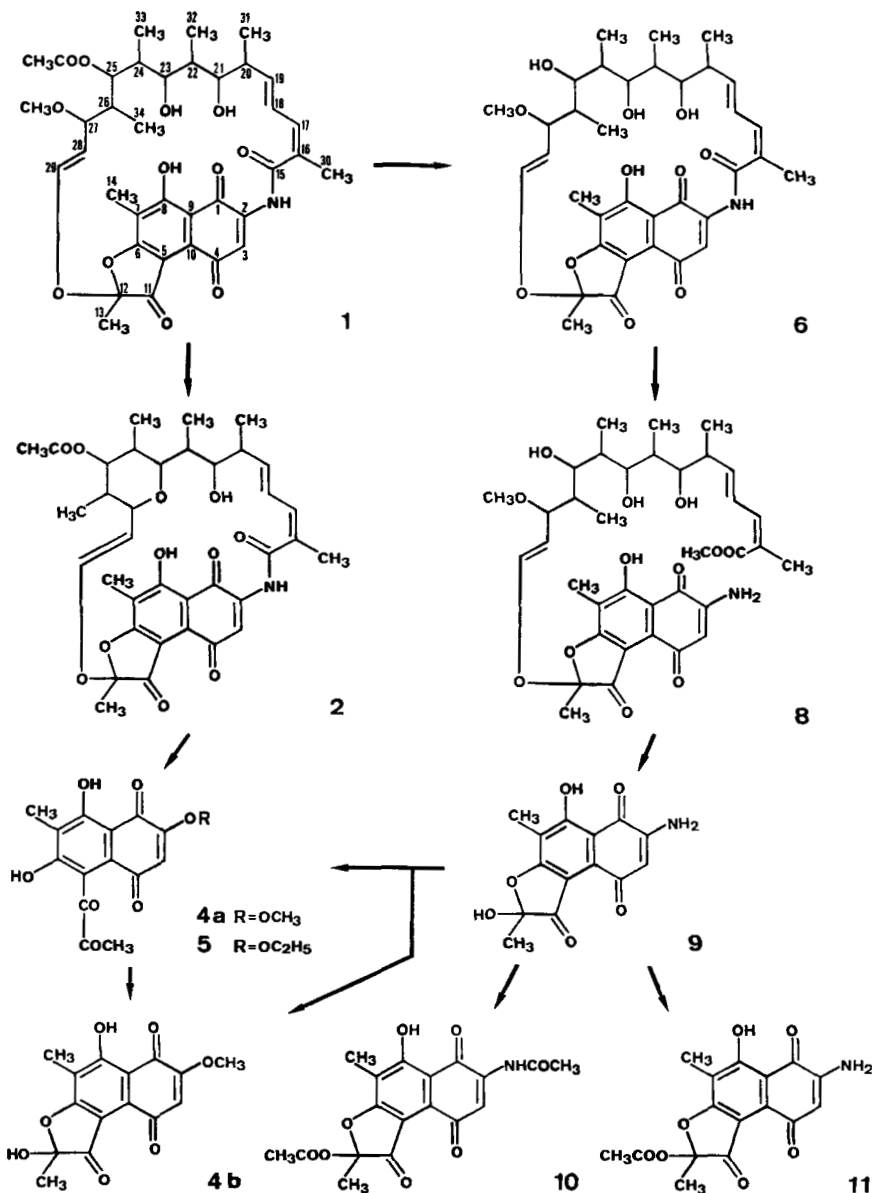
Seit dem Bekanntwerden der chemischen Struktur der Rifamycine B, O, S und SV [9] beteiligten wir uns an den Arbeiten zur chemischen Modifikation von Rifamycin-S. Ziel dieser Arbeiten war die Verbesserung von Rifamycin-SV durch Darstellung von Verbindungen mit breiterem antibakteriellem Spektrum und Wirksamkeit bei oraler Applikation. Bei Derivaten mit interessanten biologischen Eigenschaften wurden zahlreiche analoge Verbindungen für eine breite biologische Prüfung dargestellt, über deren Ergebnisse teilweise berichtet worden ist [10]. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir Versuche, die vor allem der Abklärung des allgemeinen chemischen Verhaltens von Rifamycin-S dienten. Neben Produkten der Einwirkung von Säure, Lauge, Oxydations- und Reduktionsmitteln wurden einfache funktionelle Derivate untersucht. Die antibakteriell z.T. hoch wirksamen Verbindungen, die aus Rifamycin-S mit nucleophilen Reagenzien in Additions- und Kondensationsreaktionen erhalten werden sowie photochemische Transformationsprodukte von Rifamycinderivaten sind Gegenstand der nachfolgenden Abhandlung [11].

Die Strukturen der neuen Rifamycinderivate konnten in den meisten Fällen aus spektroskopischen Befunden abgeleitet werden. Eine sehr wertvolle Hilfe boten dabei die NMR.-Spektren, in denen sich ein grosser Teil der Rifamycin-Struktur in charakteristischer Weise ausdrückt. Viele Rifamycinderivate bildeten stabile Solvate, deren elementare Zusammensetzung mikro-

analytisch nicht bestimmbar war. In solchen Fällen begnügten wir uns mit massenspektroskopisch bestimmten Molekulargewichten.

1. Verhalten von Rifamycin-S gegenüber Säuren und Alkali. – Obwohl im Rifamycin-S (1) Ansaring und Chromophor über eine Ketal-Enoläthergruppierung verknüpft sind, ist das Antibioticum gegenüber wässrigen Säuren überraschend beständig. Diese Beständigkeit erlaubt beispielsweise eine Hydrolyse von Rifamycin-O

Schema 1



zu **1** mit wässriger 5proz. Mineralsäure, wobei der Ansaring unverseht bleibt [6]. Im Gegensatz dazu wird Rifamycin-S von wasserfreien Säuren (Ameisensäure, alkohol. oder äther. Chlorwasserstoff) rasch angegriffen. Als erstes Produkt dieser Säureeinwirkung lässt sich die kristallisierte gelbe Verbindung **2** (Smp. 164°) fassen (Schema 1). Wie das Massenspektrum zeigt, hat **2** im Vergleich zu **1** Methanol verloren ($M^+ = 663$). Dies ergibt sich auch aus dem NMR.-Spektrum, das im übrigen die charakteristischen¹⁾ Signale von **1**²⁾ aufweist. Im IR. und UV. ist **2** dem Rifamycin-S (**1**) sehr ähnlich. Es kann daher als 23-Dehydroxy-27-demethoxy-23,27-epoxy-rifamycin-S formuliert werden. Eine analoge Oxidoverbindung **3** (Smp. 239°, Zers., $M^+ = 667$) entsteht bei der Einwirkung von Ameisensäure auf 16,17,18,19-Tetrahydrorifamycin-S.

In Alkohol gelöste starke Mineralsäuren spalten die Rifamycinmolekel in Ansaringanteil und aromatischen Kern. Den letzteren kann man beispielsweise aus **1** oder **2** nach einstündiger Einwirkung von 5N HCl in Methanol (20°C) in Form der gelben Verbindung **4a** (Smp. 173–183°)³⁾ erhalten. In **4a** ist die Aminogruppe am C(2) durch eine Methoxygruppe ersetzt (s bei 3,4 ppm) und somit das chromophore System von **1** deutlich verändert worden (Fig. 1). Der Fünfring der Rifamycine ist offenbar zu einem α -Diketon geöffnet worden, da im IR.-Spektrum die für Rifamycine typische Fünfring-Carbonylabsorption bei $\sim 1740\text{ cm}^{-1}$ fehlt. Erwartungsgemäss liefert **4a** mit *o*-Phenylendiamin ein Chinoxalinderivat (Smp. 265°). **4a** entsteht auch neben

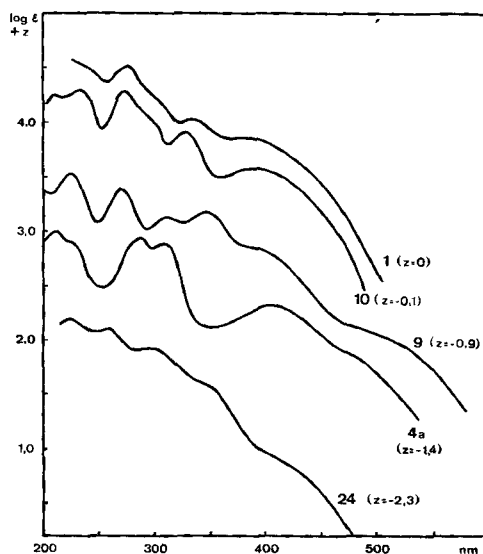


Fig. 1. UV.-Spektren in 0,01N alkohol. HCl: **1**, **10**, **9**, **4a**; in Äthanol: **24**

- ¹⁾ Die CH_3 -Protonen der 4 $\text{CH}-\text{CH}_3$ -Gruppen des Ansaringes, die üblicherweise als 4 Dublette im Bereich von $\delta = 0\text{--}1$ ppm einzeln erscheinen, sind bei **2**, offenbar wegen einer merklichen Konformationsänderung des Ansaringes, zu einem Signalhaufen (12H) bei $\delta = 0,4\text{--}0,9$ ppm zusammengedrückt.
- ²⁾ Vgl. auch das Referenzspektrum von **1** (Fig. 3) sowie Tab. 1. im exper. Teil.
- ³⁾ Die unscharfen Smp. von **4a** und **5** dürften auf die während des Schmelzens eintretende Bildung der cyclischen Halbketale zurückzuführen sein.

4b (Smp. 184°) bei der salzsauren Methanolyse von **9** (s.u.). Bei **4b** handelt es sich um das zum Halbketal cyclisierte Isomere von **4a**, da es die charakteristische IR.-Bande bei 1740 cm⁻¹ aufweist und da es auch direkt aus **4a** durch Säurekatalyse (HCl/Dioxan) erhalten werden kann. Analog wie **4a** erhält man die Äthoxyverbindung **5** (Smp. 156–166°)³, falls die Alkoholyse von **1** mit Äthanol durchgeführt wird.

In den genannten Verbindungen **2**, **3**, **4a** und **5** kommt die biologische Desaktivierung, welche Rifamycine mit Säure erleiden können, zum Ausdruck. Sie zeigen praktisch keine antibakterielle Aktivität mehr.

Rifamycin-S (**1**) ist gegenüber Alkali sehr empfindlich. Verdünnte wässrige Natronlauge verseift es in wenigen Minuten⁴ zu 25-O-Desacetyl Rifamycin-S (**6**) (Smp. 151°). Die Struktur dieser Verbindung geht aus der Summenformel und aus dem Fehlen des üblichen Acetylsignals im NMR. bei $\delta \sim 2$ ppm sowie aus der deutlichen Reduktion der IR.-Absorption bei ~ 1710 cm⁻¹ hervor. Die letztere ist in chinoiden Rifamycinderivaten meist gut zu erkennen. Hexahydro-desacetyl Rifamycin-S (**7**) (Smp. 122–130°), das aus **6** durch katalytische Hydrierung erhältlich ist, bestätigt⁵ mit seinem Massenspektrum ($M^+ = 659$) die Struktur **6**.

Während verdünnte wässrige Natronlauge **1** lediglich desacetyliert, spaltet konzentrierte methanolische Natronlauge den Ansaring von **1** an der Amidbindung, wobei das labile Produkt **8** entsteht. Dieses liefert mit Mineralsäure rasch das braunrote Aminonaphthochinon **9** (Smp. > 200° Zers.). **9** ist im IR.- und UV.-Spektrum (Fig. 1) sowie im Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem von *Prelog et al.* erhaltenen Methanolyseprodukt aus Rifamycin-S-iminomethyläther [**9**]⁶. Da die Verbindung **8** das gleiche Chromophor wie **9** besitzt, fassen wir sie als Rifamycinderivat mit geöffnetem Ansaring auf, das am C(2) eine Aminogruppe und am C(16) eine -COOCH₃-Gruppe trägt. Das unscharfe NMR.-Spektrum von **8** bestätigt diese Ansicht durch ein Methylsignal (Ester) bei 3,14 ppm. Das Aminochinon **9** liefert mit Acetylchlorid/Zinkchlorid ein Diacetat **10** (Smp. 226°), das nun das gleiche Chromophor wie **1** aufweist (Fig. 1). Mit Eisessig und Dicyclohexylcarbodiimid entsteht aus **9** das O-Monoacetat **11** (Smp. $\sim 200^\circ$ Zers.). **9**, **10** und **11** zeigen im IR. die charakteristische Fünfringketonbande bei ~ 1740 cm⁻¹. Von den aufgeführten Produkten der Einwirkung von Alkalien auf **1** ist lediglich **6** antibakteriell wirksam.

2. Oxydation und Reduktion von Rifamycin-S. – Rifamycin-S wird von Luftsauerstoff [6], Wasserstoffperoxid [6], Bleitetraacetat [9], Bleidioxid, Natriumperjodat, Benzochinon in Toluol, Ammoniumpersulfat und Kaliumferricyanid nicht angegriffen. Mit organischen Persäuren wie Phthalmonopersäure oder *m*-Chlorperbenzoesäure, mit N-Bromsuccinimid und beim Schmelzen mit Chinonen entstehen Gemische biologisch wenig aktiver Verbindungen, von denen die Produkte der Persäureoxydation chemisch untersucht wurden (Schema 2)⁷.

⁴) Die überraschend rasche Desacetylierung ist wahrscheinlich auf einen Nachbargruppeneffekt der 23-Hydroxylgruppe zurückzuführen, da in Rifamycinderivaten ohne Nachbarhydroxyl (z.B. im Acetonid **33**) eine Desacetylierung unter ähnlich milden Bedingungen nicht mehr möglich ist. Vgl. auch [12].

