

41. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

202. Mitteilung¹⁾

Strukturaufklärung von Elaiophylin: Spektroskopische Untersuchungen und Abbau

von Hanspeter Kaiser und Walter Keller-Schierlein

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, CH-8092 Zürich

(11. XII. 80)

Structure Elucidation of Elaiophylin: Spectroscopy and Chemical Degradation

Summary

The structure of the antibiotic elaiophylin (azalomycin B) was elucidated by extended spectroscopic investigations and chemical degradation. Elaiophylin (**26**) is a macrodiolide with a 16membered dilactone ring. The synthesis of 7-acetoxy-6-ethyl-3-octanone (**14**), the acetyl derivative of an important degradation product, is described.

1. Spektren und Abbau von Elaiophylin. - Das Antibioticum Elaiophylin wurde vor über 20 Jahren zuerst von *Arcamone et al.* isoliert [2] und kurz darauf [3] von *Arai* unter dem Namen Azalomycin B erneut beschrieben. *Takahashi et al.* [4] untersuchten diese ungewöhnliche Verbindung mit Hilfe von Spektren und führten eine Reihe von Abbauprobungen durch, die aber nicht zum Vorschlag einer Strukturformel führten. Wir haben kürzlich das Elaiophylin zusammen mit Nigericin und den Niphithricinen A und B aus Kulturen eines Stammes von *Streptomyces violaceoniger*, Stamm Tü-905, erneut isoliert [5]. Die spektroskopischen Daten wurden durch ein 360-MHz-¹H-NMR.-Spektrum mit Spinentkopplungen (*Fig. 1*) und durch ein ¹³C-NMR.-Spektrum (*Tab. 1, Fig. s.* [5]) ergänzt. Schon in unserer früheren Abhandlung [5] konnten wir die von *Takahashi* vorgeschlagene Bruttoformel (C₅₆H₉₂O₁₉) korrigieren in C₅₄H₈₈O₁₈ und gleichzeitig zeigen, dass die Molekel aus zwei identischen Hälften aufgebaut ist. Sie enthält zwei gleichartige glycosidisch gebundene Zuckerreste, zwei cyclische Halbacetale und einen Dilactonring, dessen Estercarbonylgruppen je zu einer Diengruppe konjugiert sind (UV.: λ_{max} 253 nm, log ε 4,83).

¹⁾ 201. Mitt. s. [1].

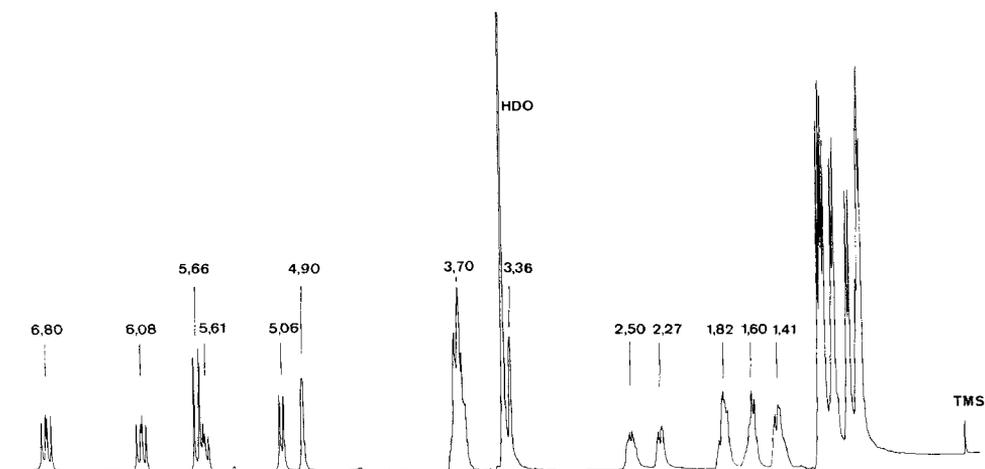


Fig. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (360 MHz) von Elaiophylin in DMSO-d_6

Takahashi et al. [4] erkannten den Zuckerbaustein als 2-Desoxy-L-fucose (= 2,6-didesoxy-L-galactose), die schon unter äusserst milden sauren Bedingungen vom Elaiophylin abgespalten wird. Wir können diesen Befund bestätigen. Die milde Methanolyse gab zunächst ein Gemisch je der beiden anomeren Methylpyranoside und in geringerer Menge der beiden Methylfuranoside. Nach der Acetylierung konnten durch Chromatographie alle vier Methylglycoside rein erhalten werden. Sie sind im exper. Teil näher beschrieben. Während die beiden Methyl-3,4-di-O-acetylpyranoside **1** und **2** aufgrund der $^1\text{H-NMR}$ -Kopplungskonstanten ($J(1,2a)$) leicht zugeordnet werden konnten, war dies bei den Furanosiden **3** und **4** nicht möglich (vgl. [6]). Die Di-O-acetylpyranoside wurden durch Vergleich mit synthetischen Proben [7] eindeutig identifiziert²⁾.

Die 2-Desoxy-L-fucose-Reste müssen α -glycosidisch ans Aglycon gebunden sein: Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Elaiophylins (Fig. 1) kommt für das Proton am Anomeriezentrum nur das Signal bei 4,9 ppm in Frage, das ein stark verbreitertes Singulett (J höchstens 4 Hz) ist; auch im 100-MHz-Spektrum ist das entsprechende Signal lediglich ein breites Singulett; Kopplungskonstanten von 8–11 Hz, die im Falle eines β -Glycosids zu erwarten wären, treten nicht auf.

Ebensowenig wie *Takahashi et al.* [4] konnten wir aus den Methanolyseprodukten ein einheitliches Aglycon isolieren. Dagegen gelang es uns, aus einem Reduktionsprodukt des Elaiophylins ein Derivat des Aglycons zu gewinnen. Die Reduktion des Elaiophylins mit Natriumborhydrid an den Halbacetal-Gruppen ergab zwei Hauptprodukte **5** und **6**, welche durch Chromatographie an Kieselgel voneinander und von Nebenkomponenten getrennt wurden.

Das schwerer eluierbare Produkt **5** zeigt wie schon das Elaiophylin im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (Tab. 1) nur halb so viele Signale wie C-Atome vorhanden sind und ist demnach wieder symmetrisch gebaut. Das für das Halbacetal-C-Atom von Elaiophylin charakteristische Signal bei 99 ppm (*s*) fehlt,

²⁾ Die Vergleichspräparate gehörten der D-Reihe an.

dafür tritt ein zusätzliches Dublett im Bereich der tertiären C-Atome auf (60–80 ppm, s. *Tab. 1*). Es sind demnach beide Halbacetal-Ringe reaktiv geöffnet worden. Interessant ist die Verschiebung des Signals von C(1) der Zuckerreste von 92 ppm beim Elaiophylin nach 98 ppm (*d*) beim Reduktionsprodukt **5**, ein Hinweis darauf, dass die Glycosidbindungen und die Halbacetal-Ringe dem gleichen Bereich der Molekel angehören.

Das leichter eluierbare Reduktionsprodukt **6** zeigt nicht mehr die auffallende Symmetrie von Elaiophylin und **5**. Die Anzahl der ^{13}C -Signale hat sich nahezu verdoppelt. Aufschlussreich ist vor allem der Bereich der Acetal-C-Atome (90–100 ppm), der drei Signale aufweist, nämlich bei 99,2 ppm für noch ein Halbacetal-C-Atom, bei 98,22 ppm für C(1) eines Zuckerrestes im Bereich der reduzierten Halbacetal-Gruppe und bei 93,43 ppm für C(1) des Zuckerrestes im Bereich eines noch vorhandenen Halbacetal-Ringes. Im Reduktionsprodukt **6** ist demnach nur eine der beiden Halbacetal-Gruppen reduziert worden.

Bei der Methanolyse des Reduktionsproduktes **5** entstanden neben den Methyl-2-desoxy-L-fucosiden drei Produkte, die dem Aglyconteil entstammen, von denen aber nur eines (**7**, in 37% Ausbeute) rein abgetrennt und kristallin gewonnen wurde. Die Mikroanalysen entsprechen einer Formel $\text{C}_{42}\text{H}_{72}\text{O}_{17}$ (768). Der höchste Pik im Massenspektrum bei m/z 750 entspricht dem Fragment $(M - \text{H}_2\text{O})^+$, der nächste bei m/z 732 $(M - 2\text{H}_2\text{O})^+$.

 Tabelle 1. ^{13}C -NMR.-Spektren von Elaiophylin und einigen Derivaten^{a)}

| Elaiophylin | Reduktions- produkt 5 | Aglycon 7 des Reduktionsproduktes 5 | Zuordnung (je halbe Molekel) |
|-----------------------|--------------------------|--|---------------------------------|
| 6,90 <i>qa</i> | 4,77 <i>qa</i> | 4,48 <i>qa</i> | 6 bzw. 5 CH_3 -(C) |
| 8,81 <i>qa</i> | 9,02 <i>qa</i> | 8,83 <i>qa</i> | |
| 9,47 <i>qa</i> | 13,13 <i>qa</i> | 12,65 <i>qa</i> | |
| 15,49 <i>qa</i> | 15,17 <i>qa</i> | 14,98 <i>qa</i> | |
| 17,10 <i>qa</i> | 16,78 <i>qa</i> | - - | |
| 19,14 <i>qa</i> | 21,85 <i>qa</i> | 19,61 <i>qa</i> | - |
| 19,14 <i>t</i> | 20,31 <i>t</i> | 22,20 <i>t</i> | C(17) |
| 32,70 <i>t</i> | 33,13 <i>t</i> | - - | C(2'') |
| 36,98 <i>t</i> | 36,43 <i>t</i> | 36,33 <i>t</i> | C(12) |
| 36,31 <i>d</i> | 36,43 <i>d</i> | 36,16 <i>d</i> | 4 CH |
| 41,26 <i>d</i> | 37,94 <i>d</i> | 38,14 <i>d</i> | |
| 42,82 <i>d</i> | 41,25 <i>d</i> | 41,00 <i>d</i> | |
| 48,05 <i>d</i> | 50,84 <i>d</i> | 50,25 <i>d</i> | |
| 65,04 <i>d</i> | 65,79 <i>d</i> | - - | |
| 65,93 <i>d</i> | 67,09 <i>d</i> | 68,86 <i>d</i> | 7 bzw. 8 bzw. 5 CH-O |
| 66,42 <i>d</i> | 68,72 <i>d</i> | - - | |
| 68,56 <i>d</i> | 71,16 <i>d</i> | 73,77 <i>d</i> | |
| 69,53 <i>d</i> | 74,82 <i>d</i> | - - | |
| 70,39 <i>d</i> | 77,06 <i>d</i> | 77,13 <i>d</i> | |
| 75,90 <i>d</i> | 77,66 <i>d</i> | 77,53 <i>d</i> | C(1) des Zuckers |
| - - | 78,02 <i>d</i> | 78,39 <i>d</i> | |
| 92,68 <i>d</i> | 98,42 <i>d</i> | - - | Halbacetal-C |
| 99,19 <i>s</i> | - - | - - | H-C(2) |
| 121,33 <i>d</i> | 121,34 <i>d</i> | 121,05 <i>d</i> | H-C(4) |
| 130,65 <i>d</i> | 131,91 <i>d</i> | 131,87 <i>d</i> | H-C(3) u. H-C(5) |
| 144,86 <i>d</i> (2 C) | 144,67 <i>d</i> | 144,49 <i>d</i> | |
| | 145,41 <i>d</i> | 145,22 <i>d</i> | |
| 167,22 <i>s</i> | 169,65 <i>s</i> | 169,64 <i>s</i> | C=O (Lacton) |

^{a)} Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm gegenüber Tetramethylsilan (=0 ppm). Die Multiplizitäten wurden im 'off-resonance'-Spektrum bestimmt.

