

NEUE HEPTAEN-MAKROLIDE—II¹ GRUNDSKELETT, STELLUNG DER FUNKTIONELLEN GRUPPEN UND STRUKTUR DER AGLYKONE

F. BOHLMANN, E. V. DEHMLOW, H.-J. NEUHAHN, R. BRANDT und H. BETHKE

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Received in Germany 22 December 1969; Received in the UK for publication 20 January 1970)

Abstract—Drastic hydrogenation and reduction of the two antibiotics yielded numerous products each with only a few functional groups. TLC separation, and mass spectroscopic evidence combined with results from chemical reactions¹ led to the structural proposals 1 and 2, in which only the positions of attachment of mycosamine remain uncertain.

Zusammenfassung—Drastische Hydrierung und Reduktion der beiden Antibiotika ergibt eine Vielzahl von Produkten, die jeweils nur wenige funktionelle Gruppen tragen. Dünnschichtchromatographische Trennung und massenspektroskopische Strukturaufklärung dieser Verbindungen führen zusammen mit den Ergebnissen der chemischen Reaktionen¹ zu den Strukturvorschlägen 1 und 2, bei denen nur noch die Ansatzstellen des Mycosamins offenbleiben.

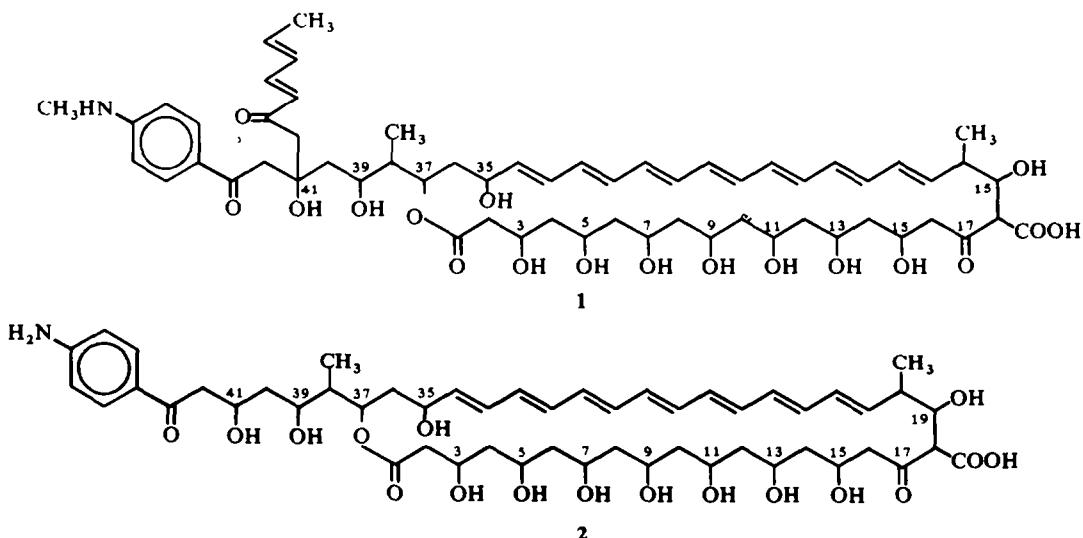
NACH den Ergebnissen der vorstehenden Arbeit¹ war es wünschenswert, das Grundskelett der beiden Antibiotika kennenzulernen. Zunächst haben wir in Analogie zu früheren Arbeiten² nach Reduktion mit Alanat und Jodwasserstoff in Gegenwart von rotem Phosphor das gebildete Kohlenwasserstoffgemisch isoliert. Unabhängig davon, welches der beiden Antibiotika eingesetzt wurde, erhielt man zwei Hauptkomponenten mit massenspektroskopisch bestimmten Summenformeln $C_{50}H_{100}$ und $C_{51}H_{102}$. Beide Kohlenwasserstoffe müssen noch einen Ring enthalten. Ein peak bei m/e 83 lässt vermuten, dass es sich um alkylierte Cyclohexane handelt, was mit der Anwesenheit der Aminophenylreste¹ in Einklang stehen würde. Stärkere Fragmentierungen bei m/e 181 ($C_{13}H_{25}^+$), 533 ($C_{51}H_{102}-C_{13}H_{25}^+$), 519 ($C_{50}H_{100}-C_{13}H_{25}^+$), 561 ($C_{51}H_{102}-C_{11}H_{21}^+$) und 547 ($C_{50}H_{100}-C_{11}H_{21}^+$) deuten auf eine Methylverzweigung, die durch spätere Befunde näher belegt wird.