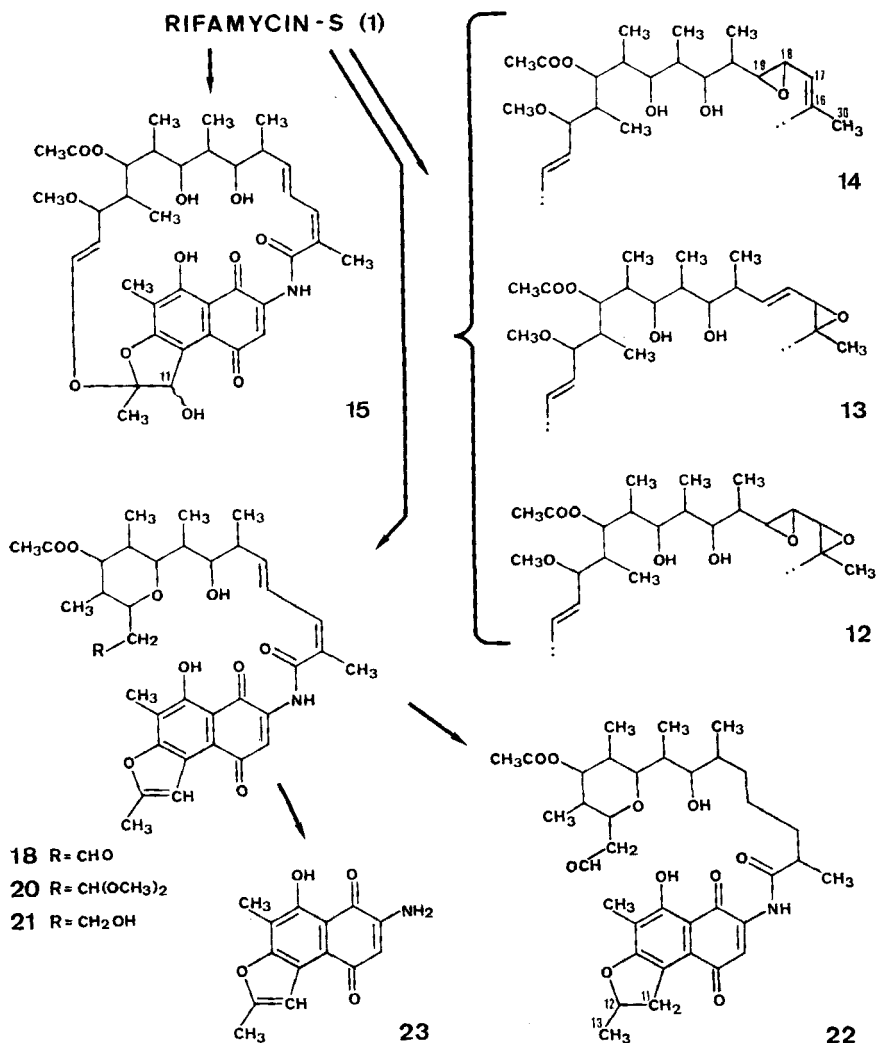
⁵) Bei vielen Rifamycinderivaten gelang es erst nach Überführung in die Tetrahydro- oder Hexahydroverbindung im Massenspektrum einen Molekularpik zu erhalten.

⁶) Wir danken Prof. V. *Prelog*, ETH Zürich, für eine Vergleichsprobe.

⁷) Über Oxydationen mit Chromtrioxid wird auf S. 2332 berichtet.

Überschüssige Phthalmonopersäure in Äther verwandelt **1** in ein Gemisch der Epoxide **12** ($C_{37}H_{45}NO_{14}$), **13** ($C_{37}H_{45}NO_{13}$) und **14** ($C_{37}H_{45}NO_{13}$), deren Strukturen sich leicht aus den Summenformeln und aus den im vinylischen Bereich einfachen NMR.-Spektren (Tab. 2, exper. Teil) ableiten lassen. Alle drei Epoxide zeigen UV.-Spektren wie **1** und im NMR. die für H(28) und H(29) charakteristischen Signale; es liegen daher Epoxide an C(16) bis C(19) vor. Das Diepoxid **12** (Smp. 235°) zeigt neben H(28) und H(29) keine vinylischen Signale und ein zu höherem Feld verschobenes H(30). Das 16,17-Mono-epoxid **13** (Smp. 211°) zeigt die Signale von H(18) und H(19) als aufgespaltenes *AB*-Spektrum und ein gleichfalls diamagnetisch verschobenes H(30). Das dritte Epoxid **14** (Smp. 195°, Zers.) besitzt erwartungsgemäss nur

Schema 2



ein vinylishes Wasserstoffatom (H(17)) mit schwacher allylischer Kopplung zu H(30) und erweist sich dadurch als 18,19-Epoxid.

Über die reversible Reduktion von **1** zu Rifamycin-SV und über die katalytische Hydrierung zu Tetra- und Hexa-hydrorifamycin-S ist bereits berichtet worden [9]. Die noch nicht beschriebene Reduktion von **1** zum Rifamycin-11-carbinol («Rifamycinol») gelingt bei der Behandlung von Rifamycin-SV mit Natriumborhydrid. Dabei entsteht mit einem grossen Überschuss an Reduktionsmittel in Methanol ein säurelabiles Hydrochinon, aus dem bei sofortiger Oxydation mit Kaliumferricyanid das chinoide Rifamycinol (**15**) (Smp. 165°, Zers.) gewonnen werden kann (Schema 2). Diese orangegelbe kristalline Verbindung unterscheidet sich in ihrem UV.-Spektrum deutlich von **1** (Fig. 2) und zeigt im IR. keine Fünfringketonbande bei $\sim 1740\text{ cm}^{-1}$. Im NMR.-Spektrum von **15** (Tab. 2, exper. Teil) tritt neu ein Signal von H(11) auf (S bei $\delta = 5,35\text{ ppm}$), das mit einem durch D_2O austauschbaren Signal des 11(OH) zusammenfällt. Analoge spektroskopische Eigenschaften zeigen auch das aus 16,17,18,19-Tetrahydrorifamycin-S mit Natriumborhydrid dargestellte 16,17,18,19-Tetrahydrorifamycinol-S (**16**) (Smp. 180°, Zers.; $M^+ = 701$) sowie das durch Natriumborhydrid-Reduktion von 25-O-Desacetylrifamycin-S (**6**) erhaltene 25-O-Desacetylrifamycinol-S (**17**) (Smp. 132°).

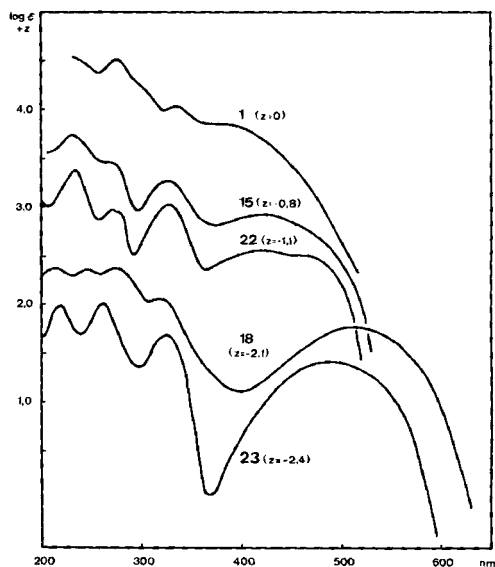


Fig. 2. UV.-Spektren in 0,01 N alkohol. HCl: **1**, **22**; in Äthanol: **15**, **18**, **23**

In seiner hydrochinoiden Form ist Rifamycinol säurelabil. Bereits durch kurze Einwirkung von Zitronensäure in methanolischer Lösung wird das blassgelbe Hydrochinon in ein Gemisch neuer Produkte umgewandelt, die wir wegen ihrer intensiven roten Eigenfarbe (Fig. 2) als Rifarubine bezeichnen. Aus diesem Gemisch lassen sich die Hauptkomponenten Rifarubin-A (**18**) und Rifarubin-B (**19**) chromatographisch isolieren. Die kristalline Verbindung **18** (Smp. 181°) wurde näher untersucht. Sie

lässt sich mit Dithionit zu einem gelbgefärbten Hydrochinon reduzieren und aus diesem oxydativ zurückgewinnen. **18** besitzt gemäss NMR.-Spektrum (Tab. 2, exper. Teil) eine CH_2CHO -Gruppe (t bei 9,7 ppm), drei einander benachbarte olefinische Protonen (m bei 5,9–7,2 ppm) sowie ein einzelnes olefinisches Proton (s bei 7,1 ppm); Signale für H(28), H(29) und für Methoxyprotonen fehlen. Die H(13) liegen im Bereich olefinisch gebundener Methylgruppen (s bei 2,25 ppm). Nach diesem NMR.-Spektrum ist das Rifamycinskelett in **18** zumindest an den Stellen C(11, 12, 29, 28 und 27) verändert. Dies ist erklärbar bei Annahme einer 11,12-Doppelbindung (olefinische Position von H(13), eines am C(29) geöffneten Ansaringes (C(29) wird Aldehydgruppe) und einer Methanoleliminierung, wie sie bei der Bildung von **2** beobachtet wird. Die für **18** vorgeschlagene Strukturformel steht im Einklang mit diesen Überlegungen. Sie wird ferner gestützt durch das Massenspektrum ($M^+ = 649$) sowie durch die Analyse einiger Derivate.

Die Umsetzung von **18** zu einem Dimethylacetal **20** (Smp. 123°) mit Methanol/ H^+ und zu Dihydorifarubin (**21**) (Smp. 151°) mit Natriumborhydrid bestätigt chemisch die Aldehydgruppe in **18**. Bei der katalytischen Hydrierung mit Palladiumkohle lässt sich die C,C(11,12)Doppelbindung nachweisen: aus der roten Verbindung entsteht dabei das gelbe 11,12,16,17,18,19-Hexahydorifarubin (**22**) ($M^+ = 665$) mit dem chromophoren System des Rifamycinols (**15**) (Fig. 2). **22** ist nach dem NMR.-Spektrum noch immer ein Aldehyd (t bei 9,7 ppm); H(13) erscheint jedoch nicht mehr wie in **18** als olefinisches Methylsingulett, sondern als aliphatisches Methyl dublett (d bei 1,47 ppm); alle vinyllischen Signale sind verschwunden.

Eine weitere Bestätigung der vorgeschlagenen Strukturformel liefert schliesslich der Abbau von **18** mit konzentrierter methanolischer Natronlauge. Nach chromatographischer Reinigung erhält man das Rifarubinchromophor (Fig. 2) in Form der Verbindung **23**, die in dunkelroten Nadeln kristallisiert (Smp. 275° , Zers.). Die NMR.-Signale von **23** (Tab. 2, exper. Teil) lassen sich zwanglos der angegebenen Formel zuordnen.

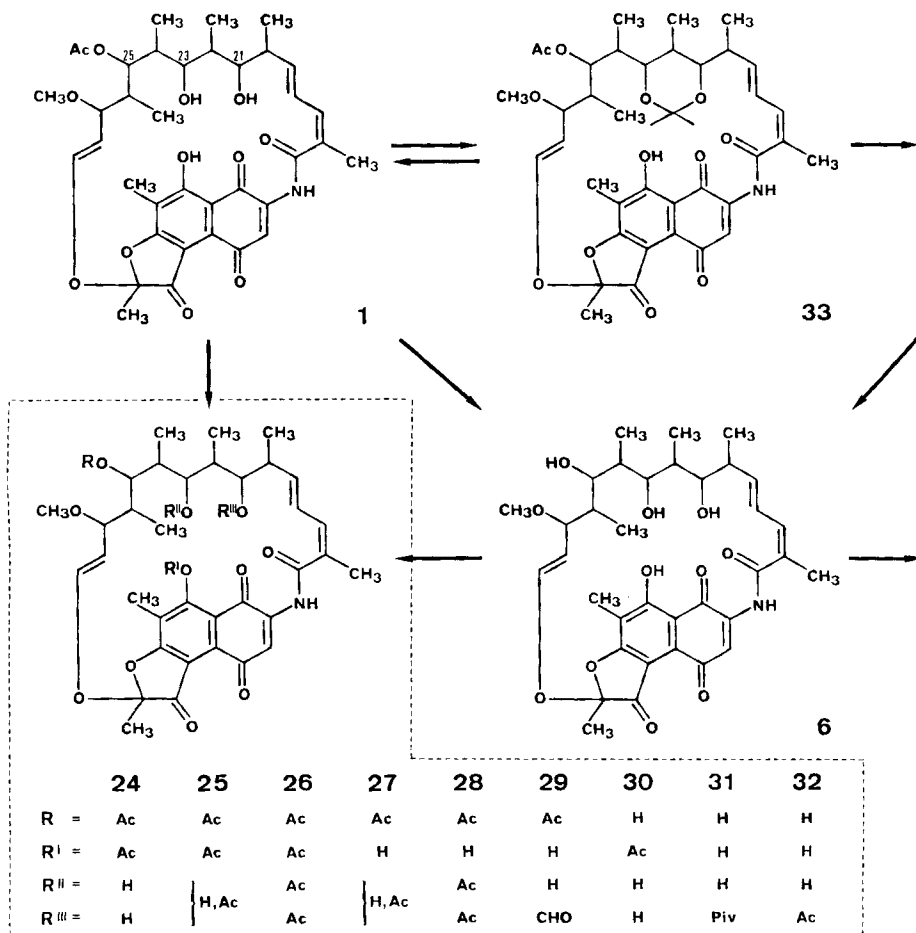
Rifarubin B (**19**), das zweite Hauptprodukt der Säureeinwirkung auf das Hydrochinon von **15**, ist wahrscheinlich ein 27-Epimeres von **18**, da seine Spektren jenen von **18** überaus ähnlich sind (Tab. 2, exper. Teil).

Die Alkohole **15**, **16** und **17** zeigen eine ähnliche antibakterielle Wirkung wie die entsprechenden 11-Keto-Verbindungen. Die Rifarubine mit geöffnetem Ansaring **18**, **19**, **22** und **23** sind dagegen antibiotisch unwirksam.