Das ^{13}C -NMR.-Spektrum von **7** (Tab. 1) mit 21 Signalen weist wieder darauf hin, dass die Molekel aus zwei gleichen Hälften besteht, die zusammen noch immer den Makrodiolidring enthalten. Das UV.-Spektrum (λ_{max} 254 nm, $\log \epsilon$ 4,91) ist gegenüber dem von Elaiophylin und den beiden Reduktionsprodukten **5** und **6** nicht verändert. Es liegt daher ein zweifach reduziertes Aglycon **7** vor. Das ^{13}C -NMR.-Spektrum zeigt noch alle Signale des Reduktionsproduktes **5** mit Ausnahme derjenigen der Zucker-C-Atome (Tab. 1). Die ^{13}C -NMR.-Signale lassen sich zuordnen zu fünf CH_3 -, zwei CH_2 - und vier CH -Gruppen, zu fünf C-Atomen von sekundären Alkohol- bzw. Estergruppen, vier olefinischen C-Atomen und einer Ester-Carbonylgruppe.

Die Konstitution des Aglycons liess sich mit Hilfe der von uns erweiterten spektroskopischen Daten und unter Zuhilfenahme der schon von *Takahashi et al.* [4] beschriebenen, aber kaum interpretierten Abbauergebnisse weitgehend klären. Die Abbauresultate von *Takahashi et al.* konnten wir in allen wichtigen Punkten bestätigen und teilweise ergänzen. Auf die Deutung des UV.-Spektrums des Aglycons als desjenigen eines doppelungesättigten Esters ist bereits hingewiesen worden. Aus der Symmetrie der Molekel, aber auch aus der hohen Extinktion von **7** ($\log \epsilon$ 4,9) ergibt sich, dass diese Gruppierung doppelt vorhanden ist; und da ausser dieser Estercarbonylgruppe keine weitere Carbonylgruppe vorhanden ist, muss die Carbonylgruppe Bestandteil des Macrodiolidringes sein. Die Doppelbindungen des Elaiophylins wie auch des Reduktionsproduktes **5** lassen sich in Gegenwart von Pd/C leicht hydrieren, wobei das Octahydroelaiophylin (**8**) bzw. ein Dodecahydroelaiophylin (**9**) entstehen. Die beiden Hydrierungsprodukte zeigen keine Absorptionsmaxima im UV.-Spektrum. Die Estercarbonylfrequenz im IR.-Spektrum ist von ca. 1690 (Elaiophylin) nach 1705–1710 cm^{-1} bei den Hydrierungsprodukten verschoben worden.

Die Grösse des Macrodiolidringes ergab sich aus Spinentkopplungsversuchen am Elaiophylin selber (s. Tab. 2).

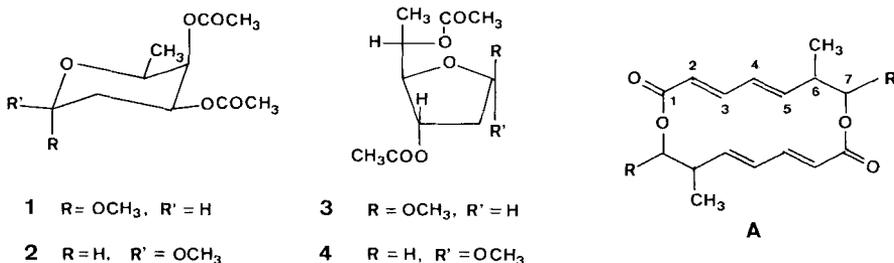
Die Zuordnung der Signale der olefinischen Protonen ergibt sich dabei zwangsläufig gemäss Tabelle 2 (vgl. auch [4]). Die Kopplungskonstanten ($J(2,3)=15$ Hz, $J(4,5)=16$ Hz) zeigen ferner, dass beide Doppelbindungen *trans*-disubstituiert sind. Dem Proton an C(6) muss gemäss den Einstrahlungsversuchen (Tab. 2) das Multiplett bei 2,50 ppm zugeordnet werden. Die Einstrahlung bei

Tabelle 2. ^1H -NMR.-Spektrum (360 MHz) von Elaiophylin. Spinentkopplungsexperimente durch Einstrahlen im Bereich des Macrodiolidringes

| Chemische Verschiebung [ppm] | Multiplizität | Kopplungskonstante [Hz] | Einstrahlen bei | Veränderung des Signals | Zuordnung |
|------------------------------|---------------|---------------------------------|-----------------|--|----------------------------------|
| 5,66 | <i>d</i> | $J(2,3)=15$ | 6,80 | $\rightarrow s$ | H-C(2) |
| 6,80 | $d \times d$ | $J(3,2)=15$ $J(3,4)=11$ | 5,66 6,08 | $\rightarrow d, J=11$ $\rightarrow d, J=15$ | H-C(3) |
| 6,08 | $d \times d$ | $J(4,3)=11$ $J(4,5)=16$ | 6,80 5,61 | $\rightarrow d, J=16$ $\rightarrow d, J=11$ | H-C(4) |
| 5,61 | $d \times d$ | $J(5,4)=16$ $J(5,6)=10$ | 6,08 2,50 | $\rightarrow d, J=10$ $\rightarrow d, J=16$ | H-C(5) |
| 2,50 | <i>m</i> | | 5,06 5,61 | einfacheres <i>m</i> einfacheres <i>m</i> | H-C(6) |
| 1,01 | d (3H) | $J=6$ | 2,50 | $\rightarrow s$ | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6)$ |
| 5,06 | <i>d</i> | $J(7,6)=11$ $J(7,8)$ unter 2 | 2,50 | $\rightarrow s$ | H-C(7) |

2,50 ppm verändert gleichzeitig das Methylsignal bei 1,01 ppm ($\rightarrow s$), das demnach einer Methylgruppe an C(6) zugehört, und ein Dublett bei 5,06 ppm ($\rightarrow s$). Aufgrund der chemischen Verschiebung kann dieses nur dem Proton neben dem Lacton-O-Atom zugehören.

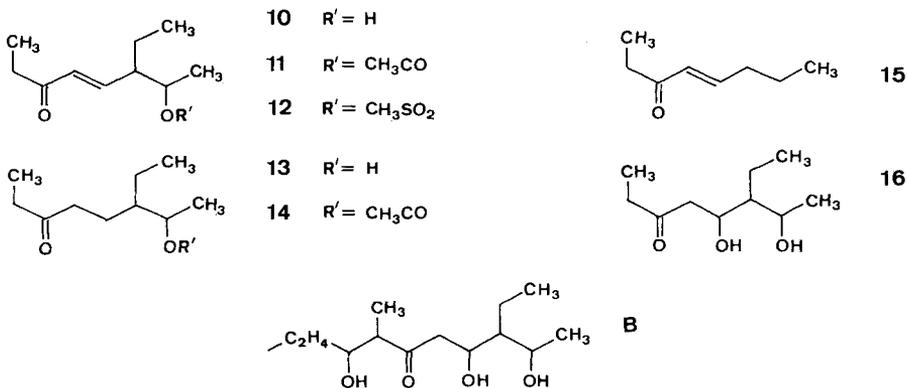
Für den Macrodiolidring wird demnach die Partialstruktur **A** vorgeschlagen. Über die Natur des Restes R gibt weitgehend das Abbauprodukt **10** (6-Äthyl-7-hydroxy-4-octen-3-on) Auskunft, das schon von *Takahashi et al.* [4] beschrieben



wurde. Es bildete sich bei der Behandlung von Elaiophylin mit Lithiumaluminiumhydrid, war aber auch in geringer Menge im Produkt der Reaktion von Elaiophylin mit NaOH-Lösung enthalten, in dem es sich mit 4-Octen-3-on (**15**) und anderen, nicht näher charakterisierten Produkten gas-chromatographisch nachweisen liess. Das Keton **15** lässt sich als Produkt einer vinylogenen Aldolspaltung von **10** erklären.

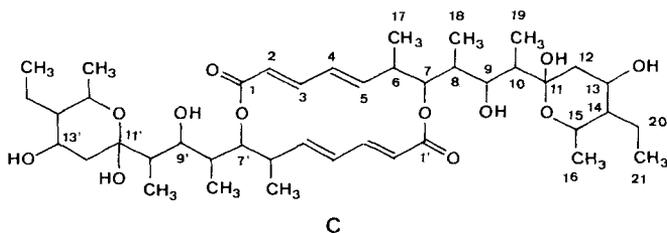
Das aus der Umsetzung mit LiAlH₄ gewonnene reine **10** wurde durch das Acetylderivat **11** und das Mesylderivat **12** näher charakterisiert. Die Hydrierung von **10** führte zum gesättigten Keton **13**, das weitgehend als Anomerengemisch der Cyclohalbacetale vorliegt und dessen Spektren daher nicht leicht interpretierbar sind. Dagegen führte die Hydrierung von **11** zum einheitlichen Acetoxymethylen **14**. Wegen der Wichtigkeit dieser Verbindung für die Strukturaufklärung haben wir ihre Struktur durch eine Synthese bestätigt (s. unten).

Bei der Bildung des Hydroxyketons **10** aus Elaiophylin kommen wohl nicht die reduktiven sondern die basischen Eigenschaften des Lithiumaluminiumhydrids zum Zuge. Warum nicht doch nachträglich die Ketogruppe von **10** zur Alkohol-



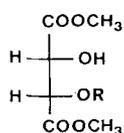
gruppe reduziert wird, kann nur vermutet werden. Wahrscheinlich fällt das Alkoholat von **10** als unlöslicher Niederschlag aus und wird damit dem Angriff durch das Reduktionsmittel entzogen.

Da der Rest R in Partialformel A keine Doppelbindung enthalten kann, muss die Doppelbindung von **10** nachträglich durch eine β -Eliminierung entstanden sein. Als Zwischenprodukt bei der Bildung von **10** dürfen wir demnach das Dihydroxyketon **16** (bzw. ein Glycosid davon) annehmen. Dieses wiederum ist sicher durch eine Aldolspaltung entstanden. Demnach kann für die Reste R in der Partialformel A, unter gleichzeitiger Berücksichtigung der NMR.-Spektren von Elaiophylin, die Partialformel B geschrieben werden. Dass der durch den Abbau nicht erfasste Rest C_2H_4 in B nur eine CH_3CH -Gruppe sein kann, ergibt sich ebenfalls aus den 1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren des Elaiophylins und seiner bereits erwähnten Derivate, die eine zusätzliche sekundär gebundene Methylgruppe verlangen. Da die Ketogruppe $C(11)=O$ des Elaiophylins als cyclisches Halbacetal maskiert ist, ergibt sich für das hypothetische Aglycon die Formel C.

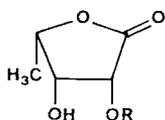


Dass das C(8) eine Methylgruppe (C(18)) trägt, ergibt sich auch aus einem oxydativen Abbau des Antibioticums mit Salpetersäure. *Takahashi et al.* [4] haben sich bei der entsprechenden Reaktion ganz auf den Nachweis flüchtiger Säure konzentriert (Essigsäure und Propionsäure, die beide durch die Konstitution C erklärbar sind). Wir haben unser Augenmerk vorwiegend auf die nicht mit Wasserdampf flüchtigen Produkte gerichtet. Durch präparative Gas-Chromatographie der mit Diazomethan veresterten rohen Säuren und anschliessende Reinigung der Produkte an Kieselgel wurden neben Oxalsäure-dimethylester und Oxiran-1,1-dicarbonsäure-dimethylester (aus Mesoxalsäure und Diazomethan), die für die Strukturermittlung ohne Bedeutung sind, die Verbindungen **17–25** erhalten und durch ihre Spektren identifiziert. Der *meso*-Weinsäure-dimethylester (**17**) und das 5-Desoxy-L-lyxonolacton (**19**) entstammen offensichtlich dem Zuckerteil von Elaiophylin. Vergleichsversuche haben gezeigt, dass *meso*-Weinsäure bei der Behandlung mit Diazomethan neben dem Dimethylester **17** teilweise den Methyläther **18** gibt. Ebenso liess sich das rein isolierte Lacton **19** nachträglich durch längere Behandlung mit Diazomethan in den Methyläther **20** überführen. Die Herkunft der beiden im Abbaugemisch vorhandenen Äther **18** und **20** ist damit experimentell geklärt.