Um weitere Aussagen über die Natur des Grundskeletts der Antibiotika zu gewinnen, ist es erforderlich, Abbauprodukte mit funktionellen Gruppen zu erhalten. Zu diesem Zweck werden die Verbindungen zunächst in Eisessig bei Normaldruck mit Platin und anschliessend bei 300 Atm und 280° mit Palladium auf Kohle drastisch hydriert. Man erhält so nur geringe Mengen an Kohlenwasserstoff, dafür jedoch mehrere sauerstoffhaltige Neutralstoffe und verschiedene Carbonsäuren, die mit Diazomethan bzw. Diazoäthan verestert werden.

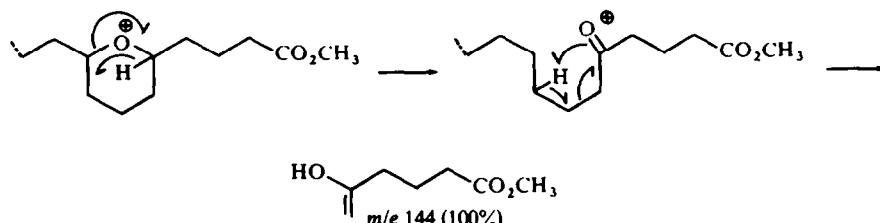
Da in beiden Komponenten ein β -Ketosäuresystem vorliegt, das leicht decarboxyliert, haben wir die Antibiotika ausserdem zunächst mit Borhydrid reduziert, um die Decarboxylierung zu verhindern. Anschliessend wird wiederum drastisch hydriert, und die so erhaltenen Säuren werden verestert. Weiterhin haben wir die Substanz der alkalischen Spaltung¹ drastisch hydriert. Auch hier erhält man sauerstoffhaltige

Neutralstoffe. Schliesslich werden auch die nach Ozonisierung der Antibiotika erhaltenen Produkte der drastischen Hydrogenolyse unterworfen. Man erhält u.a. ein Acetat und mehrere Säuren, die wiederum verestert werden.

Ein Teil der so erhaltenen Substanzen lässt sich durch sorgfältige Dünnschichtchromatographie abtrennen. Zur Klärung der Strukturen haben wir die erhaltenen Verbindungen massenspektroskopisch eingehend untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse erlauben zusammen mit den Befunden der chemischen Reaktion die Aufstellung der Strukturvorschläge 1 bzw. 2 für die Aglycone der Komponenten B₁ und B₂. Lediglich die Position der glykosidischen Verknüpfung mit Mycosamin (C₃-C₁₅) ist noch offen.

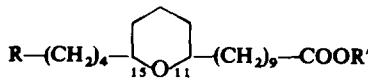


Neben den Summenformeln sind bei der Massenspektroskopie der Abbauprodukte die immer wiederkehrenden typischen Fragmente folgender Art charakteristisch und für die Strukturaufklärung wichtig: Mc-Lafferty-Spaltung an den Estergruppen, α -Spaltung an den Verzweigungsstellen und insbesondere α -Spaltung an den Tetrahydropyranringen. Durch einfache Umwandlungen der primär erhaltenen Abbauprodukte lassen sich die Zuordnungen weiter sichern. Wie schon Ceder³ feststellte, erfolgt bei Tetrahydropyranerivaten vom Typ 5 eine unerwartete, sehr intensive Fragmentierung, für die folgender Mechanismus angegeben wird:



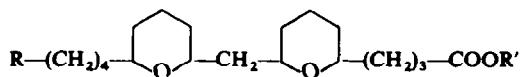
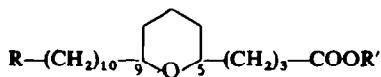
Offenbar ist für diese Spaltung die γ -ständige Carboxylgruppe wichtig, denn bei 4 oder ähnlichen Verbindungen sowie bei dem aus 5 erhaltenen Alkohol sind die analogen Spaltungen nicht in ausgeprägter Form zu beobachten.