3. Acylderivate und Acetonide von Rifamycin-S. – Rifamycin-S (**1**) weist 3 OH-Gruppen auf, die je nach den angewandten Reagenzien und Reaktionsbedingungen einzeln oder gemeinsam acyliert werden. Die Strukturen der nachfolgend beschriebenen Acylierungsprodukte ergeben sich aus den analytischen Zusammenfassungen und spektroskopischen Befunden (Tab. 3, exper. Teil).

Mit Essigsäureanhydrid in Pyridin wird **1** rasch zu 8-O-Acetylrifamycin-S (**24**) (Smp. 125°) acetyliert (Schema 3). Bei dieser Verbindung dürfte es sich aufgrund des Smp. um das bereits 1961 von *Sensi et al.* [6] beschriebene «Monoacetylrifamycin-S» handeln. **24**, das im Vergleich zu **1** ein deutlich verändertes UV.-Spektrum aufweist (Fig. 1), lässt sich als vinyloges Säureanhydrid ausserordentlich leicht zu **1** zurück verseifen (Na_2CO_3 -Lösung, 1 Min., 20°).

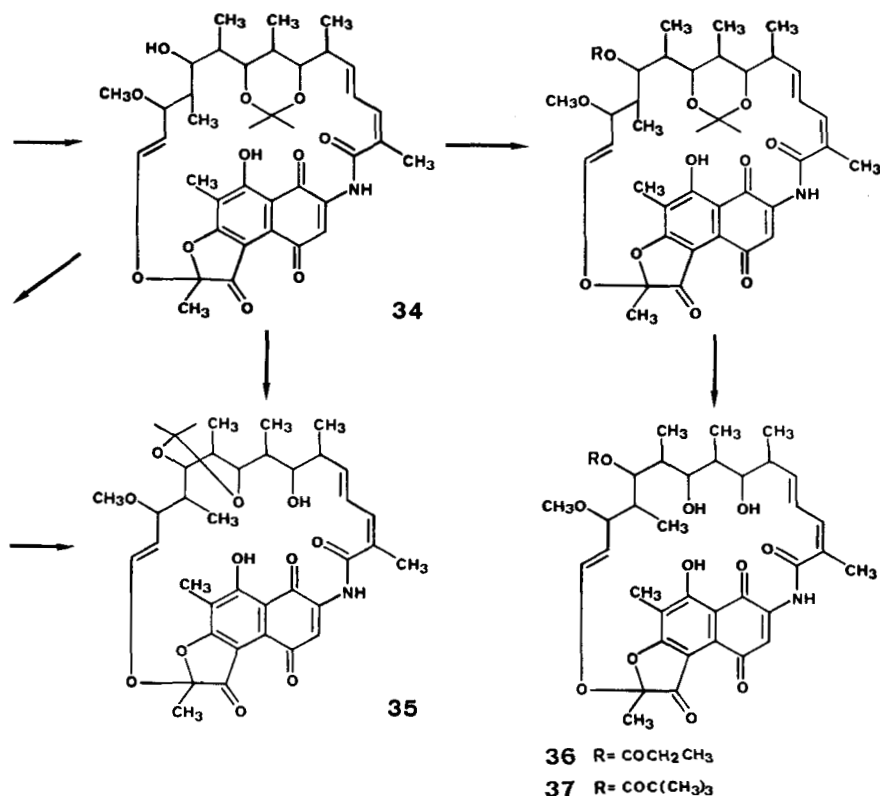
Schema 3



Längere Behandlung von **1** mit Acetanhydrid/Pyridin führt zu einem Gemisch von Di-O-acetylrifamycin-S (**25**) (Smp. 130°/231°, Zers.) und Tri-O-acetyl-rifamycin-S (**26**) (Smp. 125°/155–160°), das durch Kristallisation und Chromatographie getrennt werden kann. Nach kurzer Na₂CO₃-Behandlung (Abspaltung der 8-O-Acetylgruppe) erhält man aus diesen Verbindungen das Acetylderivat **27** (Smp. > 160°, Zers.) und das 21,23-O,O-Diacetylrifamycin-S (**28**) (Smp. > 200°, Zers.). Wahrscheinlich handelt es sich bei **27** um das 21-O-Acetylrifamycin-S, da die 21-Hydroxylgruppe bevorzugt acyliert zu werden scheint. **1** liefert beispielsweise mit Dimethylformamid-dimethylacetal oder mit Orthoameisensäureester/*p*-Toluolsulfonsäure das 21-O-Formylrifamycin-S (**29**) (Smp. > 320°). Bei diesem und den nachfolgend aufgeführten Derivaten **31** und **32** wurde die Position des Acylrestes aus NMR.-Doppelresonanzmessungen abgeleitet (Einstrahlung auf H(20) entkoppelt H(19) und H(21)).

Mit Desacetyl-rifamycin-S (**6**) erhält man bei kurzer Behandlung mit Acetanhydrid/Pyridin das leicht verseifbare 8-O-Acetylderivat **30** (Smp. 160°). Bei längerer

Schema 3



Reaktionsdauer entstehen ähnliche Gemische wie mit **1**. Einheitlicher verläuft hingegen die Reaktion von **6** mit Pivaloylchlorid/Pyridin, bei der vorwiegend 25-O-Desacetyl-21-O-pivaloyl-rifamycin-S (**31**) (Smp. 216°, Zers.) gebildet wird.

Schliesslich sei noch das 21-O-Acetylderivat **32** (Smp. 204°, Zers.) erwähnt, welches als Nebenprodukt bei der Umsetzung von **1** mit 2-Methylpiperidin erhalten wird [11]. Diese Verbindung dürfte durch basenkatalysierte Acetylwanderung entstanden sein, wie sie bereits von Maggi *et al.* [12] beim Rifampicin beobachtet worden ist.

Die 21-O-Acyl- und 21,23-O,O-Diacyl-rifamycine sind mikrobiologisch stark abgewertet. Besonders auffällig ist dies bei Verbindung **32**, die ein einfaches Isomeres von **1** darstellt [13]. Es war deshalb von Interesse, ob Modifikation in der 25-Stellung, z.B. Ersatz der natürlichen O-Acetylgruppe durch andere Acylreste, ebenfalls zu einer biologischen Desaktivierung führen.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellungen solcher Verbindungen bot sich das Rifamycin-S-21,23-acetonid (**33**) (Smp. 205°, Zers.) an, das aus **1** mit Aceton und

wasserfreiem Kupfersulfat oder mit Acetondimethylketal/ H_2SO_4 gewonnen wird (Schema 3). **33** kann mit Säure leicht zu **1** rückverwandelt werden. Die Verbindung zeigt im NMR.-Spektrum (Tab. 3, exper. Teil) eine beachtliche Verschiedenheit der beiden Acetonid-methyle ($\delta = 0,84$ und $1,20$ ppm). Im Gegensatz zu **1** lässt sich **33** durch wässrige Lauge nicht ohne weiteres desacetylieren. Die Desacetylierung gelingt jedoch nach längerer Laugebehandlung, falls man das gegen Alkali stabilere Hydrochinon verwendet, das aus **33** mit Ascorbat *in situ* hergestellt wird. Nach Verseifung der 25-O-Acetylgruppe und anschliessender Rückoxydation zum Chinon erhält man das gewünschte 25-O-Desacetyl-rifamycin-S-21,23-acetonid (**34**) (Smp. 203° , Zers.). Seine Struktur ist durch die Darstellung sowie durch die Säurespaltung zu **6** gesichert.

Die Umsetzung von **6** mit Aceton und Kupfersulfat liefert überwiegend ein mit **34** isomeres Acetonid **35** (Smp. $> 180^\circ$, Zers.), bei dem es sich um das 25-O-Desacetyl-rifamycin-S-23,25-acetonid handeln muss. **35** entsteht auch aus **34** durch säurekatalysierte Umketalisierung (Aceton/*p*-Toluolsulfosäure) und lässt sich chromatographisch aus dem erhaltenen Äquilibriumsgemisch in ca. 40% Ausbeute isolieren.

34 kann nun für die Darstellung homologer Rifamycine verwendet werden. Die übliche Acylierung mit Anhydriden oder Säurechloriden in Gegenwart von Basen erfolgt allerdings nur langsam und mit mässiger Ausbeute. Beispielsweise erhält man mit Propionsäure-anhydrid/Pyridin nach 10 Tagen bei Raumtemperatur und nach anschliessender Abspaltung der 8-O-Propionylgruppe mit Na_2CO_3 -Lösung in ca. 30% Ausbeute kristallines 25-O-Desacetyl-25-O-propionyl-rifamycin-S-21,23-acetonid (Smp. 194°), das mit wässriger Schwefelsäure in Dioxan in das gewünschte 25-O-Desacetyl-25-O-propionyl-rifamycin-S (**36**) (Smp. 137°) umgewandelt wird. Ähnlich lässt sich aus **34** mit Pivaloylchlorid/Pyridin das 25-O-Desacetyl-25-O-pivaloyl-rifamycin-S (**37**) (Smp. $135\text{--}137^\circ$) darstellen.

Die erwähnten Acetonide sind antimikrobiell inaktiv. Dagegen zeigen die 25-O-Acylderivate **36** und **37** annähernd gleiche antibakterielle Wirksamkeiten wie **1**. Die 25-Hydroxylfunktion scheint somit in bezug auf die antibakterielle Wirkung der Rifamycine viel weniger kritisch zu sein als etwa die 21-Hydroxylgruppe (vgl. Verbindungen **29**, **31**, **32**).

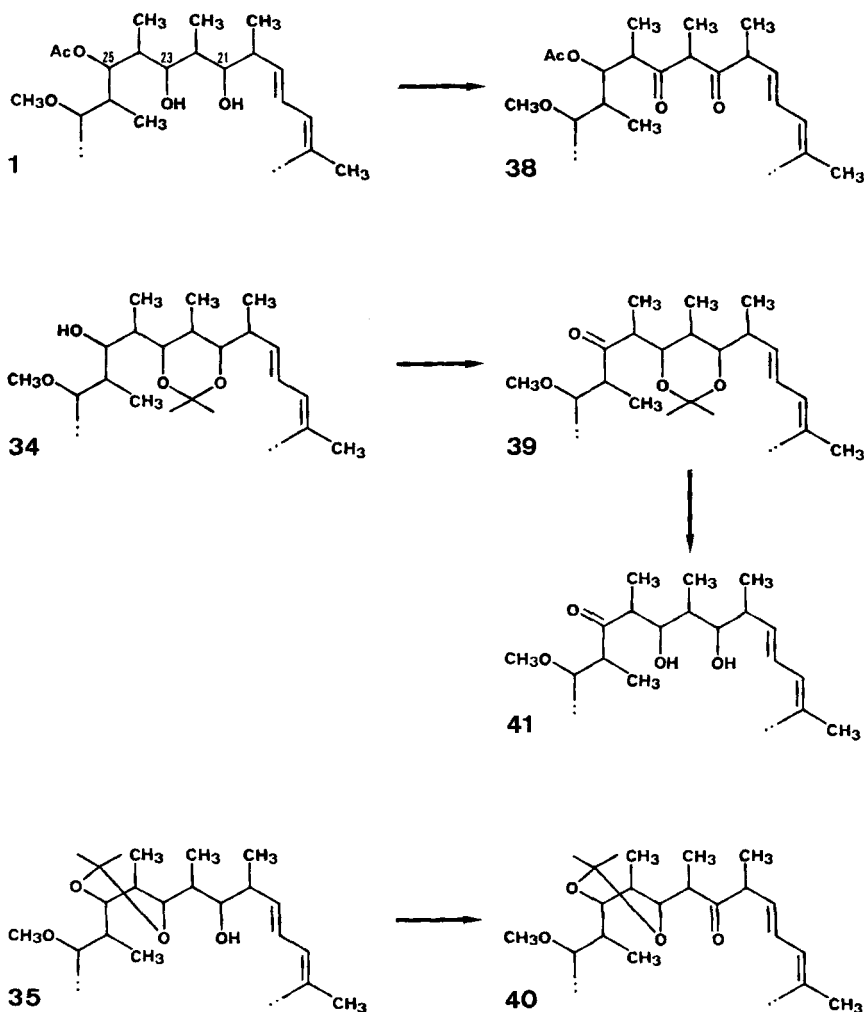
4. Ansaring-Ketone. – Die Ansaring-Hydroxylgruppen der Rifamycine können mit überschüssigem Chromtrioxid/Pyridin-Komplex [14] in Methylenchlorid in ausgezeichneter Ausbeute zu Keto-gruppen oxydiert werden (Schema 4).

Aus **1** entsteht das 21,23-Diketon **38** (Smp. $\sim 128^\circ$). Die isomeren Acetonide **34** und **35** liefern entsprechend die Monoketonacetonide **39** (Smp. $188\text{--}190^\circ$) und **40** (Smp. 163°). Die Verbindungen sind spektroskopisch und mikroanalytisch den als Ausgangsmaterial verwendeten Hydroxyverbindungen sehr ähnlich. Immerhin kann man in den NMR.-Spektren das Verschwinden der entsprechenden mit Deuterium austauschenden Hydroxyl-Protonen erkennen. Ein eindeutiger spektroskopischer Nachweis der neuen Carbonylfunktionen gelingt hingegen mit ^{13}C -NMR.-Spektroskopie⁸⁾. Die Verbindungen **38**, **39** und **40** sind wie erwartet antibakteriell inaktiv. Inaktiv erweist sich jedoch auch das 25-Desacetoxy-25-keto-rifamycin-S (**41**) (Smp. $115\text{--}120^\circ$), das man aus **39** durch Abspaltung der Acetonidgruppe mit Mineralsäure er-

⁸⁾ Diese Untersuchungen sind Gegenstand einer besonderen Mitteilung [15].

hält. Die Unempfindlichkeit der Rifamycin-Aktivität in bezug auf chemische Modifikationen der 25-Stellung gilt somit nicht uneingeschränkt.