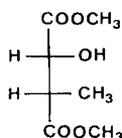
Die diastereomeren 3-Methyläpfelsäure-dimethylester (**21** und **22** oder deren Enantiomere) sowie der 2,4-Dimethyl-3-hydroxyglutarsäure-dimethylester (**23** oder dessen Enantiomeres) müssen dagegen aus dem Aglyconteil stammen. Der Ester **23**,



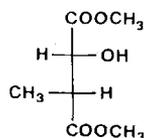
17 R = H

 18 R = CH₃


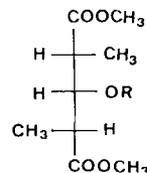
19 R = H

 20 R = CH₃


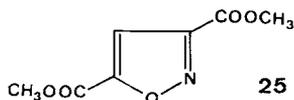
21



22



23 R = H

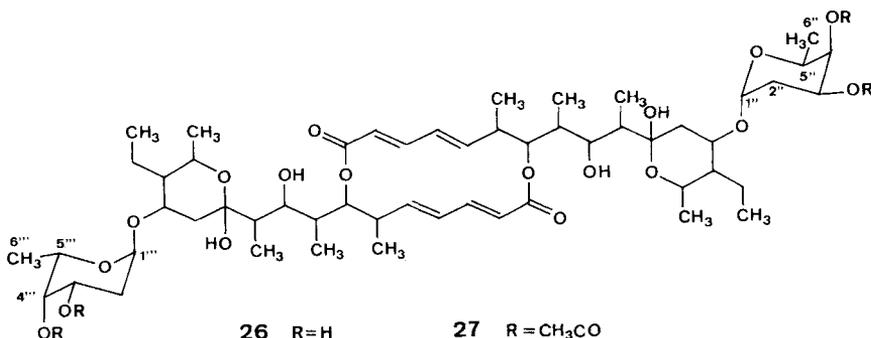
 24 R = CH₃CO


25

der durch sein Acetylderivat **24** identifiziert wurde, beweist, dass an C(8) des Aglycons eine Methylgruppe steht, ungeachtet dessen, ob das Abbauprodukt die Atomgruppen C(5) bis C(9) oder C(7) bis C(11) oder beide darstellt. Ein Vergleichspräparat von **24** wurde nach *Reformatsky* [8] hergestellt. Aus dem synthetischen Diastereomergemisch wurde durch sorgfältige Chromatographie in 6proz. Ausbeute eine Fraktion isoliert, die zu 95% (gemäss Gas-Chromatographie) aus der racemischen Form bestand.

Die Bildung von Isoxazol-3,5-dicarbonsäure bei der Oxydation mit Salpetersäure (bzw. deren Dimethylester **25** nach der Veresterung mit Diazomethan) ist von *Bassi* [9] in unserem Laboratorium im Falle eines andersartigen Diens beobachtet worden. Er konnte zeigen, dass auch die Muconsäure bei der Oxydation mit Salpetersäure die Isoxazol-3,5-dicarbonsäure gibt: Offenbar erfolgt eine 1,3-Addition eines Stickstoffoxids an die Diengruppe und anschliessend eine Oxydation der Seitenketten zu den Carboxylgruppen.

Für die Konstitution des Elaiophylins bleiben somit noch zwei Möglichkeiten offen: Die Zuckerreste haften an der Struktur **C** entweder an C(9) und C(9') oder an C(13) und C(13'). Von diesen geben wir der Konstitution **26** aus folgenden Überlegungen den Vorzug. Trotz der Anwesenheit von sechs sekundären Hydroxylgruppen gibt Elaiophylin unter üblichen Bedingungen nur ein Tetraacetylderivat **27** mit zwei Acetylsignalen zu je 6 H bei 1,95 und 2,12 ppm im ¹H-NMR.-Spektrum. Nach der Methanolyse von **27** unter mildesten Bedingungen



26 R = H

 27 R = CH₃CO

wurden im Reaktionsgemisch durch Dünnschichtchromatographie und Gaschromatographie die beiden anomeren Methyl-3,4-di-*O*-acetyl-2-desoxy-fucopyranoside (**1** und **2**) nachgewiesen. Es wurden demnach nur je die beiden OH-Gruppen der Zuckerreste acetyliert, während zwei sekundäre OH-Gruppen des Aglyconteils frei blieben. Es wäre kaum verständlich, wenn zwei sekundäre Hydroxylgruppen in peripherer Lage an C(13) und C(13') nicht acetylierbar wären. Hingegen können freie Hydroxylgruppen an C(9) und C(9') derart von den benachbarten Ringen und Methylgruppen abgeschirmt werden, dass das Acylierungsreagens unter den angewandten Bedingungen nicht angreifen kann.

Die Konstitutionsformel **26** für Elaiophylin ist in gutem Einklang mit weiteren Spinnetkopplungsversuchen, die in *Tabelle 3* zusammengestellt sind. Die aus den Ergebnissen getroffenen Zuordnungen sind der *Tabelle 3* zu entnehmen.

Das Elaiophylin entspricht in der Ringgrösse dem antibiotisch unwirksamen Macrodiolid Conglobatin [10], das aber völlig andere Seitenketten besitzt. Einige Stoffwechselprodukte von Pilzen, das Vermiculin [11] und das Pyrenophorin [12], besitzen ebenfalls einen symmetrischen 16gliedrigen Dilactonring, während das unsymmetrisch gebaute Colletol und seine Begleiter [13] vierzehn Ringglieder zählen.

2. Synthese von zwei diastereomeren 6-Äthyl-7-hydroxy-3-octanon. - Durch Reduktion von 2-Äthylacessigester mit LiAlH_4 wurde das 2-Äthyl-1,3-butan-

Tabelle 3. $^1\text{H-NMR}$ -Spinnetkopplungsexperimente (360 MHz) durch Einstrahlen im Bereich der Seitenketten und Zuckerreste von Elaiophylin

| Chemische Verschiebung [ppm] | Anzahl H-Atome | Multiplizität | Kopplungskonstante [Hz] | Veränderung durch Einstrahlung bei [ppm] | Zuordnung |
|------------------------------|----------------|---|-------------------------|--|---|
| 4,90 | 1 | br. s | $w_{1/2} = 4$ | 1,41 ($\rightarrow d, J = 4$); 1,82 ($\rightarrow s$) | H-C(1'') |
| 3,70 | 5 | <i>m</i> | | 1,41; 1,82; 2,27 | H-C(9), H-C(13), H-C(15), H-C(3''), H-C(5'') |
| 3,36 | 1 | br. s | | 3,7 ($\rightarrow s$) | H-C(4'') |
| 2,27 | 1 | <i>m</i> | | 3,7 (\rightarrow br. <i>d, J = 13)</i> | H-C(12) |
| 1,82 | 2 | <i>m</i> | | 0,83; 4,90; 3,70 | H _{ax} -C(2''); H-C(8) oder H-C(10) |
| 1,60 | 2 | <i>m</i> | | 0,83; 3,70 | H-C(20); H-C(10) oder H-C(8) |
| 1,41 | 2 | <i>m</i> | | 3,70; 1,82 | H _{eq} -C(2''); H-C(20) |
| 1,10 | 2 | überlagert von H ₃ C-Signalen | | 2,27; 3,70 | H-C(12); H-C(14) |
| 1,12 | 3 | <i>d</i> | $J = 6$ | 3,70 ($\rightarrow s$) | H ₃ C(6'') oder H ₃ C(16) |
| 1,07 | 3 | <i>d</i> | $J = 6$ | 3,70 ($\rightarrow s$) | H ₃ C(16) oder H ₃ C(6'') |
| 1,01 | 3 | <i>d</i> | $J = 6$ | 2,50 ($\rightarrow s$) | H ₃ C(17) |
| 0,90 | 3 | <i>d</i> | $J = 6$ | 1,60 ($\rightarrow s$) | H ₃ C(18) oder H ₃ C(19) |
| 0,83 | 3 | <i>d</i> | $J = 6$ | 1,41 ($\rightarrow d + d$) | |
| 0,83 | 3 | <i>t</i> | $J = 6$ | 1,60 1,82 ($\rightarrow t + s$) | H ₃ C(21) (<i>t</i>); H ₃ C(19) oder H ₃ C(18) (<i>d</i>) |

diol (**28**) zunächst als Diastereomergemisch erhalten. Die Auftrennung gelang über die Benzylidenverbindungen, deren Chromatographie an Kieselgel **29-31** im Verhältnis 20:15:1 ergab. Die Zuordnung erfolgte leicht anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren.

Das (2*RS*,3*SR*)-Isomere **29**, das als zweites eluiert wurde, zeigt für $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(1)$ ein Triplett bei 3,51 ppm mit $J_{\text{gem}} = J(1\text{ax},2\text{ax}) = 11,5$ Hz, woraus die äquatoriale Lage der Äthylgruppe an C(2) folgt. Das Signal von $\text{H}-\text{C}(3)$ bei 3,59 ppm zeigt eine Quadruplett-Aufspaltung mit $J = 6$ und eine Dublett-Aufspaltung mit $J = 10$ Hz, was auch der Methylgruppe die äquatoriale Lage zuweist. Das zuerst eluierte (2*RS*,3*RS*)-Isomere **30** zeigt ausser der geminalen Kopplung zwischen H_{ax} - und H_{eq} -C(1) von 11,5 Hz keine grossen Kopplungskonstanten ($J(1\text{ax},2\text{eq}) = 2,5$ Hz, $J(3,2) = 2,5$ Hz), was auf eine axiale Lage der Äthylgruppe hinweist. Beim in geringer Menge entstandenen und zuletzt eluierten Isomeren **31** finden wir wieder eine diaxiale Anordnung ($J = 12$ Hz; Signal bei 3,73 ppm) von $\text{H}-\text{C}(1)$ und $\text{H}-\text{C}(2)$, dagegen beträgt die Kopplung zwischen $\text{H}-\text{C}(3)$ und $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(2)$ (Signal bei 4,33 ppm für $\text{H}-\text{C}(3)$) nur 5 Hz, woraus sich die axiale Lage der Methylgruppe ergibt. Epimere mit axialer Lage des Phenylrestes haben wir unter den Hauptprodukten der Acetalisierung nicht in Betracht gezogen.