Wegen der Vielzahl der zu diskutierenden Massenspektren und wegen der erwähnten prinzipiellen Gleichartigkeit der Spaltungsarten verzichten wir auf eine aus Spaltungen erlaubten folgende Strukturzuordnungen: (Struktur von R siehe nach folgende Seite)



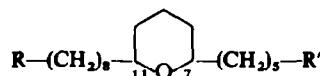
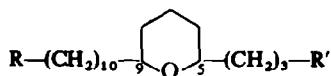
3: R' = CH₃ oder C₂H₅

4: R' = CH₃ oder C₂H₅



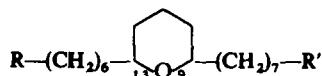
5: R' = CH₃ oder C₂H₅

6: R' = CH₃ oder C₂H₅



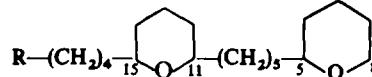
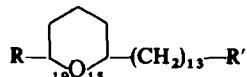
7: $R' = H; R' = CH_3$,

8: R' = H; R' = CH₃



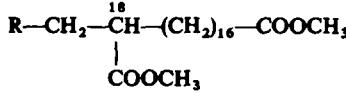
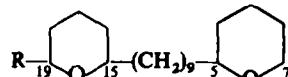
9: R' = H; R' = CH₃,

10: R' = H; R' = CH₃

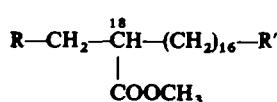
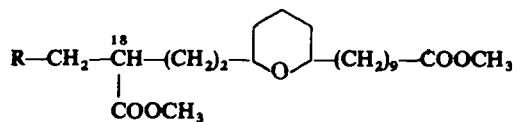


11: $\mathbf{R}' = \mathbf{H}$; $\mathbf{R}' = \mathbf{CH}_3$,

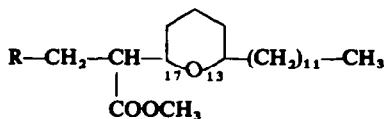
12



13



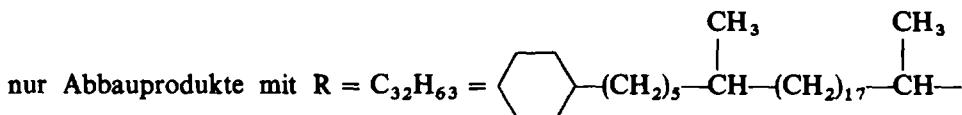
15



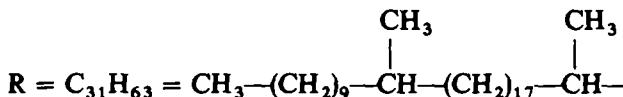
$$16 \quad R' = H; R' = CH_3$$

17

Der Abbau der beiden Antibiotika verläuft weitgehend parallel. Aus B₂ werden



isoliert. Geht man dagegen von B_1 aus, so treten daneben in dünnenschichtchromatographisch nicht auftrennbarem Gemisch Verbindungen mit



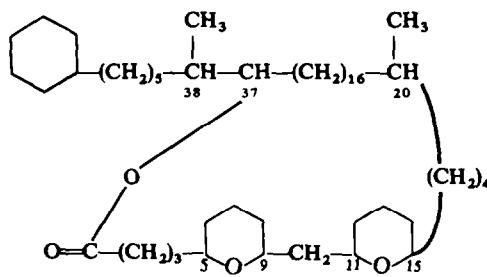
auf. Auf die Ursache dieses Effekts wird weiter unten eingegangen.

Die erhaltenen Abbauprodukte beweisen zunächst einmal erneut, dass nach Eliminierung bestimmter Seitenketten ein C_{51} -Kohlenstoffgerüst auftritt. Die Verbindungen 3 bis 17 sichern die Stellung der Sauerstoff-Funktionen an den Kohlenstoffen 1, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 und 19. Dass auch am C_3 eine Hydroxylgruppe stehen muss, ergibt sich aus der Tatsache, dass bei der drastischen Oxidation keine Glutarsäure erhalten wird.¹ Bei den Hochdruckhydrierungen wird diese Gruppe offenbar stets eliminiert, wie auch Modellversuche an β -Hydroxysäuren zeigen.