Schema 4



Wir sind Herrn Dr. E. Vischer, Ciba-Geigy AG, Basel, für sein Interesse an dieser Arbeit zu Dank verpflichtet. Ferner danken wir Herrn Dr. K. Heusler aus unseren Laboratorien für anregende Diskussionen.

Experimenteller Teil⁹⁾

Allgemeines. – Bei der Bezeichnung der Kohlenstoffatome im Rifamycingerüst folgen wir der von Oppolzer, Prelog & Sensi [9] angegebenen Bezifferung. – *Übliche Oxydation von Hydrochinonen:* Lösen des Hydrochinons in wässrig-methanolischer Hydrogencarbonat-Lösung, Ver-

⁹⁾ Unter technischer Assistenz von M. Eschbach und A. Fischer, denen auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

setzen der Lösung mit Chloroform und einem Überschuss an wässriger Kaliumferricyanid-Lösung, kräftiges Vermischen während mindestens 5 Min., Ansäuern mit Zitronensäure und Abtrennen der Chloroformphase. – *Präparative Chromatographie*: Kieselgel Merck (0,05–0,2 mm) wurde vor dem Gebrauch mit konzentrierter Salzsäure, anschliessend mit destilliertem Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und nach dem Trocknen 4 Std. auf 130–140° erhitzt. – *Schmelzpunkte*: Auf Original Kofler-Mikroheiztisch, nicht korrigiert. – *Analysensubstanz*: Trocknung über P_2O_5 24 Std. bei 100°/10⁻² Torr. – *UV.-Spektren*: Wenn nicht anders angegeben, in 96proz. Äthanol, Maxima in nm (log ϵ). – *IR.-Spektren*: Wenn nicht anders angegeben, in Methylenchlorid, wichtigste Banden in cm⁻¹. – *NMR.-Spektren*: Wenn nicht anders angegeben, in $CDCl_3$ bei 100 MHz; chemische Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan (int.); s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Kopplungskonstanten J in Hz. Die wichtigsten Signale sind in den Tabellen 1–3 zusammengefasst. – *Massenspektren*: Atlas-Gerät, Mod. CH4. Massenspektrometrisch bestimmte Molekulargewichte sind mit M^+ bezeichnet. – *Dünnschichtchromatographie*: An Kieselgel G (Merck) oder an zitronensäureimprägniertem Kieselgel: Eine Aufschlammung von Kieselgel G in der 1,7fachen Menge 3proz. wässriger Zitronensäurelösung wurde auf Dünnschichtplatten gestrichen und mehrere Stunden bei 130° getrocknet. Geeignete Elutionsmittel: Methylenchlorid/Aceton 9:1; Chloroform/Methanol 9:1; Essigester/Cyclohexan 1:1.

1. Verhalten von Rifamycin-S gegenüber Säuren und Alkali. – *Rifamycin-S (1)*. Rifamycin-S bildete aus Äthanol gelbgefärbte Prismen vom Smp. 146–147°. $[\alpha]_D = +462 \pm 2^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0,502$). – UV.: 277(4,46), 330(3,97), 390(3,74) (Fig. 1). – IR.: 3460, 3390, ~ 2950 , 1738, 1700, 1640, 1620, 1600 usw. – NMR. (vgl. Fig. 3 und Tab. 1).

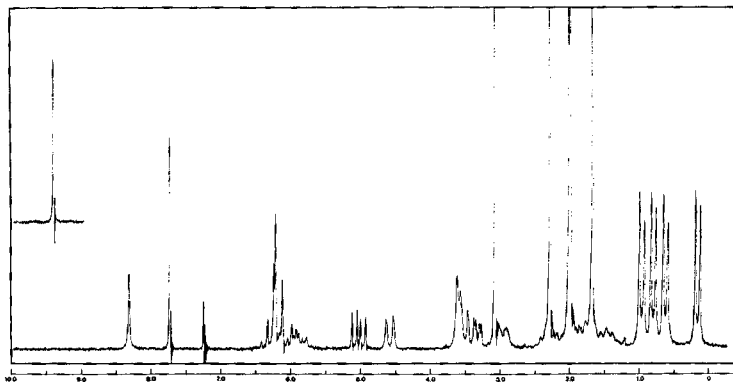


Fig. 3. NMR.-Spektrum (100 MHz) von Rifamycin-S (1) in $CDCl_3$

23-Dehydroxy-27-demethoxy-23,27-epoxirifamycin-S (2). Eine Lösung von 10 g Rifamycin-S in 150 ml 99proz. Ameisensäure wurde nach 2 Std. Stehen bei 20° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und durch 500 g Kieselgel filtriert. Chloroform eluierte 7,5 g raschwanderndes, gelbes Material, das aus Äther/Cyclohexan kristallisierte. **2** bildete quadratische, gelbe Kristallplättchen vom Smp. 164° (Zers.). – $[\alpha]_D = +254 \pm 2^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0,517$). – $M^+ = 663$ (ber. für $C_{36}H_{41}NO_{11}$: 663). – UV.: 275(4,44), ~ 330 (Schulter), 390(3,68). – IR.: 3540, 3350, ~ 2950 , 1735, 1680, 1650, 1610, 1603 usw. – NMR.: s. Tab. 1.

23-Dehydroxy-27-demethoxy-16,17,18,19-tetrahydorrifamycin-S-23,27-epoxid (3). Eine Lösung von 7,0 g 16,17,18,19-Tetrahydorrifamycin-S [9] in 100 ml wasserfreier Ameisensäure wurde nach 2 Std. Stehen bei 20° im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroformlösung durch Kieselgel filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand lieferte nach 3maliger Kristallisation aus Äther 2,5 g gelbe Kristalle vom Smp. 239° (Zers.). – $M^+ = 667$ (ber. für $C_{36}H_{45}NO_{11}$: 667). – UV.: 234(4,35), 277(4,32), 390(3,62). – IR.: 3600, 3440, ~ 2980 , 1745, 1645, 1620, 1605 usw.

2-Methoxy-5-pyruvyl-6,8-dihydroxy-7-methyl-1,4-naphthochinon (4a). Eine Lösung von 50 g Rifamycin-S in 300 ml 5N methanolischer Salzsäure wurde nach 1 Std. Stehen bei 20° rasch im Vakuum eingedampft und der Rückstand an 2000 g Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Nach einigen sehr schwachen Banden wurde eine starke, gelbe Bande eluiert, deren Lösung nach dem Eindampfen über 3 g Material hinterliess. Der Eindampfrückstand kristallisierte aus Äther und lieferte nach dem Umkristallisieren aus Äther/Methanol/Pentan 3 g **4a** in gelben Nadeln vom Smp. 173–183° (Zers.). – $M^+ = 305(M+1)$ und 304 (berechnet: 304). – UV.: (0,01N alkohol. HCl): 209(4,41), 287(4,35), 310(4,29), 406(3,73) (Fig. 1). – IR.: ~ 3000 (breit), 1680, 1640, 1635 (Schulter). – NMR.: s. Tab. 1.

$C_{15}H_{12}O_7$ (304,25) Ber. C 59,21 H 3,98 O 36,81% Gef. C 59,28 H 4,16 O 36,41%

Saure Hydrolyse von 9 zu 4a und 4b. 1,5 g **9** (s. unten) wurden in einem Gemisch von 300 ml Methanol, 100 ml konz. Salzsäure und 400 ml Wasser gelöst; die braune Lösung wurde am Wasserbad bis zum Farbumschlag nach Orangegelb erwärmt. Danach wurde mit Wasser verdünnt, das Reaktionsprodukt mit Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Bei der Chromatographie des Rückstandes an 300 g säuregewaschenem Kieselgel (enthaltend 10% Wasser) mit Chloroform bildeten sich zwei gelbe Banden. Das in der rascherwandernden Bande eluierte Material wurde durch nochmalige Chromatographie an wenig Kieselgel mit Chloroform von einer grünen Verunreinigung befreit und kristallisierte dann aus Methanol in gelben Prismen (150 mg). Die Kristalle waren nach Smp. und DC. identisch mit dem bereits aus **1** erhaltenen Abbauprodukt **4a**.

Mit der langsamerwandernden Bande wurde Verbindung **4b** eluiert, die aus wässrigem Methanol über 500 mg orangegelbe Kristalle vom Smp. 183–184° lieferte. – UV. (0,01N alkohol. HCl): 270(4,33), ~ 300 (Schulter), 400(3,61). – IR.: 1740, 1645, 1620, 1605 usw. – MS.: $M^+ = 306(M+2)$. $C_{15}H_{12}O_7$ (304,25) Ber. C 59,21 H 3,98% Gef. C 59,39 H 3,95%

Cyclisierung von 4a zu 4b. In eine Lösung von 60 mg **4a** in 50 ml absolutem Dioxan wurde bei Zimmertemperatur kurz trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Danach blieb die Lösung bei 20° einen Tag stehen. Nach dem Eindampfen der Lösung blieb ein gelber Rückstand, der nach DC. (zitronensäureimprägnierte Kieselgelschicht, Elutionsmittel Chloroform) aus raschwanderndem **4a** und einer langsamwandernden zweiten Verbindung bestand. Zur Abtrennung dieser letzteren wurde an säuregewaschenem Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Das in der langsamwandernden, gelben Bande eluierte Material (30 mg) kristallisierte aus Äther in gelben Prismen vom Smp. 182–184°. Es zeigte die charakteristische IR.-Bande bei 1740 cm^{-1} (Fünfringketogruppe) und erwies sich in allen untersuchten Dünnschichtsystemen als identisch mit **4b**.

Chinoxalinderivat von 4a. Ätherische Lösungen von 0,15 g **4a** und 0,108 g o-Phenylendiamin wurden vermischt und stehengelassen. Nach einiger Zeit schied sich das Chinoxalin-Derivat von **4a** in hellgelben Kristallen ab. Die abfiltrierten Kristalle wurden mit Äther gewaschen und zur Analyse bei $120^\circ/10^{-4}$ Torr sublimiert: Gelbe Kristalle vom Smp. 265°, die in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schlecht löslich sind und beim Erhitzen eine braune Färbung annehmen, die beim Erkalten wieder verschwindet. – $M^+ = 376$ (ber. 376). – UV. (Dimethylformamid): ~ 310 (Schulter), 330 (4,33), ~ 410 (Schulter), 430 (4,39). – IR. (Nujol): 1635 (breit, Schultern bei 1620 und 1605), 1575, 1503, 1460 usw.

$C_{21}H_{16}N_2O_5$ (376,35) Ber. C 67,01 H 4,29 N 7,44% Gef. C 66,55 H 4,25 N 7,29%

2-Äthoxy-5-pyruvyl-6,8-dihydroxy-1,4-naphthochinon (5). Darstellung wie **4a** unter Verwendung von Äthanol statt Methanol. Aus Methanol gelbe Nadeln, die bei 156–166° unter Zersetzung schmelzen. – UV. und IR. wie bei **4a**. – NMR.: s. Tab. 1.

$C_{16}H_{14}O_7$ (318,27) Ber. C 60,38 H 4,43% Gef. C 60,30 H 4,51%

25-O-Desacetyl-rifamycin-S (6). Eine Lösung von 10,0 g Rifamycin-S in 300 ml Dioxan wurde bei 0° mit 200 ml 5proz. Natronlauge versetzt und so lange bei 0° stehengelassen, bis das Gemisch nach DC.-Kontrolle frei von **1** war. Nun wurde mit Zitronensäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Chloroformlösung blieb ein brauner Lack zurück, der aus 90proz. wässrigem Methanol kristallisierte. Nach 3maliger Kristallisation aus Äther wurden 7,6 g 25-O-Desacetyl-rifamycin-S in hellgelben Kristallen vom Smp. 150–151°

erhalten. – $[\alpha]_D = 470 \pm 1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,073$). – UV.: 277(4,42), 328(3,94), 389(3,70). – IR.: 3480, 3400, ~ 2950 , 1740, 1695, 1645, 1624, 1603 usw. – NMR.: s. Tab. 1.

$\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{NO}_{11}$	Ber. C 64,31	H 6,63	O 26,92	N 2,14%
(653,74)	Gef. „ 64,25	„ 6,96	„ 26,53	„ 2,14%

16, 17, 18, 19, 28, 29-Hexahydro-25-O-desacetyl-rifamycin-S (7). 1,4 g 25-O-Desacetyl-rifamycin-S (6) wurden in 70 ml Äthylalkohol unter Verwendung von 140 mg Platinoxid bei 26° hydriert. Nach 95 Min. waren 188 ml Wasserstoff (entsprechend vier Äqu. H_2) aufgenommen. Die Hydrierungslösung wurde nun filtriert, in üblicher Weise mit Kaliumferricyanid oxydiert, mit Zitronensäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Filtrieren der Chloroformlösung durch 20 g Kieselgel zum Entfernen harziger Anteile wurde eingedampft. Der Rückstand, aus Methanol/Wasser kristallisiert, ergab über 1,2 g Hexahydro-desacetyl-rifamycin-S in gelben, nadeligen Prismen vom Smp. $122\text{--}130^\circ$. – $[\alpha]_D = +496 \pm 2^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,518$). – MS.: $M^+ = 659$ (ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{NO}_{11}$: 659). – UV.: 235(4,38), 277(4,30), 305(4,15), 398(3,60). – IR.: 3680, 3460, 3400, ~ 2940 , 1730, 1705 (schwach), 1640, 1610, 1595 usw.