Das aus dem Acetal **29** in Freiheit gesetzte einheitliche Diol **32a** wurde durch Umsetzung mit 1 mol *p*-Toluolsulfonylchlorid ins Monotosylderivat **33a** und dieses auf übliche Weise ins Jodid **34a** übergeführt. Die Umsetzung des entsprechenden Tetrahydropyranyläthers **35a** mit dem Kaliumsalz des 3-Oxovaleriansäure-äthylesters führte in quantitativer Reaktion zu einem Gemisch der vier diastereomeren Ester **36a** (vier Pike im Kapillar-GC., Verhältnis 22:20:30:28). Die Hydrolyse mit Bariumhydroxid und gleichzeitige Decarboxylierung führte zum Gemisch der beiden diastereomeren Tetrahydropyranyläther **37a**, die Abspaltung der Tetrahydropyranylgruppe mit Schwefelsäure zum Hydroxyketon **38a**, das vorwiegend als cyclisches Halbacetal **39a** vorlag. Bei der Acetylierung reagiert offensichtlich

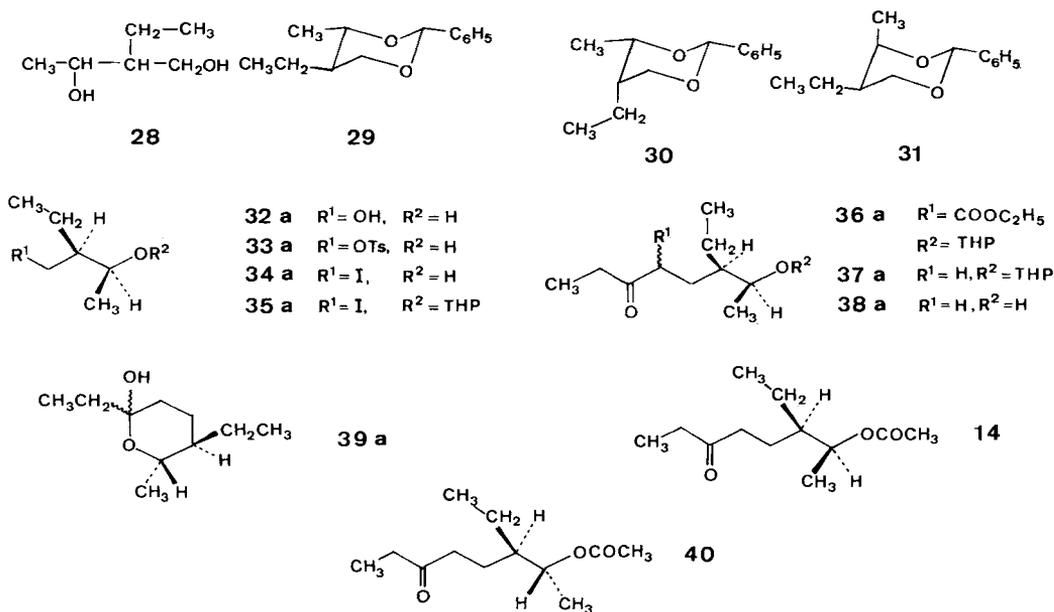


Tabelle 4. ^{13}C -NMR.-Spektren (CDCl_3) des Abbauprodukts **14** und der diastereomeren synthetischen Hydroxyketone **14** und **40**^{a)}

| Abbauprodukt 14 | Synthetisches 14 | 40 | Multiplizität |
|------------------------|-------------------------|-----------|---------------|
| 7,84 | 7,87 | 7,87 | qa |
| 11,54 | 11,52 | 11,64 | qa |
| 16,61 | 16,65 | 16,17 | qa |
| 21,33 | 21,34 | 21,35 | qa |
| 22,22 | 22,20 | 22,62 | t |
| 23,17 | 23,15 | 23,14 | t |
| 35,96 | 35,92 | 35,93 | t |
| 39,89 | 39,87 | 40,06 | t |
| 43,59 | 43,57 | 43,39 | d |
| 72,00 | 71,94 | 71,92 | d |
| 170,71 | 170,68 | 170,59 | s |
| 211,37 | 211,35 | 211,29 | s |

^{a)} Siehe Fussnote a zu Tabelle 1.

nur die offenkettige Form **38a** mit genügender Geschwindigkeit, denn das Acetylierungsprodukt war gemäss den Spektren einheitliches (6*RS*,7*SR*)-7-Acetoxy-6-äthyl-3-octanon (**14**), das gemäss IR-, ^1H -NMR.- und Massenspektrum sowie bei der Kapillar-GC. mit dem Abbauprodukt **14** von Elaiophylin völlig übereinstimmte.

Ausgehend vom isomeren Benzylidenderivat **30** wurde über die Zwischenstufen **32b–39b** (Diastereomere der Verbindungen **32a–39a**) das (6*RS*,7*RS*)-7-Acetoxy-6-äthyl-3-octanon (**40**) hergestellt. Im Massen-, IR.- und ^1H -NMR.-Spektrum (s. Fig. 2) unterscheiden sich die beiden Diastereomeren kaum genügend für eine zuverlässige Identifizierung. Im ^{13}C -NMR.-Spektrum (s. Tab. 4) sind nur wenige Signale signifikant verschieden. Eindeutige Unterschiede ergaben sich dagegen bei der Kapillar-GC. (*Ucon*-Kolonnen, 100°): Das synthetische Isomere **14** gab bei der Misch-Gas-Chromatographie mit dem Abbauprodukt **14** einen einzigen Pik ($t_R = 6,2$ Min.). Das Gemisch von **14** und **40** wurde dagegen deutlich in 2 Pike ($t_R = 6,0$ und $6,2$ Min.) aufgetrennt.

Die Übereinstimmung des Abbauprodukts **14** mit dem racemischen synthetischen **14** gibt einen ersten Hinweis auf die Konfiguration des Elaiophylins im Aglycon-Teil: Die Äthylgruppe an C(14) und die Methylgruppe an C(15) müssen am Halbacetalring *trans*-ständig angeordnet sein.

Das Elaiophylin konnte längere Zeit nicht einer Röntgenstrukturanalyse unterworfen werden. Zunächst konnten keine genügend ausgebildete Kristalle hergestellt werden. Als dieses Hindernis überwunden war, reichten die verfügbaren Rechenprogramme nicht für eine Lösung des Problems aus. Erst in allerjüngster Zeit gelang die Röntgenstrukturanalyse, über die demnächst separat berichtet werden soll; sie bestätigt voll die Konstitutionsformel **26**.

Den Herren Prof. Dr. H. Zähler und Dr. H.P. Fiedler, Tübingen, danken wir für das Rohmaterial, der Ciba-Geigy AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

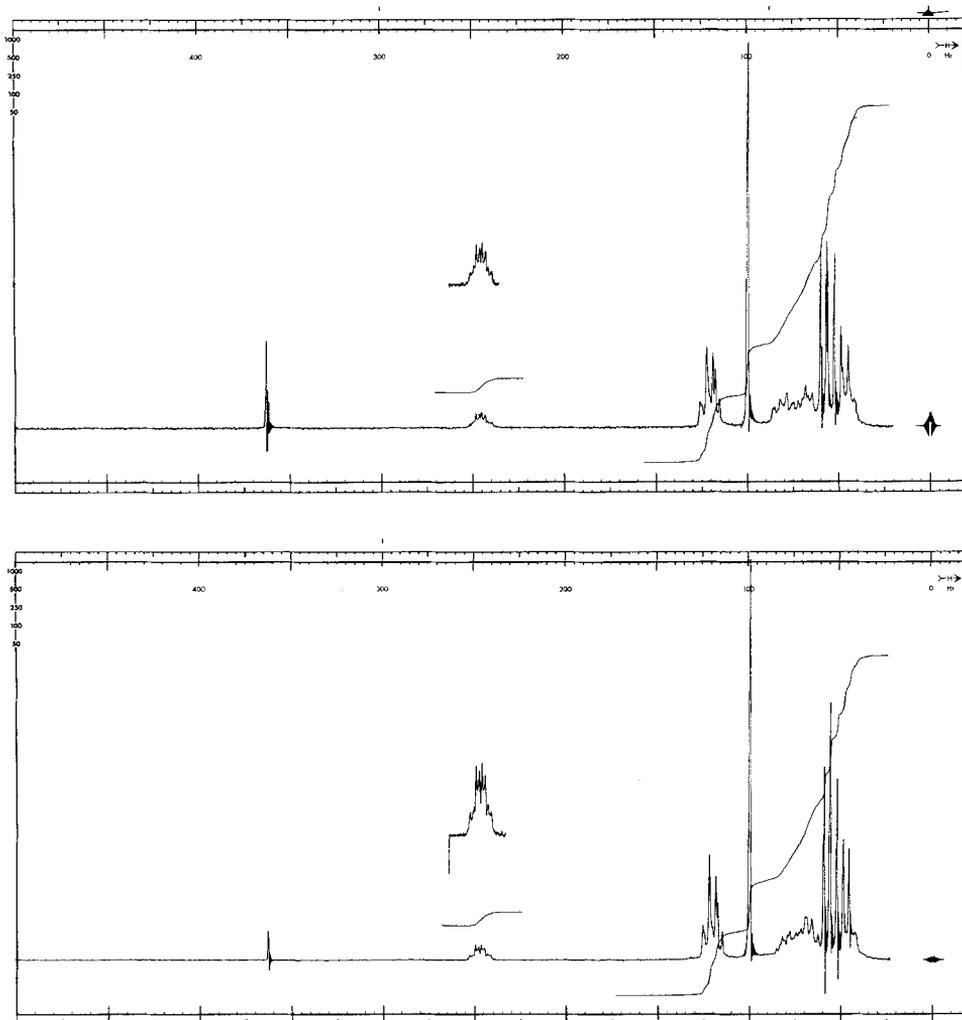


Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der diastereomeren 7-Acetoxy-6-äthyl-3-octanone. a) (6*RS*,7*SR*)-Isomeres **14**, b) (6*RS*,7*RS*)-Isomeres **40**.

Experimenteller Teil

Allgemeines s. [14]. Kapillar-Gas-Chromatographie: Fractovap, Modell G1, Carlo Erba; Ucon-Kolonne HB 5100, 20 m · 0,3 mm; 3 ml He pro Min. t_R = Retentionszeit.

Methanolyse von Elaiophylin. Zu einer aus 1,77 ml Acetylchlorid und 50 ml Methanol bereiteten, ca. 0,5M HCl-Lösung wurden 400 mg Elaiophylin [5] gegeben und 5 Min. bei 20° gerührt. Durch Zugabe von 6,9 g Silbercarbonat wurde die Reaktion abgebrochen und nach 10 Min. Rühren die neutrale Lösung mit Hilfe von *Celite* von den Silbersalzen abfiltriert. Bei der Chromatographie des Eindampfrückstandes an 80 g Kieselgel wurden mit Chloroform/Methanol 8:1 zunächst uneinheitliche Fraktionen eluiert, die dem Aglycon entstammten. Dann wurden 42 mg Produkt A erhalten, das sich später als Gemisch der beiden anomeren Methyl-2-desoxy-L-fucofuranoside erwies. Das zuletzt

eluierte Produkt B, 59 mg Öl, bestand aus den beiden Methyl-2-desoxy-L-fucopyranosiden. Das Produkt A wurde mit 1 ml Essigsäureanhydrid/Pyridin 1:1 8 Std. bei RT. acetyliert. Durch Chromatographie an 6 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 3:1 wurden 30 mg bzw. 26 mg der einheitlichen anomeren Di-O-acetylfuranoside **3** und **4** als farblose Öle erhalten und bei 60°/0,005 Torr im Kugelrohr destilliert. In gleicher Weise wurde das Produkt B acetyliert und an 15 g Kieselgel in 40 mg α -Glycosid **1** und 10 mg β -Glycosid **2** getrennt. Die öligen Produkte wurden ebenfalls i.HV. destilliert. *Methyl-3,5-di-O-acetyl-2-desoxy-L-fucofuranosid I (3 oder 4)*: im DC. (Kieselgel F₂₅₄ mit Hexan/Essigester 3:1) Rf 0,17, Kapillar-GC. (110°), t_R 11,9 Min., $[\alpha]_D^{25} = -57^\circ$ ($c = 1,85$, CHCl₃). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,26 (*d*, $J = 6$, 3 H); 2,04 (*s*, 3 H); 2,07 (*s*, 3 H); 1,90-2,22 (*m*, 1 H); 2,40 (*d* × *d* × *d*, $J_1 = 13$, $J_2 = 6,5$, $J_3 = 2$, 1 H); 3,33 (*s*, 3 H); 4,02 (*d* × *d*, $J_1 = 6,5$, $J_2 = 4$, 1 H); 4,90-5,36 (*m*, 3 H). - MS.: 245 (1, $M^+ - 1$), 215 (1), 186 (1), 159 (36), 130 (4), 127 (2), 126 (2), 117 (2), 113 (1), 99 (100), 95 (20), 87 (14), 71 (22), 69 (4), 59 (10), 43 (90), 33 (2), 29 (2).

C₁₁H₁₈O₆ (246,26) Ber. C 53,65 H 7,37% Gef. C 53,51 H 7,52%

Methyl-3,5-di-O-acetyl-2-desoxy-L-fucofuranosid II (4 oder 3): Rf 0,13, t_R 11,2 Min., $[\alpha]_D^{25} = +131^\circ$ ($c = 3,3$, CHCl₃). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,30 (*d*, $J = 6$, 3 H); 2,07 (*s*, 6 H); 1,84-2,60 (*m*, 2 H); 3,40 (*s*, 3 H); 4,11 (*t*, $J = 4$, 1 H); 4,92-5,26 (*m*, 3 H). - MS.: 245 (1), 215 (2), 205 (1), 186 (1), 159 (58), 154 (1), 143 (1), 130 (12), 127 (3), 126 (3), 117 (6), 99 (100), 95 (35), 87 (38), 71 (26), 59 (18), 43 (79), 41 (18), 33 (3), 29 (5).