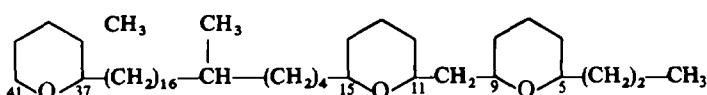
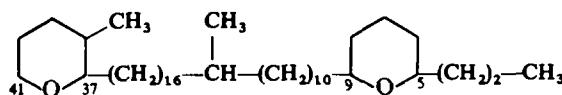
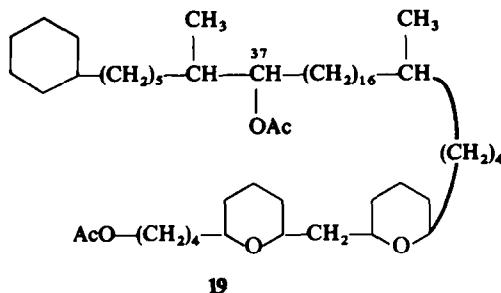
In den Substanzen 7 bis 11, 16, 20 und 21 ist die Lacton-carboxylgruppe jeweils entweder reduziert oder decarboxyliert. Die sich somit nur um eine CH_2 -Gruppe unterscheidenden Paare konnten nicht getrennt werden. Die cyclischen Diäther 12 und 13 sind offenbar durch Reduktion der Lactoncarbonylgruppe und anschliessende Ätherringbildung mit dem Hydroxyl am C₄ entstanden.

Die Verbindungen 14 bis 17 erhält man, wenn vor der drastischen Hydrierung mit Boranat reduziert wird. Sie lassen die Stellung der freien Carboxylgruppe des β -Ketosäureesters am C₁₈ der Hauptkette erkennen. Auch hier wird wieder die Lactoncarbonylgruppe teilweise reduziert, teilweise decarboxyliert (16 und 17).

Für die Position der Lactonringverknüpfung war die Auffindung von **18** beweisend. Charakteristische Fragmente im Massenspektrum sind die Abspaltung der Seitenkette ($C_{13}H_{25}$) sowie die Wasserabspaltung nach Öffnung des Lactons zu einem Hydroxyketen. Zur Sicherung der Struktur haben wir **18** mit Alanat reduziert und das



18

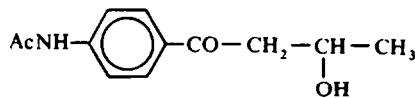
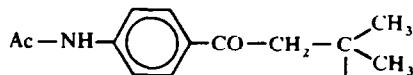


erhaltene Diol mit Acetanhydrid verestert. Das so gewonnene Diacetat **19** zeigt die zu erwartenden Fragmente. Neben den α -Spaltungen an den Tetrahydropyranringen beobachtet man α -Spaltungen an der sekundären O-Acetatgruppe. Somit ergibt sich, dass die beiden Makrolide einen 38-gliedrigen Ring besitzen. Nach Modellbetrachtungen liegt die untere Grenze für ein spannungsfreies all-trans-Heptaen-Lacton bei 33–34-gliedrig.

Bei der Hochdruckhydrierung nach vorheriger Retroaldolspaltung erhält man die Substanzen **20** und **21**. Die Sauerstoff-Funktion am C₄₁ zeigt, dass in den nativen Antibiotika an dieser Stelle die *p*-Methylamino- bzw. *p*-Aminoacetophenongruppierung sitzen muss.

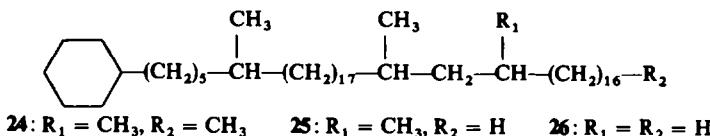
Wir erwähnten eingangs, dass die Abbauprodukte aus B₂ einheitlich die Endgruppe R = C₃₂H₆₃ mit dem endständigen Cyclohexylring tragen. Aus B₁ werden dagegen Gemische dieser Verbindungen mit solchen mit R = C₃₁H₆₃ gebildet, bei denen anstelle einer Cyclohexyläthyl- eine n-Heptylendgruppe vorhanden ist. Offenbar wird im Verlauf der Hochdruckhydrierung von B₁ bedingt durch die Labilität der beiden leicht abspaltbaren Gruppierungen entweder die eine oder die andere Gruppe eliminiert, was sich auch schon beim chemischen Abbau¹ herausgestellt hatte: Retroaldolspaltung liefert *p*-Methylaminoacetophenon und Heptadienon-(2). Wie durch Modellversuche gezeigt werden kann, erfolgt die Retroaldolspaltung beim