Rifamycin-S-Methanolyseprodukt 8. Eine Lösung von 35 g Rifamycin-S in 350 ml gesättigter, methanolischer Natriumhydroxydlösung wurde nach 30 Min. Stehen bei 20° im Eisbad abgekühlt und unter Zugabe von Eis mit gekühlter, wässriger Zitronensäurelösung angesäuert. Die entstandene braune Suspension wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Trocknen und Eindampfen des Chloroformextrakts erhaltene Rückstand bestand aus zwei Komponenten. Zu deren Trennung wurde an 800 g Kieselgel mit Chloroform/Aceton 9:1 chromatographiert. Dabei waren zwei Banden zu beobachten. Die rascherwandernde Bande bestand aus 25-O-Desacetyl-rifamycin-S. Das Eluat der zweiten Bande wurde gesammelt und eingedampft. Es blieben über 20 g Rifamycin-S-Methanolyseprodukt 8 als amorphes, rostbraunes Material zurück. Die hitzeempfindliche Substanz liess sich nicht zur Analyse trocknen. – UV.: 227(4,44), 272(4,59), 315(4,11), Schultern bei ~ 350 und ~ 400 . – IR.: 3550, 3450, ~ 2970 , 1740, 1710, 1660, 1610 (sehr stark). – NMR.: s. Tab. 1.

Aminonaphthochinonderivat 9. Eine Lösung von 20 g Rifamycin-Methanolyseprodukt 8 in 50 ml Methanol wurde mit 150 ml bei 20° gesättigter, methanolischer Salzsäure versetzt. Der sich rasch rot färbende Lösung wurden nach 1 Min. Chloroform und reichlich Wasser zugesetzt. Beim Durchschütteln färbte sich die Chloroformphase dunkel; aus der Wasserphase kristallisierten 6,5 g 9 in rostroten, glänzenden Blättchen. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit Methanol und Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Kein Smp., Zers. bei etwa 200° . – UV. (0,01 N alkohol. HCl): 225(4,43), 270(4,30), 313(4,03), 347(4,08), ~ 410 (Schulter) (Fig. 1). – IR. (Nujol): breite Bandengruppe (6 Banden) zwischen 3490 und 3250, 1735, 1665, 1620, 1605 usw.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_6$ (289,24) Ber. C 58,13 H 3,83 N 4,84% Gef. C 58,37 H 4,13 N 4,95%

N,O-Diacetyl-aminonaphthochinonderivat 10. Eine Suspension von 10 g Derivat 9 in 300 ml Chloroform wurde mit 1,5 g wasserfreiem Zinkchlorid und 400 ml Acetylchlorid versetzt und 90 Min. unter Rückfluss gekocht und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Aus der mit Natriumsulfat getrockneten Chloroformlösung kristallisierte beim Eindampfen das Diacetat 10, das noch zweimal aus Methanol umkristallisiert wurde. Smp. $225\text{--}226^\circ$. – UV. (0,01 N alkohol. HCl): 212(4,34), 234(4,41), 274(4,39), 328(4,01), 386(3,68) (Fig. 1). – IR.: 3390, 3070 (breit), 1760, 1745, 1715, 1640, 1605 usw. – NMR.: s. Tab. 1.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_8$ (373,31) Ber. C 57,91 H 4,05 N 3,75% Gef. C 57,83 H 3,96 N 3,80%

Mono-O-acetyl-aminonaphthochinonderivat 11. Eine Lösung von 2,9 g Derivat 9 in 60 ml Dimethylformamid wurde mit 1 ml Eisessig und 2,26 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt, 1 Std. kräftig verrührt, über Nacht stehengelassen, vom ausgeschiedenen Harnstoff abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wurde 3mal aus Methanol kristallisiert: Gelbbraune Kristalle vom Smp. $\sim 210^\circ$ (Zersetzung ab 200°). – UV.: 232(4,34), 263(4,22), 306(3,99), 357(3,75). – IR.: 3540, 3430, 1785, 1720 (Schulter), 1705, 1660, 1610, 1585 usw. – NMR.: s. Tab. 1.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_7$ (331,27) Ber. C 58,01 H 3,96 N 4,23% Gef. C 58,13 H 3,94 N 4,30%

2. Oxydation und Reduktion von Rifamycin-S. – Reaktion von 1 mit Monoperphthalsäure: Bildung von 12, 13 und 14. Eine Lösung von 17,0 g Rifamycin-S in 2000 ml Äther wurde

Tabelle 1. NMR.-Spektren: Chemische Verschiebungen (δ) der wichtigsten Protonen bei Rifamycinderivaten (Schema 1)

Nr.	phenol. OH	NH	H(3)	vinyl. H und H-25	OCH ₃	H(14)	CH ₃ COO	H(30)	H(13)	H(31, 32, 33 und 34)	Zusätzliche Signale, Bemerkungen
1	12,4	8,3	7,7	4,8-6,6(<i>m</i> , 5 vinyl.H) 4,57(<i>d</i> × <i>d</i> , <i>J</i> ~ 10 und <i>J</i> ~ 1, H(25))	3,07	2,28	1,99	2,01	1,68	0,99; 0,82; 0,65; 0,26 (je 1 <i>d</i> , <i>J</i> ~ 7, je 3 H)	4 H mit D ₂ O austauschend
2	12,7	8,2	6,7	4,8-6,4(<i>m</i> , 5 vinyl.H) 4,54(<i>d</i> × <i>d</i> , <i>J</i> ~ 11 und <i>J</i> ~ 5, H(25))	-	2,20	2,03	2,03	1,68	0,4-0,9 (<i>m</i> , 12 H)	-
4a	12,6(<i>s</i> , 1H) 11,8(<i>s</i> , 1H)	-	6,14	-	3,42	2,13	-	-	1,73	-	-
5	12,6(<i>s</i> , 1H) 11,9(<i>s</i> , 1H)	-	6,1	-	-	2,12	-	-	1,76	-	3,73 (<i>q</i> , <i>J</i> ~ 7, 2 H, OCH ₂ CH ₃) 1,19 (<i>t</i> , <i>J</i> ~ 7, 3 H, OCH ₂ CH ₃)
6	12,5	8,4	7,75	4,9-6,6 (<i>m</i> , 5 vinyl. H)	3,18	2,25	-	2,0	1,69	1,01; 0,82; 0,59; 0,16 (je 1 <i>d</i> , <i>J</i> ~ 7, je 3 H)	5 H mit D ₂ O austauschend
8*)	12,8	5-7,8	-	(<i>m</i> , ~ 8 H, 5 vinyl.H, NH, H(3) und H(25))	3,72(<i>s</i> , 3 H) 3,14(<i>s</i> , 3 H)	2,2	-	1,9	1,7	0,5-1,2 (<i>m</i> , ~ 12 H)	-
10	12,5	8,4	7,7	-	-	2,26	2,16 2,08	-	1,64	-	-
11	12,0	6,5 (<i>s</i> , 2 H, -NH ₂)	5,76	-	-	2,2	2,47	-	2,06	-	-

*) Gesamtes Spektrum unscharf.

mit einer Lösung von 6,56 g Monoperphthalsäure in 50 ml Äther versetzt und 14 Std. bei 20° stehengelassen. Es hatte sich ein Kristallisat abgeschieden, das abfiltriert und mit wenig Äther gewaschen wurde: Kristallisat I, neben der Mutterlauge I.

Wie das Dünnschichtchromatogramm zeigte, enthielt die Mutterlauge I drei Komponenten. Zur Abtrennung von Harzen wurde sie rasch durch 30 g Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand 5mal aus Äther kristallisiert. So wurde zuletzt 1 g DC.-reines 16,17,18,19-Diepoxyrifamycin-S (**12**) erhalten. Die vereinigten Mutterlaugen dieser Kristallisation wurden eingedampft und der Rückstand an 400 g Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Dabei trennte sich das Material in drei Banden auf: eine rasch wandernde, breite sowie zwei langsamere, schmale Zonen. Das Eluat der rasch wandernden, breiten Zone wurde eingedampft. Der Rückstand, 2mal aus Äther kristallisiert, ergab etwa 1 g reines 16,17-Monoeoxyrifamycin-S (**13**). Die nächstelierte Zone lieferte noch eine geringe Menge an bereits vorher erhaltenem 16,17,18,19-Diepoxyrifamycin-S, während das Material der langsamsten Bande aus Rifamycin-S bestand.

Das oben erwähnte Kristallisat I bestand aus Ausgangsmaterial (Rifamycin-S), 16,17-Monoeoxyrifamycin-S und 18,19-Mono-epoxyrifamycin-S. Zur Gewinnung des letzteren wurde solange aus Methylenchlorid/Äther fraktioniert kristallisiert, bis die schwerstlösliche Komponente DC.-rein war. So wurden 1,8 g 18,19-Monoeoxyrifamycin-S (**14**) erhalten.

16,17,18,19-Diepoxyrifamycin-S (**12**): Zers. 235°. – $M^+ = 727$. – $[\alpha]_D = +182^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,455$). – UV.: 240(4,35), 278(4,30), 400(3,58). – IR.: 3480, 3400, ~2950, 1740, 1710, 1645, 1620, 1605 usw. – NMR. (60 MHz): s. Tab. 2.

$\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{NO}_{14}$	Ber. C 61,06	H 6,23	N 1,93	O 30,78%
(727,78)	Gef. „ 61,08	„ 6,45	„ 1,93	„ 30,31%

16,17-Monoeoxyrifamycin-S (**13**): sechseckige Plättchen aus Äther, Zers. 210–212°. – $[\alpha]_D = +311 \pm 2^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,439$). – UV.: 239(4,37), 277(4,33), 397(3,62). – IR.: 3450, 3350, ~2930, 1735, 1705, 1640, 1610, 1597 usw. – NMR.: s. Tab. 2.

$\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{NO}_{13}$ (711,78)	Ber. C 62,44	H 6,37	N 1,97%	Gef. C 62,51	H 6,34	N 1,91%
---	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

18,19-Monoeoxyrifamycin-S (**14**). Zers. 195°. – $[\alpha]_D = +315 \pm 1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,088$). – UV.: 240(4,35), 277(4,35), 397(3,67). – IR.: 3480, 3400, ~2950, 1743, 1708, 1645, 1625, 1604 usw. – NMR. (60 MHz); s. Tab. 2.

$\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{NO}_{13}$ (711,78)	Ber. C 62,44	H 6,37	N 1,97%	Gef. C 62,58	H 6,35	N 1,83%
---	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Rifamycinol (**15**). Eine Lösung von 7,0 g Rifamycin-SV in 200 ml Methanol wurde unter Rühren bei 20° portionenweise mit 3,8 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 10 Min. Stehen wurde das Gemisch mit 400 ml einer wässrigen Lösung von 140 g Kaliumferricyanid vermischt, mit Zitronensäurelösung angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Chloroformlösung blieb ein gelber Lack zurück, der aus wässrigem Methanol in der Wärme kristallisierte. Zweimalige Kristallisation aus 60proz. wässrigem Methanol lieferte 5,2 g Rifamycinol in orangefelben Kristallen vom Smp. 165° (Zers.). – $[\alpha]_D = +870^\circ \pm 1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,894$). – UV.: 230(4,54), 270(4,27), 327(4,09), 423(3,73) (Fig. 1). – IR.: 3740, 3500, 3400, ~2970, keine Absorption im Bereich von 1740, 1715, 1675, 1638, 1615 usw. – NMR.: s. Tab. 2.

16,17,18,19-Tetrahydrorifamycinol-S (**16**). 0,7 g Tetrahydrorifamycin-SV [9] wurden in 20 ml Methanol gelöst und in der bei **15** beschriebenen Weise mit 0,38 g Natriumborhydrid reduziert. Nach 10 Min. Stehen wurde das Gemisch mit 40 ml einer wässrigen Lösung von 14 g Kaliumferricyanid vermischt, mit Zitronensäurelösung angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Einengen wurde die Chloroformlösung durch 50 g Kieselgel filtriert, das polare, rotbraune Anteile festhielt. Das hellgelbe Filtrat hinterliess nach dem Eindampfen einen Schaum, der aus Äther kristallisierte. Durch 2malige weitere Kristallisationen aus 80proz. wässrigem Methanol erhielt man 400 mg reines **16** in gelben Kristallen vom Smp. 180° (Zers.). – $[\alpha]_D = +660 \pm 2^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,528$). – $M^+ = 701$ (ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{NO}_{13}$: 701). – UV.: 237(4,41), 270(4,06), 326(4,09), 424(3,63). – IR.: 3690, 3480, 3390, ~2950, 1715, 1670, 1633, 1610 usw.

25-O-Desacetyl-rifamycinol-S (**17**). Gleiche Arbeitsweise wie bei der Reduktion von Rifamycin-SV lieferte bei Verwendung von **6** anstelle von **1** das gelbe Desacetyl-rifamycinol-S. Aus Aceton/

Äther Kristalle vom Smp. 132°. – UV.: 229(4,54), 269(4,35), 327(4,17), 410(3,72). – IR.: 3500, 3390, ~2940, 1690, 1647, 1610 usw. Keine Absorption bei 1710 (Acetat) oder 1745 (11-CO).

Rifarubin-A (18) und B (19). Eine Lösung von 7 g Rifamycin-SV in 400 ml Methanol wurde unter gutem Rühren bei 20° portionenweise mit 3,8 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 10 Min. Stehen wurde mit konz., wässriger Zitronensäurelösung angesäuert und 16 Std. bei 20° stehen gelassen. Dann wurde mit konzentrierter Kochsalzlösung versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen wurde die Chloroformlösung durch 700 g Kieselgel filtriert, das dunkelgefärbtes, polares Material festhielt. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert (1,9 g). Die Kristalle bestanden aus zwei roten Substanzen, die durch Kristallisation aus Äther nicht zu trennen waren. Kristallisationsversuche aus Methanol- oder Äthanol-haltigen Lösungsmitteln führten zu chemischen Veränderungen des Materials.

Das Kristallinat wurde daher an 500 g Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Dabei waren zwei rote Zonen zu beobachten.

Das Eluat der rascher wandernden Zone hinterliess nach dem Eindampfen einen Lack, aus dem sich nach Lösen in Äther das **Rifarubin-A (18)** in roten Kristallen vom Smp. 180–182° (Umwandlungs-Smp. 128°) abschied. – MS.: $M^+ = 649$ (Ber. für $C_{36}H_{43}NO_{10}$: 649). – UV.: 247(4,46), 275(4,47), 318(4,16), 510(3,86) (Fig. 1). – IR.: 3680, 3510, 3400, ~2950, 1730, 1685, 1634, 1610 usw. – NMR.: s. Tab. 2.