C₁₁H₁₈O₆ (246,26) Ber. C 53,65 H 7,37% Gef. C 53,48 H 7,49%

Methyl-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy- α -L-fucopyranosid (1) [15]: Rf 0,22, t_R 10,4 Min., $[\alpha]_D = -191^\circ$ ($c = 0,81$, CHCl₃). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,15 (*d*, $J = 6$, 3 H); 1,97 (*s*, 3 H); 2,14 (*s*, 3 H); 1,72-2,24 (*m*, 2 H); 3,34 (*s*, 3 H); 4,08 (*qa*, $J = 6$, 1 H); 4,90 (*d* × *d*, $J_1 = 3$, $J_2 = 1$, 1 H); 5,16-5,46 (*m*, 2 H). - MS.: 245 (1), 215 (1), 186 (1), 155 (8), 144 (10), 142 (18), 127 (2), 113 (2), 102 (31), 100 (58), 95 (22), 87 (4), 82 (25), 71 (11), 69 (5), 58 (7), 43 (100).

C₁₁H₁₈O₆ (246,26) Ber. C 53,65 H 7,37% Gef. C 53,68 H 7,33%

IR., ¹H-NMR. und MS. sowie Rf-Wert von **1** stimmen überein mit einem synthetischen Vergleichspräparat der D-Reihe, $[\alpha]_D^{25} = +187^\circ$ ($c = 1,26$, CHCl₃) [7].

Methyl-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy- β -L-fucopyranosid (2): Rf 0,14, t_R 14,6 Min., $[\alpha]_D^{25} = +3,5^\circ$ ($c = 1,3$, CHCl₃). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,23 (*d*, $J = 6$, 3 H); 1,99 (*s*, 3 H); 2,15 (*s*, 3 H); 1,80-2,20 (*m*, 2 H); 3,53 (*s*, 3 H); 3,70 (*qa* × *d*, $J_{qa} = 6$, $J_d = 1,5$, 1 H); 4,47 (*m*, 1 H); 4,9-5,2 (*m*, 2 H). - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): u.a. 4,47 (*d* × *d*, $J_1 = 9$, $J_2 = 2$, H-C(1)). - MS. nicht unterscheidbar von dem von **1**.

Spektren und Rf-Wert von **2** in Übereinstimmung mit denen des synthetischen Vergleichspräparates der D-Reihe [7].

Äquilibrierung der Glycoside. Die Methanolyse von 5 mg **1** mit 0,5 ml 0,1M methanolischem HCl (15 Std., 20°) gab nach Neutralisieren mit Silbercarbonat, Filtration durch *Celite* und Eindampfen ein Rohprodukt, das nach Acetylierung mit 0,4 ml Essigsäureanhydrid/Pyridin 1:1 (16 Std., 20°) bei 70° i.HV. destilliert wurde. Das farblose Destillat (5 mg) bestand gemäss Kapillar-GC. (110°) aus den Di-O-acetylglycosiden **1-4** im Verhältnis 75:12:5:8.

Reduktion von Elaiophylin mit Natriumborhydrid. Zu 400 mg Natriumborhydrid in 20 ml abs. Methanol wurden 500 mg Elaiophylin in 40 ml abs. Methanol getropft. Die Lösung wurde nach 1 Std. in 50 ml Phosphatpuffer (pH 7) gegossen, nach einigen Min. mit Chloroform ausgeschüttelt, der Extrakt mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i.V. eingedampft. Durch Chromatographie an 100 g Kieselgel mit Chloroform/Methanol 15:1 (12 ml/Std.) wurden neben Mischfraktionen 43 mg (9%) Elaiophylin, 122 mg (24%) Produkt A (hauptsächlich **6**) und zuletzt 125 mg (25%) Produkt B (hauptsächlich **5**) erhalten. Nochmaliges Chromatographieren von Produkt B an 10 g Kieselgel ergab 80 mg *symmetrisches Reduktionsprodukt 5*, nach DC. einheitlich, Rf 0,14 (CHCl₃/CH₃OH 15:2), Smp. 181° (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$ ($c = 0,94$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 253 (4,70). - IR. (CHCl₃): 3440, 1692, 1640, 1615. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,6-1,45 (*m*, 40 H); 1,55-3,24 (*m*, 20 H); 3,24-4,40 (*m*, 20 H); 4,75-5,15 (*m*, 4 H); 5,5-5,8 (*m*, 2 H); 5,64 (*d*, $J = 15$, 2 H); 6,10 (*d* × *d*, $J_1 = 14$, $J_2 = 10$, 2 H); 6,96 (*d* × *d*, $J_1 = 15$, $J_2 = 10$, 2 H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): s. *Tabelle 1*.

Nochmaliges Chromatographieren von Produkt A an 10 g Kieselgel ergab *unsymmetrisches Reduktionsprodukt 6*, gemäss DC. einheitliches, glasiges Pulver mit Rf 0,17. - UV. (EtOH): 253 (4,71). - IR. (CHCl₃): 3422, 1690, 1640, 1615. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,65-1,4 (m, 40 H); 1,4-2,12 (m, 14 H); 2,12-2,95 (m, 10 H); 2,58 (br. s, 2 H); 3,65-4,5 (m, 11 H); 4,6-5,12 (m, 4 H); 5,23 (br. s, 1 H); 5,45-5,7 (m, 4 H); 5,9-6,3 (m, 2 H); 6,8-7,1 (m, 2 H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 49 Signale, u.a. 93,43, 98,22, 99,22, 121,14, 131,92, 132,08, 144,54, 145,12, 145,29, 145,39, 169,61, 169,95.

Aglycon des Reduktionsproduktes 5. Zu 100 mg **5** in 2 ml Methanol wurden 2 ml 0,1M abs. methanolisches HCl gegeben. Nach 15 Min. Rühren bei 20° wurde mit Silbercarbonat neutralisiert, durch *Celite* filtriert und i.V. eingedampft: 100 mg gelbes Öl, gemäss DC. vorwiegend 4 Produkte. Chromatographie an Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH 15:1 gab 20 mg (37%) Aglycon **7**, 35 mg uneinheitliche Fraktionen, die gemäss Vergleichsspektren mit **7** nahe verwandte Produkte enthielten, dann 20 mg Eluat, das gemäss DC. die 4 Methyl-2-desoxyfucoside enthält, und zuletzt 9 mg uneinheitliches Produkt mit Spektren, die ungefähr denen von **7** entsprachen. Das Aglycon **7** wurde 2mal aus Essigester umkristallisiert und gab feine Nadeln mit Smp. 191° (Zers.), [α]_D²⁵ = +45° (c = 0,98, CHCl₃). - UV. (EtOH): 254 (4,91). - IR. (CHCl₃): 3410 br., 1690, 1638, 1612. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,7-2,2 (m, 44 H); 2,3-2,7 (m, 2 H); 3,48 (m, 2 H); 3,7-4,54 (m, 14 H, davon 8 mit D₂O austauschbar); 4,74 (d, J = 10, 2 H); 5,46-5,78 (m, 2 H); 5,64 (d, J = 16, 2 H); 6,11 (d × d, J₁ = 15, J₂ = 11, 2 H); 6,97 (d × d, J₁ = 16, J₂ = 11, 2 H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): s. *Tabelle I*.

C₄₂H₇₂O₁₂ (769,03) Ber. C 65,59 H 9,44% Gef. C 65,47 H 9,45%

Herstellung von Octahydroelaiophyllin (8); vgl. [4]). Eine Lösung von 1 g Elaiophyllin in 150 ml abs. Methanol wurde in Gegenwart von 50 mg 10proz. Pd/C bei leichtem H₂-Überdruck 1 Std. hydriert (Verbrauch 3,44 mol H₂ pro mol Elaiophyllin = 86%). Im Verlauf der Hydrierung bildete sich ein weisser Niederschlag. Das Gemisch wurde eingedampft, der Rückstand in CHCl₃ aufgenommen, durch *Celite* filtriert und das Filtrat eingedampft zu 990 mg farblosem Pulver. Durch Umfällen aus CHCl₃/MeOH wurden geringfügige Verunreinigungen gemäss DC. weitgehend entfernt. Rf von **8** 0,26 (CHCl₃/CH₃OH 8:1), [α]_D²⁵ = -77,0° (c = 1,15, CHCl₃). - UV.: keine Absorptionsbanden. - IR. (CHCl₃): 3560, 3400, 1705, 1600. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,5-2,0 (m, 64 H); 2,1-2,6 (m, 12 H, davon 4 austauschbar); 3,62 (br. s, w_{1/2} = 7, 2 H); 3,75-4,3 (m, 12 H, davon 2 austauschbar); 4,84 (br. d, J = 10, 2 H); 5,08 (br. s, w_{1/2} = 7, 2 H); 5,45 (br. s, 2 H, austauschbar).

Das aus 108 mg **8** wie üblich bereitete *Tetra-O-acetylderivat* kristallisierte aus Essigester/Hexan zu 100 mg farblosem Pulver, Smp. 125° (Zers.), [α]_D²⁵ = -79° (c = 0,59, CHCl₃). - UV.: keine Absorption. - IR. (CHCl₃): 3400 br., 1740, 1706, 1460. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,6-1,2 (m, 38 H); 1,2-1,55 (m, 34 H); 1,98 (s, 6 H); 2,15 (s, 6 H); 3,8-4,25 (m, 8 H, 2 davon austauschbar); 4,86 (br. d, J = 10, 2 H); 5,1-5,35 (m, 6 H); 5,38 (br. s, 2 H, austauschbar). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 6,79 (qa), 8,48 (qa), 8,86 (qa), 15,70 (qa), 16,58 (qa), 19,04 (qa), 19,32 (t), 20,66 (qa), 20,85 (qa), 23,76 (t), 24,40 (t), 30,57 (t), 32,55 (d), 32,98 (t), 32,98 (d), 37,19 (d), 39,00 (t), 41,41 (d), 48,29 (d), 64,94 (d), 66,30 (d), 66,98 (d), 69,91 (s × d), 70,56 (d), 76,75 (d), 93,44 (d), 98,90 (s), 170,06 (s), 170,65 (s), 175,67 (s). - Mol.-Gew.: gef. 1134 (Dampfdruckosmetrie in CH₂Cl₂).

C₆₂H₁₀₄O₂₂ · H₂O (1201,50) Ber. C 61,06 H 8,76% Gef. C 60,89 H 8,54%

Herstellung des Hydrierungsproduktes 9. Die Lösung von 100 mg **5** in 10 ml Methanol wurde mit 5 mg 10proz. Pd/C wie oben hydriert. Das in gleicher Weise gereinigte Produkt **9** war ein farbloses Pulver, Smp. 148° (Zers.), [α]_D²⁵ = -61° (c = 1,39, CHCl₃). - UV.: keine Absorption. - IR. (CHCl₃): 3440 br., 1708, 1460. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,6-1,45 (m, 48 H); 1,45-2,15 (m, 16 H); 2,15-2,65 (m, 6 H); 2,65-3,4 (m, 8 H); 3,35-4,45 (m, 18 H); 4,81 (d, J = 10, 2 H); 5,01 (br. s, w_{1/2} = 8, 2 H).