Vorliegen einer tertiären Hydroxylgruppe (**23**) schneller als bei **22** mit sekundärer β -Hydroxylgruppe:

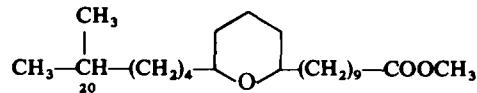
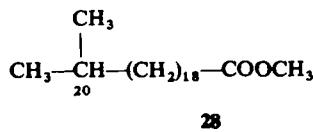
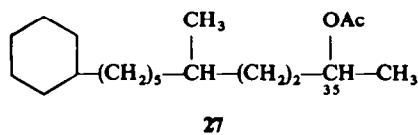
**22****23**

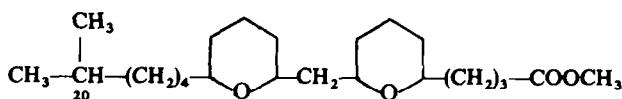
Vergleichsuntersuchungen mit **B₁** zeigen, dass hier die Spaltungsgeschwindigkeit der von **23** entspricht.

Die sichere Zuordnung der Stellung der beiden Methylseitenketten an den C-Atomen 20 und 38 der Hauptkette ergibt sich aus der Interpretation der Massenspektren der bei drastischer Hydrierung von **B₂** erhaltenen Kohlenwasserstoffe **24**, **25** und **26**; denn bei den O-haltigen Verbindungen überwiegen die Fragmentierungen neben den Heterofunktionen.

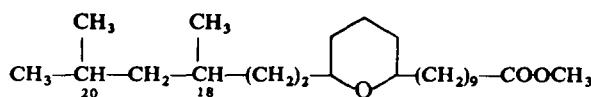


Die Stellung der Hydroxylgruppe am C₃₅ und damit die Lage des chromophoren Systems ergibt sich aus der Verbindung **27**, die bei der Druckhydrierung der Ozonisierungsprodukte erhalten wird. Daneben isoliert man die Ester **28** bis **31**.





31



31

Bei 27 erfolgt im Massenspektrometer zunächst Abspaltung von Essigsäure in zwei Richtungen und anschliessend Spaltung neben den so erhaltenen Doppelbindungen. Die beobachteten Fragmente sind nur mit Struktur 27 vereinbar. 28 bis 31 stammen offensichtlich aus dem rechten Molekülteil. Nur bei 31 ist die Carboxylgruppe am C₁₈ zur Methylgruppe reduziert, während sie bei 28 bis 30 durch Decarboxylierung verloren gegangen ist. Auch diese Ergebnisse bestätigen die Methylverzweigung am C₂₀. Durch die so ermittelte Lage des Chromophors an den C-Atomen 21 bis 34 wird unter Einbeziehung der Ergebnisse der vorstehenden Arbeit* auch die Stellung der Ketogruppe am C₁₇ festgelegt. Diese Carbonylfunktion ist verantwortlich für die leichte Decarboxylierung der Antibiotika.

Für die Stellung des glykosidisch verknüpften Mycosamins an den Aglykonen 1 und 2 kommen nur die Positionen 3 bis 15 in Frage, da der Aminozucker bei den verschiedenen Retroaldolspaltungen nicht freigesetzt wird.

Dieser Punkt sowie die Frage, ob alle Doppelbindungen *trans*-strukturiert sind, und natürliche die Stereochemie an den insgesamt 15. Asymmetriezentren der Aglykone bleiben noch offen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Trennung der Substanzen erfolgte säulenchromatographisch an Al_2O_3 (neutral, Akt.-Stufe II) und dünnsschichtchromatographisch (DC) an 0,3 mm dicken Schichten von Kieselgel HR. Die Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer MS 9 der Fa. AEI, die IR-Spektren in CCl_4 mit dem Beckman IR 9 und die Gaschromatogramme mit dem Perkin-Elmer-Fraktometer F 7 aufgenommen.