Die langsamer eluierte rote Bande bestand aus reinem **Rifarubin-B (19)**, das nicht kristallisiert werden konnte. – UV.: 245(4,41), 271(4,41), 320(4,11), 510(3,78). – NMR.: bis auf geringfügige Unterschiede in den chemischen Verschiebungen nahezu identisch mit dem Spektrum von Rifarubin-A.

Rifarubin-A-dimethylacetal (20) entstand bei mehrstündigem Stehenlassen von **18** in Methanol mit einer Spur *p*-Toluolsulfonsäure. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand 2mal aus Methanol umkristallisiert. **20** bildete braunrote, glänzende Blättchen vom Smp. 122–124°. – UV.: 209(4,46), 244(4,46), 270(4,47), 315(4,16), 510(3,79). – IR.: 3740, 3520, 3410, ~2970, 1745 (Schulter), 1735, 1690, 1640, 1610 usw. – NMR. (CCl_4): s. Tab. 2.

Dihydorrifarubin-A (21). **18** wurde in methanolischer Lösung mit 5 Äqu. Natriumborhydrid versetzt. Nach 5 Min. wurde das Gemisch mit Wasser versetzt, mit Zitronensäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde in üblicher Weise mit Kaliumferricyanidlösung oxydiert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Äther in roten Nadeln vom Smp. 150–151°. – UV.: 246(4,47), 274(4,48), 317(4,17), 510(3,89). – NMR.: s. Tab. 2.

11,12,16,17,18,19-Hexahydorrifarubin-S (22). 0,232 g **18** wurden bei 24° in 50 ml Äthanol mit 100 mg Pd/C aushydriert. Nach 4 Std. waren 36 ml Wasserstoff (4 Äqu. H_2) aufgenommen und die Hydrierung beendet. Die gelbgefärbte Lösung wurde filtriert, in üblicher Weise mit Kaliumferricyanidlösung oxydiert, danach mit Kochsalzlösung versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Chloroformlösung hinterblieb ein gelber, amorpher Rückstand, der neben der Hauptmenge Hexahydorrifarubin noch zwei gelbgefärbte Nebenprodukte (etwa 20%) enthielt. Dieses Gemisch wurde an 30 g Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Nach einer vorauslaufenden gelben Zone wurde die Hauptmenge als starke, gelbe Bande eluiert. Nach dem Eindampfen der Eluate dieser starken Bande blieben 160 mg **22** als Schaum zurück. – MS.: $M^+ = 655$ (Ber. für $C_{38}H_{49}NO_{10}$: 655). – UV.: 234(4,48), 271(4,08), 326(4,13), 425(3,65) (Fig. 1). – IR.: 3540, 3400, ~2970, 1730, 1650, 1635, 1605 usw. – NMR.: s. Tab. 2.

Rifarubin-Chromophor 23. Eine Lösung von 2 g **18** in 50 ml Methanol wurde mit 25 ml gesättigter, methanolischer Natronlauge versetzt und 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde mit Zitronensäure angesäuert, mit Chloroform extrahiert und der Chloroformextrakt an 200 g Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform/Methanol 9:1 wurde **23** rasch in einer dunkelroten Bande eluiert, während eine gelbbraun gefärbte Zone verharzten Materials zurückblieb. **23** kristallisierte beim Eindampfen seiner Chloroformlösung in langen, dunkelroten Nadeln, die bei 180°/0,005 Torr sublimiert wurden. Smp. im zugeschmolzenen Rohr ~275° (Zers.). – UV.: 220(4,39), 262(4,42), 325(4,08), 490(3,81). – IR. (Nujol): 3480, 3350, 3300, 3240, 1665, 1630, 1615, 1605 usw. – NMR. ($CDCl_3 + (CD_3)_2SO$): s. Tab. 2.

$C_{14}H_{11}NO_4$ (257,24). Ber. C 65,36 H 4,31 N 5,45% Gef. C 65,57 H 4,32 N 5,45%

Tabelle 2. NMR-Spektren: Chemische Verschiebungen (δ) der wichtigsten Protonen bei Rifamycinderivaten (Schema 2)

Nr.	phenol. OH	NH	H(3)	vinyl.H	H(25)	OCH ₃	H(14)	CH ₃ COO	H(30)	H(13)	H(31, 32, 33, 34)	Zusätzliche Signale, Bemerkungen
12	12,7	9,3	7,8	4,6-6,6(2H)	4,4	3,15	2,34	1,98	1,69 oder 1,64	1,64 oder 1,69	0,2-1,0	*)
13	12,5	9,1	7,7	4,8-6,4(4H)	4,5	3,08	2,28	1,97	1,65(6H)	0,1-1,1		**) 60 MHz-Spektrum. 5,72
14	12,6	8,5	7,8	4,8-6,5(3H)	4,75	3,15	2,34	2,0	2,08 (s mit Feinaufsp. $J_{30,17} \sim 2$)	1,71 0,1-1,1		(H(17), d, $J_{17,18} \sim 5$, mit Feinaufspaltung $J_{17,30} \sim 2$).
15	12,5	8,5	7,7	4,8-6,5	4,8-5,1	3,04	2,17	2,03(6H)	1,89	0,1-0,9		5,35 (H(11) + OH(11), s, 2H). Ausser NH noch 4 mit D ₂ O austauschbare OH bei 12,5, 5,35, 4,06 (d, 1H, $J \sim 5$) und 3,72
18	12,0	8,5	7,6	5,9-7,2(4H)	4,7	-	2,08	2,05	2,25 oder 2,4	2,4 oder 2,25	0,7-1,1	7,0(H(11)) 9,7(CHO, t, $J \sim 2$)
19	12,0	8,5	7,6	5,9-7,1(4H)	4,8	-	2,08	2,04	2,28 oder 2,4	2,4 oder 2,28	0,7-1,1	7,1(H(11)) 9,8(CHO, t, $J \sim 2$)
20	11,9	8,5	7,6	5,9-7,1(4H)	4,58	3,2(6H)	2,08	1,97	2,24 oder 2,4	2,4 oder 2,24	0,7-1,1	7,1(H(11))
21	12,1	8,6	7,7	5,9-7,1(4H)	4,64	-	2,08	2,05	2,29 oder 2,4	2,4 oder 2,29	0,7-1,2	7,1(H(11))
22	12,6	8,4	7,6	-	4,66	-	2,08	2,05	1,22	1,47	0,6-1,1	9,7(CHO, t, $J \sim 2$) AB bei 3,03 und 3,60 ($J \sim 19$) A-Teil mit $J \sim 7$, B-Teil mit $J \sim 9$ aufgespalten
23	12,3	5,8-6,1 (2H)	5,9	-	-	-	2,38	-	-	2,45 (d, $J \sim 2$)	-	7,2(H(11), d, $J \sim 2$)

*) 60 MHz-Spektrum. Nur 2 vinyl. H bei 6,34 (H(29), d, $J \sim 13$) und 4,90 (Zentrum des $d \times d$ von H(28) mit $J_{28,29} \sim 13$ und $J_{28,27} \sim 10$).**) H(18) und H(19) bilden AB, Zentrum bei 5,68, H(18) bei 5,41 (d mit $J_{18,19} \sim 8$, verdoppelt durch $J_{18,17} \sim 2,5$). Analog B-Teil: H(19) bei 5,94 (d, verdoppelt durch $J_{19,20} \sim 3$). Jedes der 8 Signale des A- und B-Teils ist noch mit $J \sim 1$ aufgespalten.

3. Acylderivate, Acetonide und Ketone von Rifamycin-S. – *8-O-Acetyl-rifamycin-S* (24). Eine Lösung von 1 g Rifamycin-S in 20 ml abs. Pyridin wurde mit 20 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 30 Min. Stehen bei 20° wurde das Gemisch mit Wasser zersetzt, mit Chloroform aufgenommen, die Chloroformphase wiederholt mit wässriger Zitronensäurelösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther/Cyclohexan und anschliessend 3mal aus Äther kristallisiert, was über 0,6 g **24** in hellgelben, lichtempfindlichen Kristallen vom Smp. 149–150° ergab. – UV.: 223(4,50), 259(4,40), 297(4,23). – IR.: 3500, 3390, ~2950, 1777, 1745, 1710, 1670, 1635, 1590 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$C_{39}H_{47}NO_{13}$ (737,80) Ber. C 63,49 H 6,42 N 1,90% Gef. C 63,47 H 6,57 N 2,09%

Eine Lösung von 0,050 g **24** in 3 ml Dioxan wurde mit 2 ml einproz., wässriger Na_2CO_3 -Lösung versetzt, wobei sofort eine tiefrote Färbung auftrat. Nach 1 Min. wurde das Gemisch mit Zitronensäurelösung angesäuert, mit Kochsalzlösung versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Trocknen und Eindampfen der Chloroformlösung verbleibende Rückstand kristallisierte aus Äthanol und ergab dabei über 0,03 g Rifamycin-S, das durch DC. und IR.-Spektrum in Methylenchlorid identifiziert wurde.

8,21(oder 23)-O,O-Diacetyl-rifamycin-S (25) und *8,21,23-O,O,O-Triacetyl-rifamycin-S* (26). Eine Lösung von 0,70 g **1** in 5 ml abs. Pyridin wurde mit 1 g Essigsäureanhydrid versetzt und bei 20° im Dunkeln 12 Tage lang stehengelassen. Dann wurde das Gemisch in Wasser gegossen, wobei sich rohes **26** in kristallinisch werdenden Flocken abschied. Das ausgefallene Material wurde abfiltriert, ausgiebig mit Wasser gewaschen und in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wurde mit Zitronensäurelösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Äther und lieferte nach wiederholter Kristallisation aus Äther und Aceton/Äther schliesslich 0,5 g *8,21,23-O,O,O-Triacetyl-rifamycin-S* (26) in lichtempfindlichen, hellgelben Kristallen vom Smp. 120–125° (Umw.) und 155–160°. – $[\alpha]_D = +307 \pm 1^\circ$ (Chloroform, $c = 0,966$). – $M^+ = 821$. – UV.: 225(4,44), 258(4,34), 303(4,15). – IR.: Keine Absorption über 3400, 3400, ~2950, 1780, 1740 (stark), 1674, 1594, usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$C_{43}H_{51}NO_{15}$ (821,87) Ber. C 62,84 H 6,25 N 1,70% Gef. C 62,52 H 6,43 N 1,65%

Die bei der Herstellung von **26** angefallene Mutterlauge wurde an der 500fachen Menge Kieselgel mit Äther chromatographiert, wobei zwei gelbe Banden auftraten. Das in der rascher wandernden Bande enthaltene Material wurde gesammelt und aus Aceton/Äther kristallisiert. Man erhielt so *8,21(oder 23)-O,O-Diacetyl-rifamycin-S* (25) in lichtempfindlichen Kristallen vom Smp. 231° (Zers., Umwandlungs-Smp. 130°). – UV.: 224(4,49), 257(4,37), 300(4,20). – IR.: 3700, 3540, 3400, ~2970, 1780, 1745, 1730, ~1710 (Schulter), 1674, 1638, 1595 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$C_{41}H_{49}NO_{14}$ (779,84) Ber. C 63,15 H 6,33 N 1,80% Gef. C 63,21 H 6,24 N 2,06%

21(oder 23)-O-Acetyl-rifamycin-S (27). Eine Lösung von 1,5 g *8,21(oder 23)-O,O-Diacetyl-rifamycin-S* (25) in 30 ml Dioxan wurde bei 20° mit 30 ml einproz. wässriger Na_2CO_3 -Lösung versetzt. Nach einigen Minuten Stehen wurde angesäuert (Zitronensäure), mit Wasser verdünnt und das ausgefallene Produkt mit Äther aufgenommen. Das *21(oder 23)-O-Acetyl-rifamycin-S* (27) kristallisierte aus Methanol/Äther in gelben Prismen, die sich oberhalb 160° zersetzten. – UV.: 227(4,55), 276(4,40), 390(3,70). – IR.: 3680, 3570, 3440, ~2980, 1745 (Schulter), 1735, ~1710 (Schulter), ~1660 (Schulter), 1650, 1630, 1605 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$C_{39}H_{47}NO_{13}$ (737,80) Ber. C 63,49 H 6,42 N 1,90% Gef. C 63,58 H 6,53 N 2,13%

21,23-O,O-Diacetyl-rifamycin-S (28). Eine Lösung von 1,5 g **26** in 30 ml Dioxan wurde bei 20° mit 30 ml einproz. wässriger Natriumcarbonatlösung versetzt. Nach 5 Min. Stehen wurde das Gemisch mit Zitronensäurelösung angesäuert, mit Wasser verdünnt und mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Nach dem Waschen, Trocknen und Eindampfen der Ätherphase blieb ein Rückstand, der zur Entfernung geringer Mengen harziger Bestandteile in Chloroformlösung durch 10 g Kieselgel filtriert wurde. Nach Eindampfen des Filtrats wurde der kristalline Rückstand 3mal aus Äther umkristallisiert: 1,2 g *21,23-O,O-Diacetyl-rifamycin-S* (28) in gelben Prismen, die sich ab 200° dunkel färbten und bei 218° unter Zersetzung schmolzen. – $[\alpha]_D = +354 \pm 2^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0,791$). – UV.: 225(4,55), 275(4,41), 390(3,68). – IR.: 3400, ~2950, 1735, 1700, 1640, 1620, 1600 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$C_{41}H_{49}NO_{14}$ (779,84) Ber. C 63,15 H 6,33 N 1,80% Gef. C 63,07 H 6,53 N 1,89%

21-O-Formylrifamycin-S (29). – a) Eine Lösung von 7 g **1** in 3 ml Dimethylformamid-dimethylacetal wurde 24 Std. bei 20° stehengelassen. Danach wurden Wasser und Chloroform zugesetzt, die Chloroformphase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der gelbe Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Methanol. Zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton/Äther ergab 0,62 g 21-O-Formylrifamycin-S (**29**) in gelben Prismen ohne Smp. bis 320°. – $[\alpha]_D = +476 \pm 2^\circ$ (Chloroform, $c = 0,607$). – UV.: 228(4,48), 277(4,34), 390(3,62). – IR.: 3550, 3440, $\sim$ 2970, 1745, 1720, 1645, 1625, 1605 usw. – NMR.: s. Tab. 3. Doppelresonanzexperimente: Einstrahlung auf H(27) lässt Signale von H(28) erkennen ($J(28, 29) \sim 14$ Hz). Ein m bei 1,20–1,55 (1H) stammt von H(26) aufgrund der Entkoppelung mit H(27) und H(25). Ein m von 2,30–2,65 (1H) stammt von H(20): Einstrahlung auf H(20) entkoppelt vinylnisches m (H(19), etwa 5,8) sowie H(21) ($J(20, 21) \sim 10$ Hz, $J(21, 22) \sim 1$ Hz).