Abbau zu 6-Äthyl-7-hydroxy-4-octen-3-on (10); vgl. [4]). Zu einer Suspension von 1 g Elaiophyllin in 50 ml abs. Tetrahydrofuran wurden bei 0° unter Rühren 700 mg LiAlH₄ in kleinen Portionen gegeben. Nach 16 Std. Kochen unter Rückfluss wurde abgekühlt, das überschüssige Reduktionsmittel mit Wasser zersetzt und filtriert. Das Filtrat wurde i.V. eingedampft und der Rückstand (ca. 600 mg) an 50 g Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH 100:1 chromatographiert. Nach 62 mg (37%) **10** wurden weitere Produkte eluiert, die uneinheitlich waren und nicht näher untersucht wurden (vgl. [4]). Destillation im Kugelrohr bei 100°/0,01 Torr ergab **10** als farbloses Öl, im DC. (CHCl₃/CH₃OH 100:1), Rf 0,14, einheitlich; Kapillar-GC. (120°), t_R 6,2 Min., [α]_D²⁵ = +29° (c = 0,53, CHCl₃). - UV. (EtOH): 227 (4,13). - IR. (CHCl₃): 3590, 3450, 1670, 1630. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,86 (t, J = 6, 3 H); 1,09 (t, J = 7,

3 H); 1,16 (*d*, *J*=6, 3 H); 1,24-1,8 (*m*, 3 H, eines davon austauschbar); 2,03 (*m*, 1 H); 2,58 (*qa*, *J*=7, 2 H); 3,81 (*qa*×*d*, *J_{qa}*=6, *J_d*=4,5, 1 H); 6,12 (*d*, *J*=16, 1 H); 6,71 (*d*×*d*, *J₁*=16, *J₂*=9, 1 H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 8,17 (*qa*), 11,94 (*qa*), 21,31 (*qa*), 23,68 (*t*), 33,19 (*t*), 52,40 (*d*), 69,67 (*d*), 132,33 (*d*), 147,61 (*d*), 201,62 (*s*). - MS.: 155 (1), 152 (1), 149 (6), 141 (7), 126 (100), 123 (7), 111 (43), 98 (8), 97 (88), 93 (8), 83 (8), 81 (7), 69 (37), 57 (69), 55 (26), 53 (10).

Das aus 12 mg **10** wie üblich bereitete 7-Acetoxy-6-äthyl-4-octen-3-on (**11**) gab nach Destillation im Kugelrohr bei 80°/0,01 Torr 9 mg farbloses Öl. - IR. (CHCl₃): 1730, 1675, 1632. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,86 (*t*, *J*=6, 3 H); 1,10 (*t*, *J*=7, 3 H); 1,17 (*d*, *J*=6, 3 H); 1,25-1,8 (*m*, 2 H); 1,99 (*s*, 3 H); 2,16 (*m*, 1 H); 2,57 (*qa*, *J*=7, 2 H); 5,00 (*qa*×*d*, *J_{qa}*=6, *J_d*=4,5, 1 H); 6,08 (*d*, *J*=16, 1 H); 6,63 (*d*×*d*, *J₁*=16, *J₂*=9, 1 H). - MS.: 212 (1), 168 (4), 164 (1), 155 (3), 152 (6), 141 (36), 137 (10), 126 (100), 123 (25), 111 (15), 97 (25), 95 (14), 87 (7), 81 (7), 69 (8), 67 (11), 57 (29), 55 (11), 53 (9), 43 (86).

Das 6-Äthyl-7-mesyloxy-4-octen-3-on (**12**) wurde aus 6,5 mg **10** mit 41 mg Triäthylamin und 34 mg Methansulfonylchlorid in 1 ml abs. Methylenchlorid bereitet. Nach 70 Min. bei RT. wurde auf Eiswasser gegossen und 3mal mit CH₂Cl₂ ausgezogen. Die mit KH₂PO₄-Lösung gewaschene und mit MgSO₄ getrocknete Lösung gab beim Eindampfen i.V. ein gelbliches Öl, das an 2 g Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH 200:1 gereinigt wurde: 4 mg farbloses Öl, *t_R* 25 Min. (140°). - UV. (EtOH): 226 (4,13). - IR. (CHCl₃): 1695, 1675, 1635. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,90 (*t*, *J*=6, 3 H); 1,10 (*t*, *J*=7, 3 H); 1,38 (*d*, *J*=6, 3 H); 1,45-1,8 (*m*, 2 H); 2,24 (*m*, 1 H); 2,59 (*qa*, *J*=7, 2 H); 2,95 (*s*, 3 H); 4,85 (*qa*×*d*, *J_{qa}*=6, *J_d*=4, 1 H); 6,12 (*d*, *J*=16, 1 H); 6,59 (*d*×*d*, *J₁*=16, *J₂*=9, 1 H).

Hydrierung von **11**. Das Acetylderivat **11** (27 mg) wurde in 2 ml Methanol mit 5 mg Pd/C bei leichtem H₂-Überdruck hydriert. Durch Chromatographie an 8 g Kieselgel wurde eine Verunreinigung abgetrennt. Die einheitliche Hauptfraktion gab 21 mg (77%) 7-Acetoxy-6-äthyl-3-octanon (**14**) als farbloses Öl, *t_R* 6,2 Min. (100°), einheitlich; [*a*]_D²⁰=±0° (*c*=1,74, CHCl₃). - IR. (CHCl₃): 1715, kein OH. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,90 (*t*, *J*=6, 3 H); 1,04 (*t*, *J*=7, 3 H); 1,16 (*d*, *J*=6, 3 H); 1,25-1,8 (*m*, 5 H); 1,98 (*s*, 3 H); 2,3-2,55 (*m*, 4 H); 4,91 (*qa*×*d*, *J_{qa}*=6, *J_d*=4, 1 H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): s. Tabelle 4.

Abbau von Elaiophylin mit Salpetersäure. Zu 3 g Elaiophylin wurden unter N₂ 180 ml konz. Salpetersäure/Wasser 1:1 gegeben. Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluss und Abkühlen wurde etwas Methanol zugefügt, um unlösliche Produkte wieder zu lösen, und i.V. zu einem gelben, sirupartigen Rückstand eingedampft. Nach Veresterung mit Diazomethan (in Methanol/Äther) wurde das Rohprodukt i.HV. bei 100-140° Badtemp. destilliert und gab 838 mg farbloses Estergemisch, nach Kapillar-GC. ein komplexes Gemisch. Die Auftrennung im GC. (Kolonne SE-30, Temp.-Gradient 0,8°/Min. von 100-160°, Heliumstrom 30 ml/Min.) gab die in Tabelle 5 angegebenen Fraktionen.

Tabelle 5. GC.-Trennung (SE 30) des Methylestergemisches aus der Oxydation von Elaiophylin mit Salpetersäure

| Fraktion | Menge [mg] | % | Hauptkomponenten | <i>t_R</i> ^{a)} |
|----------|------------|------|--|------------------------------------|
| 1 | 22 | 9,5 | Oxalsäure-dimethylester | 1,2 |
| 2 | 3 | 1,3 | - | - |
| 3 | 13 | 5,6 | Oxiran-1,1-dicarbonsäure-dimethylester | 5,6 |
| 4 | 6 | 2,6 | 21 oder 22 (Diastereomer I) | - |
| 5 | 8 | 3,5 | 22 oder 21 (Diastereomer II) | 11,6 |
| 6 | 71 | 30,7 | 18 | 24 |
| | | | 20 | 42 |
| | | | 17 | - |
| 7 | 18 | 7,8 | 23 | 16,4 |
| 8 | 90 | 39 | 25 | 28,6 |
| | | | 19 | - |
| | | | 20 | 42 |
| | | | 17 | - |
| Total | 231 | 100 | | |

a) Im Kapillar-GC. (Ucon, 100°) bestimmt.

Oxalsäure-dimethylester: Nach Umkristallisieren von Fr. 1 farblose Kristalle, Smp. 51°, identifiziert durch Misch-Smp., IR. und Kapillar-GC.

Oxiran-1,1-dicarbonensäure-dimethylester: Chromatographie der Fr. 3 an 1,2 g Kieselgel mit Benzol/CHCl₃ 8:1 und 4:1 gab 2,5 mg einheitliche Fraktion (Kapillar-GC.) als farbloses Öl. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,23 (s, 2 H); 3,81 (s, 6 H). - MS.: 160 (M⁺, 3), 129 (13), 127 (4), 102 (5), 101 (58), 100 (38).

Ein Vergleichspräparat wurde durch Umsetzung von Mesoxalsäure mit Diazomethan (10 Min., 20°) hergestellt. Identifizierung durch IR., ¹H-NMR., MS. und Kapillar-GC.

3-Methyläpfelsäure-dimethylester, Diastereomer I (21 oder 22): Die Fr. 4 gab nach Chromatographie an 1 g Kieselgel mit Benzol/CHCl₃ 2:1 und 1:1 12,5 mg einheitliches Produkt. - IR. (CHCl₃): 3520, 1740, 1602. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,32 (d, J=7, 3 H); 3,01 (qa × d, J_{qa}=7, J_d=4, 1 H); 3,10 (d, J=7, 1 H, austauschbar), 3,65 (s, 3 H); 3,76 (s, 3 H); 4,25 (d × d, J₁=7, J₂=4, 1 H). - MS.: 145 (5), 127 (9), 117 (100), 88 (19), 85 (81), 69 (5), 61 (15), 59 (13), 57 (43).

Spektren und t_R in Übereinstimmung mit einem synthetischen Präparat (s. unten).

3-Methyläpfelsäure-dimethylester, Diastereomer II (22 oder 21). Die Fr. 5 gab bei der Chromatographie an 2 g Kieselgel mit Benzol/CHCl₃ 1:1 3,5 mg **22**, das gemäss GC. noch 13% des Diastereomeren I enthielt. Kapillar-GC. von **22**: Übereinstimmung mit einem synthetischen Präparat. - IR. (CHCl₃): 3530, 1740. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,16 (d, J=7, 3 H); 2,92 (qa × d, J_{qa}=7, J_d=3,5, 1 H); 3,02 (d, J=5, 1 H, austauschbar); 3,70 (s, 3 H); 3,78 (s, 3 H); 4,60 (d × d, J₁=5, J₂=3,5, 1 H).

Die Vergleichspräparate für **21** und **22** wurden aus 3-Methyläpfelsäure-diäthylester (Diastereomeregemisch [16]) durch Verseifung mit KOH und Umsetzen mit Diazomethan bereitet. Aus 200 mg Gemisch der diastereomeren Methylester wurden durch Chromatographie an 30 g Kieselgel 25 mg des Isomeren I rein erhalten. Das Diastereomere II fiel nach dieser Methode nur in angereicherter Form im Gemisch an und wurde daher nur durch Kapillar-GC. mit dem Abbauprodukt verglichen.

D- oder L-3-Acetoxy-2,4-dimethylglutarsäure-dimethylester (24): Aus der Fr. 7 wurde durch Chromatographie an 2 g Kieselgel mit Benzol/CHCl₃ 1:1 ein Präparat isoliert, das aus einer Haupt-(**23**) und einer Nebenkomponente bestand (GC.). Nach der Acetylierung unter üblichen Bedingungen wurde erneut chromatographiert (2 g Kieselgel, Benzol/CHCl₃ 3:1) und die einheitliche Fraktion (1,6 mg) durch die Spektren und durch Kapillar-GC. mit einer synthetischen Vergleichsprobe von **24** identifiziert. [α]_D²⁵ = -20° (c=0,063, CHCl₃). - IR. (CHCl₃): 1740, kein OH. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,16 (d, J=7, 3 H); 1,19 (d, J=7, 3 H); 2,04 (s, 3 H); 2,65-2,95 (m, 2 H); 3,70 (s, 6 H); 5,44 (d × d, J₁=8, J₂=5, 1 H). - MS.: 215 (3), 203 (4), 127 (30), 117 (30), 88 (75), 85 (16), 69 (13), 59 (13), 57 (13), 43 (100).

Ein Vergleichspräparat **24** wurde nach *Reformatsky* [8] aus 1,5 g α-Brompropionsäure-methylester und 270 mg Ameisensäure-methylester hergestellt. Die rohen Hydroxysäureester enthielten gemäss Kapillar-GC. 2 Haupt- und 3-4 Nebenkomponenten. Durch Chromatographie an 50 g Kieselgel wurde diejenige Hauptkomponente, die nach GC. dem Abbauprodukt entsprach, in einer Fraktion von 139 mg stark angereichert. Nach der Acetylierung wurde erneut mit Hexan/ACOME 7:2 chromatographiert. Eine Fraktion von 61 mg erwies sich als 95proz. rein und entsprach nach Kapillar-GC., ¹H-NMR., IR. und MS. dem acetylierten Abbauprodukt **24**.