Abbau der Makrolide zu Kohlenwasserstoffen. 2 g DJ 400 wurden in 250 ccm CH_3OH -Eisessig 4:1-Gemisch suspendiert und in Gegenwart von 350 mg PtO_2 24 Stunden bei Normaldruck hydriert. Man erhielt 1,8 g rohes Hydrierungsprodukt, das in 200 ccm absol. THF mit 2,5 g Lithiumalanat 48 Stunden am Rückfluss gekocht wurde. Das erhaltene Polyol (1,4 g) wurde in 3 ccm Eisessig gelöst, mit 70 ccm 57 proz. Jodwasserstoffsäure und mit 2,9 g rotem Phosphor 36 Stunden gekocht. Man erhielt 1,2 rohes Produkt, das in 100 ccm THF gelöst und mit 1 g Lithiumalanat 12 Stunden erhitzt wurde. Das Reaktionsprodukt wurde an aktivem Al_2O_3 (2 Stunden bei 350°) chromatographiert. Mit Petroläther (Sdp: 30–50°) eluierte man 0,1 g (= 5%) Kohlenwasserstoffe. IR: 2950, 2850, 1480, 1380 cm^{-1} .

Perhydrierung (allgemeine Vorschrift): 2,5 g der Antibiotika oder das Reduktionsprodukt aus 0,5 g B₁ oder B₂ (erhalten durch Reduktion in 25 ccm 0,1 n NaOH mit 0,5 g Natriumboratan in 10 ccm Methanol durch 15 stündiges Rühren unter N₂) oder das Retroaldolspaltungsprodukt aus 2 g DJ 400 (erhalten durch 18 stündiges Rühren in 250 ccm 0,1 n methanolischer KOH) oder das Ozonisierungsprodukt aus 1,5 g

* Nur Partialstruktur 9¹ lässt sich in das aufgefundene Gerüst einordnen

† Beim Stehen in Lösung werden die UV-Maxima langsam um 2–4 nm langwelliger.

DJ 400 (erhalten nach vorheriger Reduktion in 75 ccm 0.1 n NaOH mit 1 g NaBH_4 in 10 ccm Methanol durch Ozonisierung bei -50° in 250 ccm Eisessig/Methanol 1:4) hydrierte man zunächst bei Normaldruck in 250 ccm Eisessig/Methanol 1:4 unter Zusatz von 600 mg PtO_2 . Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde im Vakuum eingeengt und in 200 ccm Eisessig in Gegenwart von 1.5 g Palladium auf Kohle (5%ig.) im Autoklaven bei 280° und 300 Atm 4 Stunden hydriert. Den Katalysator extrahierte man mit Äther. Den Extrakt und das eingedampfte Filtrat chromatographierte man an Al_2O_3 . Mit Petroläther eluierte man die unpolaren Neutralstoffe, mit Äther/Petroläther die polaren Neutralstoffe, und mit Äther/2% Eisessig die Carbonsäuren, die mit Diazomethan bzw. Diazoäthan verestert wurden. Gesamtausbeute an Hydrierungsprodukten 50–70%. Die drei Fraktionen trennte man durch mehrfache DC mit Äther/Petroläther-Gemischen. Von den einzelnen Substanzen erhielt man jeweils nur 0.2–10 mg in reiner Form, sodass die Strukturaufklärung ausschließlich massenspektroskopisch möglich war. Durch Hochauflösung der Molpeaks und der wichtigen Fragmente bestimmte man die Summenformeln.