$C_{38}H_{45}NO_{13}$ (723,77) Ber. C 63,06 H 6,27 N 1,94% Gef. C 63,26 H 6,36 N 1,86%

b) Eine Lösung von 0,7 g **1** in 10 ml Orthoameisensäure-äthylester wurde mit 3 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach kurzer Zeit erstarrte das Gemisch kristallin. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit Äther gewaschen und an 250 g Kieselgel mit Methylenchlorid als Elutionsmittel chromatographiert. Von den dabei entwickelten beiden gelben Zonen wurden die Eluate der rascher wandernden Hauptmenge gesammelt, eingedampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert. Die Kristallisation ergab 0,5 g 21-O-Formylrifamycin-S (**29**). Das Material war nach DC UV., IR., NMR.-Spektrum sowie Elementaranalyse identisch mit **29** aus **1** und Dimethylformamid-methylacetal.

8-O-Acetyl-25-O-desacetyl-rifamycin-S (30). Eine Lösung von 20,0 g **6** in 20 ml abs. Pyridin wurde mit 40 ml Essigsäureanhydrid versetzt und nach 15 Min. Stehen bei 20° in 1 l Wasser gegossen. Das Ganze wurde mit Äther/Chloroform 4:1 extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit 3mal 500 ml 0,5N Salzsäure, mit Wasser und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der rasch kristallinisch werdende Rückstand wurde wiederholt aus Äther umkristallisiert. Man erhielt über 19 g 8-O-Acetyl-25-O-desacetyl-rifamycin-S (**30**) in zitronengelben, lichtempfindlichen Kristallen vom Smp. 159–160°. – UV.: 223(4,48), 258(4,41), 297(4,24). – IR.: 3490, 3400, $\sim$ 2950, 1775, 1745, 1670, 1590 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$C_{37}H_{45}NO_{12}$ (695,76) Ber. C 63,87 H 6,52 N 2,01% Gef. C 63,64 H 6,55 N 2,13%

25-O-Desacetyl-21-O-pivaloyl-rifamycin-S (31). Eine Lösung von 35 g **6** in 35 ml abs. Pyridin wurde mit 70 g Pivalinsäurechlorid versetzt. Es entstand ein gelbgefärbter Brei, der nach 17 Std. Stehen bei 20° mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt wurde. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung wurde der Rückstand in einem Gemisch von 1000 ml Dioxan und 600 ml einproz. Na_2CO_3 -Lösung aufgenommen und 1 Std. bei 20° stehengelassen. Anschliessend wurde mit Zitronensäure angesäuert, mit Chloroform/Äther ausgeschüttelt, die organische Phase gewaschen (mit Wasser, Hydrogencarbonat- und Zitronensäurelösung), getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Äther/Cyclohexan 15 g kristallines, rohes **31**. Die Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand an 1000 g Kieselgel chromatographiert. Das Eluat der mittleren von drei gelbgefärbten Zonen wurde eingedampft und der Eindampfrückstand zusammen mit den 15 g Rohkristallinat nochmals aus 40 ml Methanol kristallisiert. Es ergaben sich 22 g 25-O-Desacetyl-21-O-pivaloyl-rifamycin-S (**31**) in achteckigen, gelben Kristallen, die sich bei 205° dunkel färbten und bei 216° unter Zersetzung schmolzen. – $[\alpha]_D = +469 \pm 2^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0,571$). – $M^+ = 737$. – UV.: 275(4,44), 333(3,92), 390(3,72). – IR.: 3600, 3520 (Schulter), 3400, $\sim$ 2950, 1740, 1708, 1660, 1640, 1620, 1605 usw. – NMR.: s. Tab. 3. Doppelresonanz: wie Entkoppelung mit H(19) (gelegen in m bei $\sim 6,15$) zeigt, liegt der dem H(20) zugehörige Signalebereich um 2,15. Einstrahlung auf H(20) hebt für H(21) die kleine Kopplung (mit $J \sim 4$ Hz) auf, so dass H(21) als scharfes d ($J \sim 10$ Hz) erscheint.

$C_{40}H_{51}NO_{12}$ (737,84) Ber. C 65,11 H 6,97 N 1,90% Gef. C 65,29 H 7,17 N 1,92%

25-O-Desacetyl-21-O-acetyl-rifamycin-S (32). Eine Lösung von 10 g Rifamycin-S in 50 ml 2-Methylpiperidin wurde solange auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, bis das anfangs violette-rote Gemisch gelbbraun geworden war. Nun wurde mit Chloroform aufgenommen, das 2-Methylpiperidin durch Ausschütteln mit wässriger Zitronensäurelösung entfernt und das in der Chloroformphase verbliebene Material in üblicher Weise mit Kaliumferricyanid oxydiert. Der nach dem Trocknen und Eindampfen der Chloroformlösung erhaltene braune Rückstand wurde an 500 g

Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Zunächst wurde gelbgefärbtes Material (hauptsächlich Rifamycin-S) eluiert. Anschliessend war eine violette Bande zu beobachten und knapp danach eine gelbe Bande. Das dieser gelben Bande entsprechende Material wurde gesammelt und aus Aceton/Äther kristallisiert (200 mg). Das aus Äther 2mal umkristallisierte **32** bildete gelbe, schuppige Kristalle vom Smp. 204° (Zers.). – $[\alpha]_D = +519^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,694$, CHCl_3). – UV.: 223(4,61), 275(4,47), 307(4,27), 392(3,73), 530(3,30). – IR.: 3500, 3400, $\sim$ 2975, 1735, 1705, 1655, 1620, 1605 usw. – NMR.: grosse Ähnlichkeit mit dem Spektrum von **1** (s. Tab. 3).

$\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{NO}_{12}$ (695,76) Ber. C 63,87 H 6,52 N 2,01% Gef. C 64,17 H 6,57 N 2,05%

Rifamycin-S-21,23-acetonid (33). – a) Darstellung mit Aceton: 12 g **1** wurden zusammen mit 1,5 g wasserfreiem Kupfersulfat in 250 ml abs. Aceton 24 Std. bei 20° verrührt. Danach wurde das Kupfersulfat abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand an 500 g Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Neben einer stationären, braunen Kopfzone waren zwei mobile, gelbe Zonen zu beobachten. Das in der rascher wandernden Zone eluierte Material kristallisierte aus Methanol in nadelartigen Prismen vom Smp. 205° (Zersetzung). – $[\alpha]_D = +505 \pm 2^\circ$ (Chloroform, $c = 0,409$). – UV.: 228(4,59), 274(4,41), 305(4,28), 395(3,83). – IR.: 3400, 3000, $\sim$ 2970, 1745, 1710, 1660, 1645, 1620, 1605 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{NO}_{12}$ (735,93) Ber. C 65,29 H 6,71 N 1,90% Gef. C 65,44 H 6,67 N 1,91%

b) Darstellung mit Acetondimethylketal: Eine Lösung von 200 g **1** in 2000 ml Aceton und 200 ml Acetondimethylketal wurde unter Rühren bei Zimmertemperatur tropfenweise mit 0,2 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 40 Min. wurden unter starkem Rühren 12 g kristallisiertes Na_2CO_3 zugegeben und das Gemisch nach weiteren 5 Min. filtriert. Der Eindampfrückstand des Filtrats wurde in etwa 1,5 l Äther gelöst, wobei es zu sofortiger Kristallisation kam. Nach Stehen bei -10° wurde filtriert und mit Äther nachgewaschen. Man erhielt 150 g kristallines **33**; neuerliche Kristallisation des Mutterlaugenrückstandes aus kaltem Äther lieferte weitere 30 g.

25-O-Desacetylrifamycin-S-21,23-acetonid (34). Eine Lösung von 5 g **33** in 50 ml Dioxan wurde mit 20 ml 25proz. wässriger Natriumascorbatlösung versetzt. Nach kurzem Stehen wurde das Gemisch mit 50 ml 20proz. Natronlauge versetzt, 5 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann unter Kühlung mit Zitronensäure neutralisiert und mit Wasser versetzt. Das gebildete 25-Desacetylrifamycin-SV-acetonid wurde mit Chloroform extrahiert. Nach üblicher oxydierender Behandlung (Kaliumferriocyanid) des Chloroformextrakts wurde getrocknet und eingedampft; der Rückstand lieferte nach wiederholter Kristallisation aus wässrigem Methanol 25-O-Desacetylrifamycin-S-21,23-acetonid (**34**) in gelben Prismen vom Smp. 203° (Zers.) – UV. 226(4,47), 269(4,27), 315(4,27), 400(3,20), 530(3,26). – NMR.: s. Tab. 3.

$\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}$ (693,79) Ber. C 65,79 H 6,83% Gef. C 65,85 H 6,98%

0,1 g **34** wurden in 5 ml Dioxan gelöst und mit 0,2 ml 20proz. wässriger Schwefelsäure versetzt. Nach 2stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit Kochsalzlösung verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Chloroformextrakts blieb ein Rückstand, der aus Äther über 50 mg 25-O-Desacetylrifamycin-S (**6**) in gelben Kristallen vom Smp. 150–151° ergab.

25-O-Desacetylrifamycin-S-23,25-acetonid (35). – a) Darstellung aus **6**: 10 g **6** wurden zusammen mit 1 g wasserfreiem Kupfersulfat in 250 ml abs. Aceton 48 Std. bei Zimmertemperatur verrührt. Nach dem Abfiltrieren des Kupfersulfats wurde eingedampft und der Rückstand an 500 g Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Die am raschesten wandernde gelbe Bande enthielt die Hauptmenge des Materials; ihr Eluat wurde eingedampft und 3mal aus Äther kristallisiert. **35** bildete derbe, orangegelbe Kristallpyramiden, die sich zwischen 180° und 200° zersetzten, ohne zu schmelzen. – UV.: 270(4,37), 313(4,27), $\sim$ 395 (Schulter), 520(3,30). – IR.: 3540, 3430, $\sim$ 2970, 1745, 1705, 1660, 1645, 1625, 1605 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}$ (693,79) Ber. C 65,79 H 6,83 N 2,02% Gef. C 65,51 H 6,89 N 1,96%

b) Darstellung aus **34**: Eine Lösung von 4,2 g mehrfach aus Äther kristallisiertem **34** in 120 ml Aceton wurde mit 5 ml Acetondimethylketal und 20 mg wasserfreier *p*-Toluolsulfonsäure versetzt, bei 20° 3 Std. stehen gelassen und anschliessend in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformphase wurde mit Natriumhydrogencarbonat- und Zitronensäurelösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand ergab bei der Chromatographie an 500 g Kieselgel mit

Tabelle 3. *NMR-Spektren*: Chemische Verschiebungen (δ) der wichtigsten Protonen bei Rifamycinderivaten (Schema 3 und 4)

Nr.	phenol. OH	NH	H(3)	vinyl. H	H(25)	OCH ₃	H(14)	CH ₃ COO	H(30)	H(13)	H-31, 32, 33, 34	Zusätzliche Signale, Bemerkungen
24	-	8,3	7,7	4,9-6,6(5H)	4,62	3,07	2,3	2,0(s, 6H)	1,72	0,1-1,1($\sim$ 12H)	2,45 (Phenolacetat)	
25	-	8,1	7,8	4,8-6,5(5 vinyl. H sowie H(25) und HCOCOCH ₃)		3,02	2,25	1,97 und 1,99	1,82	1,74	< 1,0	2,41 (Phenolacetat)
26	-	8,2	7,8	4,4-6,4(5 vinyl. H sowie H(21), H(23) u. H(25))		3,0	2,25	1,85 (3 s 1,91 zus. 1,93 9H)	2,0	1,74	< 1,0	2,43 (Phenolacetat); Nur 1H (8,2; NH) austauschbar mit D ₂ O
27	12,7	8,1	7,8	4,8-6,4(5 vinyl. H sowie H(25) und H-COOCCH ₃)		3,02	2,25	1,99 (s, 6H)	1,78	1,78	-0,1-1,1 ($\sim$ 12H)	-
28	12,7	8,1	7,8	4,5-6,4(5 vinyl. H sowie H(21), H(23) und H(25))		3,0	2,26	1,92(s, 6H) 1,82(s, 3H) 2,0		1,72	< 1,0	-
29	12,6	8,1	7,8	4,8-6,4(5 vinyl. H sowie H(21) und H(25))		3,0	2,24	2,0(s, $\sim$ 6H)	1,72	0-1,1 ($\sim$ 12H)	7,7(CHO)	
30	-	8,4	7,7	4,9-6,6(5H)		3,16	2,24	-	1,99	1,70	0-1,2($\sim$ 12H)	2,43 (Phenolacetat)
31	12,6	8,3	7,8	4,9-6,6(5H)		3,09	2,25	-	2,05	1,72	< 1,0	1,14(s, 9H, Pivaloyl) 4,79(H(21), d, J $\sim$ 10, aufgespalten mit J $\sim$ 4)