2-O-Methyl-meso-weinsäure-dimethylester (18): Die Fr. 6 wurde an 7 g Kieselgel mit Benzol und steigenden Anteilen Chloroform chromatographiert. Neben uneinheitlichen Fraktionen wurden zunächst 5 mg reines **18** und später 8 mg reines **20** und 23 mg einheitliches **17** erhalten. Die Verbindung **18** war eine farblose Flüssigkeit, Rf 0,35 (CHCl₃/CH₃OH 15:1). - IR. (CHCl₃): 3530 br., 1750. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,19 (br. d, J=7, 1 H, austauschbar); 3,50 (s, 3 H); 3,76 (s, 6 H); 4,13 (d, J=3, 1 H); 4,60 (d × d, J₁=7, J₂=3, 1 H). - MS.: 162 (1), 160 (1), 133 (22), 104 (100), 103 (67), 89 (17), 85 (3), 77 (11), 75 (33), 73 (39), 59 (22), 45 (56). Übereinstimmung der Spektren von **18** mit denjenigen eines authentischen Vergleichspräparates [17].

5-Desoxy-2-O-methyl-L-lyxonolacton (20): Reinigung durch Sublimation i.HV. bei 75°/0,001 Torr, wobei eine ölige Verunreinigung rasch wegsublimierte. Sublimiertes **20**: Smp. 104°. - IR. (CHCl₃): 3550, 1788. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,45 (d, J=6, 3 H); 2,51 (br. s, austauschbar); 3,65 (s, 3 H); 4,07 (d, J=5, 1 H); 4,33 (d × d, J₁=5, J₂=3, 1 H); 4,44 (qa × d, J_{qa}=6, J_d=3, 1 H). - MS.: 146 (1, M⁺), 129 (1), 116 (15), 102 (38), 87 (85), 74 (100), 70 (46), 59 (42), 57 (15), 55 (12), 45 (15), 43 (46).

meso-Weinsäure-dimethylester (17). Nach Umkristallisieren aus Chloroform/Hexan, Smp. 111°. Misch-Smp., IR., ¹H-NMR. und Kapillar-GC. wie eine authentische Vergleichsprobe.

5-Desoxy-L-Lyxonolacton (19): Beim Lösen der Fr. 8 in Chloroform schied sich **19** kristallin ab (20 mg). Nach 2maligem Umkristallisieren aus Chloroform Smp. 96°, [α]_D²⁵ = -34° (c=0,99, CH₃OH). -

¹H-NMR. (CD₃OD): 1,35 (*d*, *J* = 6, 3 H); 4,18 (*d* × *d*, *J*₁ = 5, *J*₂ = 3, 1 H); 4,48 (*d*, *J* = 5, 1 H); 4,49 (*qa* × *d*, *J*_{qa} = 6, *J*_d = 3, 1 H). - MS.: 88 (18, *M*⁺ - 44), 73 (33), 70 (46), 69 (11), 60 (62), 57 (13), 55 (8), 45 (13), 42 (21), 32 (16), 28 (100).

Das Vergleichspräparat wurde nach *Lukeš & Jary* [18] hergestellt: Durch Chromatographie an Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH 15:1 und 12:1 wurden das 5-Desoxy-DL-ribonolacton (Smp. 99°) und das 5-Desoxy-DL-lyxonolacton (Smp. 71°) getrennt und durch Kristallisieren aus CHCl₃ gereinigt. Die Spektren des letzteren stimmten mit denen von **19** überein. Reines **19** ging beim Stehen mit Diazomethan in Methanol/Äther (1 Std., 20°) teilweise in den Methyläther **20** über. (Nachweis durch Kapillar-GC.)

Isoxazol-3,5-dicarbon säure-dimethylester (25): Durch Chromatographie der Mutterlaugen von **19** an Kieselgel mit Benzol/CHCl₃ 2:1, dann mit CHCl₃ und CHCl₃/CH₃OH 15:1 und 8:1 wurden 1 mg **25**, 9 mg **20**, 11 mg **17** und zuletzt 10 mg **19** eluiert. **25** bildet ein farbloses Öl. - UV. (EtOH): 210 (3,85) Sch., 230 (3,75) Sch. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,98 (*s*, 6 H); 7,30 (*s*, 1 H). - MS.: 185 (9, *M*⁺), 154 (25), 82 (18), 67 (8), 59 (100), 43 (3).

Übereinstimmung des Kapillar-GC., IR. und ¹H-NMR. von **25** mit denjenigen einer Vergleichsprobe von *Bassi* [9].

Herstellung von Tetra-O-acetyelaiophylin (27). Das aus 200 mg Elaiophylin mit 4 ml Essigsäureanhydrid/Pyridin 1:1 (24 Std., RT.) bereitete Acetylderivat wurde an 20 g Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH 100:1 chromatographiert und die nach DC. einheitlichen Fraktionen aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Ausbeute 73% **27**, Smp. 149° (Zers.). - UV. (EtOH): 253 (4,79). - IR. (KBr): 3530, 3480, 1750, 1710, 1640. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,7-1,2 (*m*, 38 H); 1,2-2,7 (*m*, 18 H); 1,95 (*s*, 6 H); 2,12 (*s*, 6 H); 3,65-4,25 (*m*, 10 H, davon 2 austauschbar); 4,71 (*br. d.*, *J* = 10, 2 H); 5,0-5,4 (*m*, 8 H, 2 davon austauschbar); 5,59 (*d* × *d*, *J*₁ = 15, *J*₂ = 9, 2 H); 5,66 (*d*, *J* = 15, 2 H); 6,15 (*d* × *d*, *J*₁ = 15, *J*₂ = 11, 2 H); 6,95 (*d* × *d*, *J*₁ = 15, *J*₂ = 11, 2 H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 7,03 (*qa*), 8,87 (2 *qa*), 14,91 (*qa*), 16,58 (*qa*), 19,15 (*qa*), 19,15 (*t*), 20,71 (*qa*), 20,89 (*qa*), 30,54 (*t*), 35,92 (*d*), 38,98 (*t*), 40,80 (*d*), 41,67 (*d*), 48,30 (*d*), 64,95 (*d*), 66,50 (*d*), 66,97 (*d*), 69,93 (2 *d*), 70,61 (*d*), 77,83 (*d*), 93,46 (*d*), 99,02 (*s*), 121,04 (*d*), 132,02 (*d*), 144,39 (*d*), 145,08 (*d*), 169,94 (*s*), 170,04 (*s*), 170,66 (*s*).

In abs. Methanol wurden 30 mg **27** mit 0,5 M HCl 5 Min. bei 20° gerührt. Nach dem Neutralisieren mit Silbercarbonat, Filtrieren durch *Celite* und Eindampfen i.V. wurde der Rückstand im Kugelrohr auf 70°/0,01 Torr erhitzt. Das farblose Destillat (ca. 1 mg) zeigte im Kapillar-GC. (110°) 5 Pike. Die beiden mit Abstand intensivsten stimmten mit den beiden Methyl-di-O-acetylglycosiden **1** und **2** überein.

*Synthese der diastereomeren 7-Acetoxy-6-äthyl-3-octanone (14 und 40)*³⁾. - *Herstellung der 2-Äthyl-1,3-O-benzyliden-1,3-butandiole (29-31)*. Zu einer Aufschlammung von 700 mg LiAlH₄ in 40 ml abs. Äther wurden unter Rühren langsam 2,2 g 2-Äthylacetessigester [19] in 25 ml abs. Äther getropft. Nach 3 Std. Kochen wurden tropfenweise 10 ml ges. wässrige Ammoniumsulfat-Lösung zugegeben und das mit Wasser verdünnte Gemisch mit Chloroform ausgezogen. Nach dem Waschen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde i.V. eingedampft und der Rückstand bei 13 Torr destilliert. Bei 132-137° destillierten 1,58 g (96%) **28** als Diastereomeregemisch, Verhältnis der Komponenten gemäss Kapillar-GC. (100°) ca. 3:1.

Die Benzylidenderivate wurden aus 2,95 g **28** mit 10 ml Benzaldehyd und 3,68 g frisch geschmolzenem Zinkchlorid durch 60 Std. Rühren bei RT. bereit. Das Gemisch wurde mit 40 ml Eiswasser verrührt, in Äther aufgenommen, mit NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Nach Eindampfen i.V. wurde der Rückstand an 200 g Kieselgel mit Toluol chromatographiert. (2RS,3RS)-2-Äthyl-1,3-O-benzyliden-1,3-butandiol (**30**): Zuerst wurden 1,55 g (31%) DC.-einheitliches **30** als farbloses viskoses Öl eluiert, Rf 0,50 (Toluol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,00 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,24 (*d*, *J* = 3 H); 1,0-1,35 (*m*, 2 H); 1,66 (*m*, 1 H); 3,88 (*d* × *d* × *d*, *J*₁ = 11,5, *J*₂ = 2,5, *J*₃ = 1, 1 H); 4,12 (*qa* × *d*, *J*_{qa} = 7, *J*_d = 2,5, 1 H); 4,25 (*d* × *d*, *J*₁ = 11,5, *J*₂ = 1,5, 1 H); 5,49 (*s*, 1 H); 7,35 (*m*, 5 H). - MS.: 206 (41, *M*⁺), 205 (39), 129 (4), 123 (29), 107 (100), 106 (22), 105 (92), 100 (4), 83 (15).

(2RS,3SR)-2-Äthyl-1,3-O-benzyliden-1,3-butandiol (**29**): 2,06 g (41%) farbloses Öl, Rf 0,42 (Toluol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,90 (*t*, *J* = 6, 3 H); 1,30 (*d*, *J* = 6, 3 H); 0,8-1,8 (*m*, 3 H); 3,51 (*t*, *J* = 11,5, 1 H); 3,59 (*qa* × *d*, *J*_{qa} = 6, *J*_d = 10, 1 H); 4,25 (*d* × *d*, *J*₁ = 11,5, *J*₂ = 4,5, 1 H); 5,45 (*s*, 1 H); 7,35 (*m*, 5 H). - MS.: kaum unterscheidbar von demjenigen von **30**.

³⁾ Mitbearbeitet von E. Halder, Diplomarbeit ETH Zürich, 1979.

(2SR,3SR)-2-Äthyl-1,3-O-benzyliden-1,3-butandiol (**31**): 120 mg (2%) viskoses Öl, Rf 0,35 (Toluol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,90 (t, J = 6, 3 H); 1,32 (d, J = 7, 3 H); 0,8-1,5 (m, 2 H); 2,20 (m, 1 H); 3,73 (t, J = 12, 1 H); 3,96 (d × d, J₁ = 12, J₂ = 5, 1 H); 4,33 (qa × d, J_{qa} = 7, J_d = 5, 1 H); 5,73 (s, 1 H); 7,35 (m, 5 H). - MS.: wenig verschieden von dem von **30**.

Herstellung von (2RS,3SR)-2-Äthyl-1,3-butandiol (**32a**). Eine Lösung von 1,58 g **29** in 50 ml Dioxan/0,01M H₂SO₄ 1:1 wurde 5 Std. unter Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen mit Chloroform extrahiert, mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft zu 900 mg (100%) **32a**. Die Analysenprobe wurde mit Hexan/Essigester 1:1 an Kieselgel chromatographiert, Rf 0,18 (Hexan/Essigester 1:1). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,93 (t, J = 7, 3 H); 1,24 (d, J = 6, 3 H); 1,36 (m, 3 H); 3,23 (br. s, 2 HO); 3,5-4,1 (m, 3 H). - MS.: 118 (1, M⁺), 103 (4), 100 (4), 83 (34), 81 (21), 71 (32), 67 (5), 63 (4), 57 (100), 56 (18), 45 (64), 43 (23), 41 (14), 31 (34), 29 (16), 27 (17).