Massenspektroskopische Daten

3 ($\text{R}' = \text{CH}_3$)	$\text{M}^+ (m/e): 758 (\text{C}_{52}\text{H}_{102}\text{O}_2; 75\%), 605 (2), 563 (3), 223 (27), 181 (3), 74 (50), 54 (100)$
4 ($\text{R}' = \text{CH}_3$)	772 ($\text{C}_{52}\text{H}_{100}\text{O}_3$; 6), 587 (21), 269 (66), 74 (15), 83 (100)
4 ($\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$)	786 (6), 587 (6), 283 (29), 88 (33), 83 (100)
5 ($\text{R}' = \text{CH}_3$)	772 ($\text{C}_{52}\text{H}_{100}\text{O}_3$; 17), 671 ($\text{C}_{47}\text{H}_{91}\text{O}$; 2), 185 ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$; 44), 144 ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$; 100), 74 ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$; 12)
5 ($\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$)	786 (4), 671 ($\text{C}_{47}\text{H}_{91}\text{O}$; 5), 199 ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$; 84), 158 ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$; 100), 88 ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$; 21)
6 ($\text{R}' = \text{CH}_3$)	786 ($\text{C}_{52}\text{H}_{98}\text{O}_4$; 10), 685 ($\text{C}_{47}\text{H}_{89}\text{O}$; 14), 601 ($\text{C}_{42}\text{H}_{81}\text{O}_2$; 8), 587 ($\text{C}_{41}\text{H}_{79}\text{O}$; 6), 283 ($\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_4$; 22), 185 ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$; 46), 144 ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$; 29), 74 ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$; 12) 83 (100)
6 ($\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$)	800 (6), 685 (5), 601 (4), 587 (3), 297 (11), 199 (39), 158 (32), 88 (15), 83 (100)
7 ($\text{R}' = \text{H}$ und $\text{R}' = \text{CH}_3$)	$\text{M}^+ : 728 (0, 2); \text{M}^+ : 714 (0, 4), 671 (8, 5), 141 (40), 127 (80), 83 (100)$ im Gemisch)
8 ($\text{R}' = \text{H}$ und $\text{R}' = \text{CH}_3$)	$\text{M}^+ : 728 (0, 2); \text{M}^+ : 714 (0, 4), 643 (2), 169 (7, 5), 155 (16), 83 (100)$ im Gemisch)
9 ($\text{R}' = \text{H}$ und $\text{R}' = \text{CH}_3$)	$\text{M}^+ : 728 (0, 2); \text{M}^+ : 714 (0, 4), 615 (1, 4), 197 (6), 183 (15), 83 (100)$ im Gemisch)
10 ($\text{R}' = \text{H}$ und $\text{R}' = \text{CH}_3$)	$\text{M}^+ : 728 (0, 2); \text{M}^+ : 714 (0, 4), 587 (32), 225 (35), 211 (72), 83 (100)$ im Gemisch)
11 ($\text{R}' = \text{H}$ und $\text{R}' = \text{CH}_3$)	$\text{M}^+ : 728 (0, 2); \text{M}^+ : 714 (0, 4), 531 (6), 281 (4), 267 (8), 83 (100)$ im Gemisch)
12	742 ($\text{C}_{51}\text{H}_{98}\text{O}_2$; 10), 587 ($\text{C}_{41}\text{H}_{79}\text{O}$; 11), 239 ($\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2$; 50), 85 ($\text{C}_3\text{H}_9\text{O}$; 100)
13	742 ($\text{C}_{51}\text{H}_{98}\text{O}_2$; 3), 531 ($\text{C}_{37}\text{H}_{71}\text{O}$; 6), 295 ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_2$; 27), 85 ($\text{C}_3\text{H}_9\text{O}$; 100)
14	816 (2, 6), 785 (13), 784 (20), 534 (26), 503 (10, 5), 502 (23), 356 (25), 325 (13), 324 (22, 4), 74 (100)
15	830 (4, 3), 799 (12), 798 (17), 645 (1, 7), 534 (26), 503 (7), 502 (18), 370 (17), 339 (7), 338 (16, 5), 269 (17), 251 (4), 74 (100)
16 ($\text{R}' = \text{H}$ und $\text{R}' = \text{CH}_3$)	$\text{M}^+ : 772 (64, 5), 534 (8), 312 (100), \text{M}^+ : 758 (10, 5), 534 (6), 298 (100)$ im Gemisch)
17	786 (100), 755 (40), 754 (55), 617 (5), 534 (98), 503 (30), 502 (65), 326 (85), 294 (40), 253 (65)
18	770 (11), 683 ($\text{C}_{47}\text{H}_{87}\text{O}_2$; 2), 589 ($\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{O}_4$; 18), 585 ($\text{C}_{41}\text{H}_{77}\text{O}$; 2), 560 ($\text{C}_{37}\text{H}_{68}\text{O}_3$; 10), 251 ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3$; 2, 5), 153 ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2$; 11), 57 (100)
19	858 (1), 798 ($\text{C}_{53}\text{H}_{98}\text{O}_4$; 12), 683 ($\text{C}_{47}\text{H}_{87}\text{O}_2$; 2), 635 ($\text{C}_{40}\text{H}_{75}\text{O}_5$; 17), 606 ($\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{O}_4$; 8), 585 ($\text{C}_{41}\text{H}_{77}\text{O}$; 4), 297 ($\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_4$; 10), 199 ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$; 10), 43 (100)