32	12,6	8,2	7,7	4,98-6,4(5H)	3,12	2,22	1,90	2,00	1,71	< 1,0	
33	12,5	8,1	7,8	4,95-6,3(5H)	2,92	2,28	1,95	2,04	1,73	< 1,0	1,2 u. 0,84 (Acetonid-Methyle, je 1s, je 3H)
34	12,5	8,3	7,8	5,0-6,5(5H)	3,1	2,2	-	2,03	1,72	0,5-1,1 (H(31, 32, 33 u. 34) sowie 2 Acetonid-Methylgruppen, <i>m</i> , ~17H)	
35	> 10 sehr breit	8,3	7,8	4,8-7,2(5H)	3,03	2,26	-	2,1	1,73	< 1,1	1,18 u. 1,21 (Acetonid-Methylgruppen, je 1s, je 3H)
36	12,4	8,4	7,7	4,8-6,5(5H)	3,05	2,29	-	2,0	1,67	< 1,0	1,08 (Propionyl, <i>t</i> , <i>J</i> ~ 7)
37	12,5	8,4	7,8	4,9-6,6(5H) (<i>J</i> ₁ ~ 10, <i>J</i> ₂ ~ 1-2)	4,71 <i>d</i> × <i>d</i> 3,08	2,32	-	2,06	1,72	0,1-1,1	1,18 (Pivaloyl-H, <i>s</i> , 9H)
38	12,4	8,3	7,6	5,0-6,5	4,91	3,03	2,27	1,94	2,05	1,74	< 1,15 Nur 2 Prot. (NH, OH) mit D ₂ O austauschbar
39	12,4	8,1	7,9	5,2-6,3	3,05	2,23	-	2,06	1,78	0,75-1,0	1,04 und 0,67 (Acetonid-Methylgruppen, je 1s, je 3H). Nur 2 Prot. (NH, OH) mit D ₂ O austauschbar
40	12,4	8,2	7,8	4,9-6,3	3,14	2,27	-	2,06	1,78	0,12, 0,75, 1,05 und 1,16	Acetonid-Methylgruppen bei 1,18(s). Nur 2 Prot. (NH, OH) mit D ₂ O austauschbar
41	12,6	8,4	7,8	4,4-6,6	3,11	2,21	-	2,04	1,75	0,7-1,0	Nur 2 Prot. (NH, OH) mit D ₂ O austauschbar

Chloroform zwei Banden. In der rascher eluierten Bande befand sich **35**, das durch mehrmalige Kristallisation aus Äther von spurenweisen Verunreinigungen befreit werden konnte und in einer Menge von 1,8 g erhalten wurde. In der zweiten, langsamer eluierten Bande befand sich Ausgangsmaterial **34**.

25-O-Desacetyl-25-O-propionyl-rifamycin-S (36). Ein Gemisch von 1 g **34**, 50 ml Pyridin und 10 ml Propionsäureanhydrid wurde nach 10 Tage Stehen im Dunkeln bei Zimmertemperatur in eine wässrige Suspension von Natriumcarbonat gegossen (Aufschäumen!) und 20 Min. verrührt. Nun wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, der Chloroformextrakt wiederholt mit wässriger Zitronensäurelösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Dioxan gelöst und mit 30 ml einproz. wässriger Na_2CO_3 -Lösung versetzt, wobei rasch eine tiefrote Färbung auftrat. Nach 15 Min. wurde mit Zitronensäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand des Chloroformextrakts ergab bei der Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform nur eine einzige starke und rasch wandernde gelbe Bande. Ihr Eluat enthielt 25-O-Desacetyl-25-O-propionyl-rifamycin-S-21,23-acetonid, das aus Äther in gelben Prismen vom Smp. 193–94° kristallisierte (350 mg). – NMR.: 1,21 und 0,83 (je 1s, Methylgruppen des Acetonidrests); 1,09 (t, $J \sim 7$, 3H, Methylgruppe des Propionylrests); 0,45, 0,73, 0,81 und 0,89 (je 1d, $J \sim 7$, H(31, 32, 33 und 34). Der Bereich von 0,4 bis 1,21 enthält Signale von ca. 21H.

Eine Lösung von 1 g dieses Materials in 150 ml Dioxan wurde mit 7 ml 20proz. H_2SO_4 versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen. Nach dem Neutralisieren mit NaHCO_3 wurde das Reaktionsprodukt mit Chloroform aufgenommen und an 100 g Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Dabei entwickelten sich drei gelbgefärbte Banden, von denen die mittlere der Hauptmenge entsprach. Ihr Eluat wurde eingedampft (700 mg) und der Rückstand aus 2-Propanol/Cyclohexan kristallisiert. 25-O-Desacetyl-25-O-propionyl-rifamycin-S (**36**) bildete gelbe Prismen vom Smp. 137°. – MS.: $M^+ - 1 = 708$. – UV. (0,01 N alkohol. HCl): 218(4,51), 276(4,46), 335(3,91), 390(3,73). – IR.: 3700, 3480, 3400, ~ 2950 , 1740, 1700, 1640, 1615, 1600 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{NO}_{12}$ (709,76) Ber. C 64,30 H 6,67 N 1,97% Gef. C 64,39 H 6,70 N 2,12%

25-O-Desacetyl-25-O-pivaloyl-rifamycin-S (37). Eine Lösung von 1 g **34** in 50 ml trockenem Pyridin wurde unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 10 ml Pivaloylchlorid versetzt, im Dunkeln bei Zimmertemperatur 7 Tage stehengelassen und anschliessend mit Wasser versetzt. Das gebildete Acylierungsprodukt wurde in Chloroform aufgenommen. Die wiederholt mit Zitronensäurelösung gewaschene Chloroformphase wurde eingedampft, der Eindampfrückstand in einem Gemisch aus 50 ml Dioxan/30 ml einproz. Na_2CO_3 -Lösung gelöst und 1 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Verdünnen mit viel Wasser wurde mit Zitronensäure angesäuert und mit Chloroform aufgenommen, die Chloroformphase mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der gelbbraune Rückstand wurde 1 Std. mit einem Gemisch aus 50 ml Tetrahydrofuran/30 ml 20proz. wässriger Schwefelsäure hydrolysiert, danach wieder in Chloroform aufgenommen und an 100 g Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Neben schwachen gelben Banden wurde aus der dunklen Kopfzone nur eine Hauptmenge als kräftige gelbe Bande eluiert. Ihr Eluat gab nach dem Eindampfen ein Material, das nach 2maliger Kristallisation aus Äther/Hexan 100 mg **37** in gelben Kristallen vom Smp. 135–137° ergab. – UV.: 277(4,30), 400(3,63). – IR.: 3660, 3450, 3380, ~ 2950 , 1740–1700 (breit, mehrere Banden), 1640, 1610, 1600 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{NO}_{12}$ (737,84) Ber. C 65,11 H 6,97 N 1,90% Gef. C 64,93 H 6,80 N 2,01%

21,23-Di-desoxy-rifamycin-S-21,23-diketon (38). 35 g Chromtrioxid/Pyridin-Komplex (Collins-Reagens) [19] wurden in einer Argonatmosphäre unter Rühren in 550 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Nach 5 Min. setzte man eine Lösung von 7,0 g Rifamycin-S (**1**) in 50 ml Methylenchlorid zu und liess 30 Min. reagieren. Dann wurde filtriert, mit Methylenchlorid nachgewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand ergab bei der Chromatographie an 700 g Kieselgel mit Chloroform in der Hauptsache eine starke gelbe, raschwandernde Bande, deren Eluat nach dem Eindampfen 2,8 g Material hinterliess. Dieses Material ergab nach der Kristallisation aus Methanol/Wasser das Diketon **38** in gelben, unscharf zwischen 120 und 128° schmelzenden Kristallen. – UV.: 270(4,38), 312(4,30), 400(3,60), 522(3,41). – IR.: 3650, 3360, ~ 2950 , 1735, 1695, 1655, 1635, 1610, 1595 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{NO}_{12}$ (691,74) Ber. C 64,25 H 5,97 N 2,02% Gef. C 63,95 H 6,27 N 1,88%

25-Desacetoxy-25-keto-rifamycin-S-21,23-acetonid (39). Unter Argonatmosphäre wurden in 500 ml abs. Methylenchlorid 15 g *Collins*-Reagens eingerührt und nach 5 Min. eine Lösung von 7 g **34** in 60 ml Methylenchlorid zugesetzt. Nach 30 Min. wurde durch Watte filtriert, mit Methylenchlorid ausgiebig nachgewaschen und das Filtrat durch Ausschütteln mit Zitronensäurelösung von Pyridin befreit. Danach wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und durch Filtration durch eine geringe Menge Kieselgel unter Nachwaschen mit Äther von braunem, amorphem Material befreit. Das stark eingeengte Filtrat kristallisierte nach dem Versetzen mit Petroläther langsam und lieferte 6 g **39** in gelben Kristallen vom Smp. 188–190°. – UV.: 228(4,58), 270(4,31), 312(4,28), 394(3,55), 523(3,40). – IR.: 3670, 3370, ~2940, 1735, 1710 (Schulter), 1705, 1655, 1640, 1610, 1600 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$C_{38}H_{45}NO_{11}$ (691,78) Ber. C 65,98 H 6,56 N 2,02% Gef. C 65,83 H 6,87 N 1,97%

21-Desoxy-21-keto-25-O-desacetyl-rifamycin-S-23,25-acetonid (40). Analoge Arbeitsweise wie bei der Darstellung von **39** aus **34** beschrieben ergab aus 7 g **35** 6 g der Verbindung **40**, die aus Äther in gelben Prismen vom Smp. 163° (nach geringem Sintern ab 158°) kristallisierte. – UV.: 231(4,56), 275(4,37), ~305 (Schulter), 385(3,62), ~520 (Schulter). – IR.: 3650, 3360, ~2920, 1735, 1705, ~1700 (Schulter), 1655, 1635, 1610, 1595 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$C_{38}H_{45}NO_{11}$ (691,78) Ber. C 65,98 H 6,56 N 2,02% Gef. C 66,01 H 6,78 N 1,97%

25-O-Desacetoxy-25-keto-rifamycin-S (41). Eine Lösung von 4 g **39** in einem Gemisch aus 180 ml Tetrahydrofuran und 110 ml 20proz. Schwefelsäure wurde nach 16 Std. Stehen bei Zimmertemperatur in Chloroform aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und an Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Nach Abtrennung raschwandernder Verunreinigungen wurde **41** in einer starken, gelben Bande eluiert. Der Eindampfrückstand ihres Eluats ergab nach 2maliger Kristallisation aus Essigester/Petroläther 2 g **41** in gelben Kristallen, die unscharf zwischen 115 und 120° schmolzen. – UV. (0,01N alkohol. HCl): 213(4,52), 274(4,43), 331(3,92), 386(3,71). – IR.: 3740, 3400, ~2950, 1740, 1710 (Schulter), 1700, 1660, 1640, 1620, 1600 usw. – NMR.: s. Tab. 3.

$C_{35}H_{41}NO_{11}$ (651,71) Ber. C 64,50 H 6,34 N 2,15% Gef. C 64,74 H 6,48 N 2,02%

Für Aufnahme und Diskussion der Spektren danken wir den Herren Drs. J. Bersier, H. Fuhrer, H. Hürzeler, F. Stuber und R. Zürcher. Herrn Dr. W. Padowetz danken wir für die Mikroanalysen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 7. Mitteilung: R. Scattazzini, J. Gosteli, H. Bickel & R. B. Woodward, *Helv.* 55, 2567 (1972)
- [2] P. Sensi, A. M. Greco & R. Ballotta, *Antibiotics Annual 1959–1960*, 262.
- [3] P. Sensi, N. Maggi, S. Füresz & G. Maffii, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1966, 699.
- [4] G. Hartmann, K. O. Honikel, F. Knüsel & J. Nüesch, *Biochim. biophys. Acta* 145, 843 (1967).
- [5] P. Sensi, R. Ballotta & A. M. Greco, *Il Farmaco*, Ed. sc., 15, 228 (1960).
- [6] P. Sensi, R. Ballotta, A. M. Greco & G. G. Gallo, *Il Farmaco*, Ed. sc., 16, 165 (1961).
- [7] N. Maggi, C. R. Pasqualucci, R. Ballotta & P. Sensi, *Chemotherapia* 11, 285 (1966).
- [8] W. Wehrli & M. Staehelin, *Bacteriological Reviews* 35, 290 (1971).
- [9] W. Oppolzer, V. Prelog & P. Sensi, *Experientia* 20, 336 (1964); M. Brufani, W. Fideli, G. Giacomello & A. Vaciago, *Experientia* 20, 339 (1964); J. Leitich, W. Oppolzer & V. Prelog, *Experientia* 20, 343 (1964).
- [10] H. Bickel, F. Knüsel, W. Kump & L. Neipp, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1966, 352; F. Kradolfer, L. Neipp & W. Sackmann, *ibid.* 1966, 359; H. Keberle, H.-G. Meyer-Brunot & K. Schmid, *ibid.* 1966, 365; F. Kradolfer, 5. Internat. Kongress für Chemotherapie, Wien, 1967, Bd. A V-1/6; F. Knüsel, H. Bickel & W. Kump, *Experientia* 25, 1207 (1969).
- [11] W. Kump & H. Bickel, *Helv.* 56, 2349 (1973).
- [12] N. Maggi, A. Vigevari, G. G. Gallo & C. R. Pasqualucci, *J. med. Chemistry* 11, 936 (1968);
- [13] N. Maggi, S. Füresz & P. Sensi, *J. med. Chemistry* 11, 368 (1968); W. Wehrli & M. Staehelin *Biochim. biophys. Acta* 182, 24 (1969).
- [14] J. C. Collins, W. W. Hess & F. J. Frank, *Tetrahedron Letters* 1968, 3363.
- [15] H. Fuhrer, *Helv.* 56, 2377 (1973).