Herstellung von (2RS,3RS)-2-Äthyl-1,3-butandiol (**32b**). In gleicher Weise wurden aus 1,135 g **30** 413 mg (63%) **32b** als farbloses viskoses Öl erhalten. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,93 (t, J = 7, 3 H); 1,18 (d, J = 6, 3 H); 1,28 (m, 2 H); 1,64 (m, 1 H); 2,87 (br. s, 2 HO); 3,72 (m, 2 H); 4,07 (qa × d, J_{qa} = 7, J_d = 3, 1 H). - MS.: kaum unterscheidbar von **32a**.

Herstellung von p-Toluolsulfonsäure-[2-äthyl-3-hydroxy-1-butyl]ester (**33a**). Das Diol **32a** (2,1 g, 17,8 mmol) wurde in 40 ml abs. Pyridin bei 0° mit 3,35 g (17,7 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Nach 135 Min. war gemäss DC. alles Diol umgesetzt. Die Lösung wurde auf Eiswasser gegossen und nach 1 Std. 3mal mit Äther ausgezogen. Der mit MgSO₄ getrocknete Extrakt gab beim Eindampfen i.V. ca. 2 g Rohprodukt und nach Chromatographie an 25 g Kieselgel (Hexan/Essigester 7:3) 1,6 g (33%) einheitliches **33a** als farbloses Öl. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,84 (t, J = 7, 3 H); 1,15 (d, J = 6, 3 H); 1,1-1,6 (m, 3 H); 1,81 (br. s, HO); 2,41 (s, 3 H); 3,75 (m, 1 H); 4,14 (m, 2 H); 7,31 und 7,77 (AA'BB', 4 H). - MS.: 272 (1, M⁺), 217 (11), 173 (100), 172 (23), 155 (18), 117 (5), 108 (5), 107 (5), 100 (9), 92 (13), 91 (41), 85 (8), 83 (4), 82 (3), 79 (5), 77 (3), 71 (7), 67 (6), 65 (13), 56 (24), 45 (12), 43 (12).

Herstellung von **33b**. Das in gleicher Weise aus **32b** mit 53% Ausbeute bereitete Monotosyl-derivat **33b** war nach Chromatographie an Kieselgel ebenfalls ein farbloses viskoses Öl. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,85 (t, J = 7, 3 H); 1,12 (d, J = 6, 3 H); 1,2-1,7 (m, 3 H, davon 1HO); 2,42 (s, 3 H); 3,90 (m, 2 H); 4,06 (m, 1 H); 7,32 und 7,77 (AA'BB', 4 H). - MS.: von demjenigen von **33a** nicht unterscheidbar.

Herstellung von (2RS,3RS)-2-Äthyl-1-jod-3-butanol⁴) (**34a**). In 10 ml abs. Dimethylformamid wurden 610 mg **33a** mit 2,4 g Kaliumjodid umgesetzt (3,5 Tage, RT.). Das nach Eindampfen i.V. erhaltene Rohprodukt wurde 3mal mit Äther ausgezogen, mit verd. Natriumthiosulfat- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft zu 475 mg (93%) **34a**; nahezu einheitliches blass gelbliches Öl, das sich beim Chromatographieren teilweise zersetzte und daher ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt wurde. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,88 (t, J = 7, 3 H); 1,21 (d, J = 6, 3 H); 0,9-1,65 (m, 3 H); 1,70 (br. s, HO); 3,29 (d × d, J₁ = 10, J₂ = 4, 1 H); 3,60 (m, 2 H). - MS.: 228 (5, M⁺).

Herstellung von **34b**⁴). Aus 70 mg **33b** wurden in gleicher Weise 54 mg (92%) **34b** erhalten. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,92 (t, J = 7, 3 H); 1,17 (d, J = 6, 3 H); 1,2-1,8 (m, 3 H); 1,58 (br. s, HO); 3,18 (d × d, J₁ = 10, J₂ = 5, 1 H); 3,35 (d × d, J₁ = 10, J₂ = 6, 1 H); 3,88 (m, 1 H).

Herstellung von (6RS,7SR)-7-Acetoxy-6-äthyl-3-octanon (**14**). Eine Lösung von **34a** (396 mg) in 10 ml abs. Methylenechlorid wurde mit 184 mg Dihydropyran und 31 mg p-Toluolsulfonsäure/Pyridin [20] 16 Std. bei 20° gerührt. Nach dem Verdünnen mit CH₂Cl₂ wurde mit halbges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab durch Chromatographie an 35 g Kieselgel (0,3 bar Überdruck, 'Flash'-Chromatographie) 354 mg Tetrahydropyranyläther **35a** (Gemisch zweier Diastereomere, Rf 0,39 und 0,50 (CHCl₃)). - ¹H-NMR.: Signale von 2 diastereomeren Tetrahydropyranyläthern. - MS.: 312 (0,1, M⁺), 228 (1), 211 (8), 183 (2), 172 (4), 169 (8), 155 (4), 129 (14), 101 (15), 85 (100).

Das aus 1,63 g 3-Oxovaleriansäure-äthylester in 7,5 ml abs. Dimethylformamid mit 1,27 g t-BuOK unter kurzem Erwärmen bereitete K-Salz wurde tropfenweise bei RT. mit 354 mg **35a** versetzt. Nach 3,5 Std. Rühren bei RT. wurde Eiswasser zugegeben und 3mal mit Äther ausgezogen. Nach dem üblichen Waschen und Trocknen wurde der Äther abgetrieben und der Rückstand durch Erwärmen auf 60° i.HV. von restlichen DMF und überschüssigem 3-Oxovaleriansäureester befreit. Der Rückstand (370 mg, 99%) gab bei der Kapillar-GC. (140°) die für die 4 Diastereomeren von **36a** zu erwartenden Pike mit t_R 14,6 (48%), 16,2 (43%), 17,4 (5%) und 19,2 (4%). - IR. (CHCl₃): 1735, 1708.

4) IUPAC-Name von **34**: 3-(Iodmethyl)-2-pentanol.

Das rohe **36a** gab beim Verseifen mit 1,8 g Bariumhydroxid in 30 ml Methanol/Wasser 1:2 (105 Min., 80°) nach dem Abfiltrieren vom Bariumcarbonat, Ausäthern und Chromatographieren des Rohprodukts an 20 g Kieselgel (Hexan/Essigester 10:1) 167 mg **37a** als farbloses Öl. Kapillar-GC. (140°): 2 Komponenten mit t_R 3,7 und 4 Min., Verhältnis *ca.* 1:1. - MS.: 212 (3), 155 (21), 137 (13), 125 (6), 99 (2), 97 (4), 95 (3), 85 (100), 72 (5).

Der Tetrahydropyranyläther **37a** (124 mg) wurde in 12 ml Tetrahydrofuran und 12 ml 1M H₂SO₄ 30 Min. bei RT. gerührt und dann bis auf einen wässrigen Rückstand i.V. eingengt. Nach Neutralisieren mit NaHCO₃-Lösung wurde mit Äther ausgezogen. Der Eindampfrückstand bestand gemäss den Spektren vorwiegend aus Halbacetal **39a** (Gemisch von 2 Epimeren) und wurde ohne weitere Reinigung mit 4 ml Essigsäureanhydrid/Pyridin 1:1 über Nacht bei RT. acetyliert. Nach dem Eindampfen der Lösung i.V. wurde an 8 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 10:1 chromatographiert. Das flüssige **14** (49 mg) wurde im Kugelrohr bei 70°/0,25 Torr destilliert, war gemäss Kapillar-GC. einheitlich und stimmte nach Retentionszeit, IR. und NMR. mit dem Abbauprodukt **14** überein; t_R (100°) 6,2 Min. - ¹H-NMR. (CDCl₃): *Figur 2a.* - ¹³C-NMR. (CDCl₃): *Tabelle 4.*

C₁₂H₂₂O₃ (241,31) Ber. C 67,25 H 10,35% Gef. C 67,08 H 10,46%

Herstellung von (6RS,7RS)-7-Acetoxy-6-äthyl-3-octanon (40). Ausgehend von 305 mg Jodid **34b** wurde durch die gleiche Folge von Reaktionen über die Zwischenstufen **35b-39b**, deren Eigenschaften denen von **35a-39a** recht ähnlich waren, das diastereomere **40** bereitet und bei 90°/0,4 Torr im Kugelrohr destilliert, wobei 29 mg **40** als farbloses Öl erhalten wurden. Kapillar-GC. (100°) t_R 6,0 Min.; Misch-GC. mit dem Abbauprodukt **14**: 2 Pike mit t_R 6,0 und 6,2 Min. - ¹H-NMR. (CDCl₃): *Figur 2b.* - ¹³C-NMR. (CDCl₃): *Tabelle 4.*

Für die Mikroanalysen danken wir den Herren *W.* und *D. Manser*, für die Massenspektren Herrn Prof. Dr. *J. Seibl* und für die NMR.-Spektren Herrn *K. Hiltbrunner* und *Frl. B. Brandenburg*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Zeeck, P. Russ, M. Damberg, W. Weber & H. Zähler*, Chem. Ber., im Druck.
- [2] *F. M. Arcamone, C. Bertazzoli, M. Ghione & T. Scotti*, Giorn. Microbiol. 7, 207 (1959).
- [3] *M. Arai*, J. Antibiot., Ser. A, 13, 46, 51 (1960).
- [4] *S. Takahashi, M. Arai & E. Ohki*, Chem. Pharm. Bull. 15, 1651 (1967); *S. Takahashi, M. Kurabayashi & E. Ohki*, *ibid.* 15, 1657 (1967); *S. Takahashi & E. Ohki*, *ibid.* 15, 1726 (1967).
- [5] *H. P. Fiedler, H. P. Kaiser, W. Keller-Schierlein, A. Müller, W. Wörner & H. Zähler*, Arch. Microbiol., im Druck.
- [6] *R. Knollmann, N. Jersch, I. Dyong, A. De Bruyn & M. Anteunis*, Chem. Ber. 110, 2729 (1977); *F. Micheel*, «Chemie der Zucker und Polysaccharide», Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig, Leipzig 1956, S. 217.
- [7] *W. Keller-Schierlein & W. Richle*, Antimicrob. Agents Chemother. 1970, 68.
- [8] *S. Reformatsky*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 28, 3262 (1895).
- [9] *L. Bassi*, Diss. ETHZ Nr. 6087, 1978.
- [10] *J. W. Westley, C. M. Liu, R. H. Evans & J. F. Blount*, J. Antibiot. 32, 874 (1979).
- [11] *P. Sedmera, J. Vokoun, M. Podojil, Z. Vanek, J. Fuska, P. Nemeč & I. Kuhr*, Tetrahedron Lett. 1973, 1347; *D. Seebach, B. Seuring, H. O. Kalinowski, W. Lubosch & B. Renger*, Angew. Chem. 89, 270 (1977).
- [12] *S. Nozoe, K. Hirai, K. Tsuda, K. Ishibashi, M. Shirasaka & J. F. Grove*, Tetrahedron Lett. 1965, 4675; *Z. Kis, P. Furger & H. P. Sigg*, Experientia 25, 123 (1969); *H. Gerlach, K. Oertle & A. Thalmann*, Helv. 60, 2860 (1977).
- [13] *J. McMillan & T. J. Simpson*, J. Chem. Soc. Perkin 1 1973, 1487.
- [14] *W. Keller-Schierlein & E. Kupfer*, Helv. 62, 1501 (1979).
- [15] *J. Garegg & T. Norberg*, Acta Chem. Scand. 29B, 507 (1975).
- [16] *H. W. Scherp*, J. Amer. Chem. Soc. 68, 912 (1946).
- [17] *R. T. Williams*, J. Chem. Soc. 1937, 1517.
- [18] *R. Lukeš & J. Jary*, Collect. Czech. Chem. Commun. 21, 1188 (1956); *ibidem*, *ibid.* 24, 3223 (1959).
- [19] *A. C. Cope, H. L. Holmes & H. O. House*, in Org. React., Vol. 9, Herausgeber R. Adams, John Wiley & Sons, Inc., New York 1957, S. 107.
- [20] *M. Miyashita, A. Yoshikoshi & P. A. Grieco*, J. Org. Chem. 42, 3772 (1977).