20	618 ($C_{42}H_{82}O_2$; 13), 575 ($C_{39}H_{75}O_2$; 12), 127 ($C_6H_{11}O$; 30), 99 ($C_8H_{15}O$; 100)
21	632 ($C_{42}H_{80}O_3$; 17), 589 ($C_{39}H_{73}O_3$; 4), 491 ($C_{33}H_{63}O_2$; 3), 225 ($C_{14}H_{25}O_2$; 9), 127 ($C_8H_{15}O$; 34), 99 ($C_6H_{11}O$; 100)
24	728 (0, 25), 575 (1, 6), 447 (0, 5), 489 (0, 4), 309 (1, 0), 267 (1, 5), 181 (15, 5), 83 (100)
25	714 (0, 4), 561 (5, 4), 447 (0, 8), 295 (1, 2), 253 (2), 181 (14, 6), 83 (100)
26	700 (0, 8), 547 (11, 7), 447 (1, 3), 281 (1, 6), 83 (100)
27	296 (5), 236 (50), 194 (20), 180 (20), 83 (100)
28	354 (15), 339 (2), 322 (1, 5), 74 (100)
29	368 (14), 353 (2), 337 (4), 336 (2, 5), 269 (100), 251 (25), 237 (40), 183 (65), 74 (62)
30	382 (11), 364 (10), 351 (7), 350 (7), 283 (24), 185 (47), 183 (30), 171 (25), 74 (100)
31	382 (11), 364 (10), 351 (7), 350 (7), 325 (9), 269 (34), 251 (12), 197 (20), 85 (90), 74 (100)

Reduktion des Lactons 18. 2 mg **18** in 2 ccm Äther erhielt man mit 2 mg Lithiumalatanat 6 Stunden lang. Man erhielt 1 mg Diol, das mit 1 ccm Acetanhydrid 4 Stunden zum Sieden erhitzt wurde. Nach Abdampfen des Anhydrids erhielt man 0,5 mg des Diacetats **19**.

4-Acetylamino-3'-hydroxybutyrophonen (**22**). 1,8 g *p*-Acetylaminoacetophenon wurden in 25 ccm Methanol mit 0,63 g frisch destilliertem Acetaldehyd und 1 Tropfen 50 %iger Kalilauge versetzt. Nach 60 Stunden wurde das erhaltene Reaktionsprodukt an Kieselgel chromatographiert (Äther/20% Methanol). Aus Methanol/Äther/Petroläther Kristalle, Schmp: 152–153°. Ausbeute: 0,5 g (22%) [$C_{12}H_{15}O_3N$ (221,2). Ber: C, 65,20; H, 6,85; N, 6,33. Gef: C, 65,19; H, 7,14; N, 6,22%]; IR: 3400 cm^{-1} (—NH, —OH), 1660 cm^{-1} (Keton), 1590 cm^{-1} (Phenyl), 1540 cm^{-1} (Amid II).

4-Acetylamino-3'-hydroxy-3'-methylbutyrophonen (**23**). Zu einer Grignard-Lösung aus 3,2 g Mg und 12 ccm Äthylbromid in THF wurden 14,5 ccm Methylanilin, gelöst in 50 ccm abs. THF, getropft. Nach Beendigung der Reaktion versetzt man mit 9,5 ccm Aceton und nach 15 Min. mit 23,2 g *N*-Acetyl-*p*-aminoacetophenon in 600 ccm abs. THF. Nach 2 stündigem Rühren wurde mit Eis und Salzsäure zersetzt und mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Das Reaktionsprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Äther/20% Methanol). Ausbeute: 3,8 g (12%); Schmp: 139° (aus Methanol/Wasser). [$C_{13}H_{17}O_3N$ (235,3). Ber: C, 66,21; H, 7,24; N, 5,95. Gef: C, 66,04; H, 7,44; N, 6,34%]; IR: 3400 cm^{-1} (—OH, —NH), 1670 cm^{-1} (Keton), 1590 cm^{-1} (Phenyl) 1530 cm^{-1} (Amid II).

LITERATURVERZEICHNIS

¹ F. Bohlmann, E. V. Dehmlow, H. J. Neuhausen, R. Brandt und B. Reinicke *Tetrahedron*

² O. Ceder *Acta Chem. Scand.* **18**, 77 (1964)

³ O. Ceder, J. M. Waisvisz, M. G. Van der Hoeven und R. Ryhage *Ibid.* **18**, 83 (1964)

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem ERP-Sondervermögen danken wir für die Förderung dieser Arbeit, der Stiftung Volkswagenwerk für die Bereitstellung eines MS9-Massenspektrometers. Insbesondere danken wir der Firma Schering AG, Berlin, für die Überlassung der rohen Antibiotika.