

## 1. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

210. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Über die Avileurekanosen A und C und weitere Abbauprodukte der Avilamycine A und C

von Ernst Kupfer, Katarina Neupert-Laves, Max Dobler und Walter Keller-Schierlein

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

(18.IX.81)

---

#### The Avileurekanoses A and C and Further Degradation Products of the Avilamycins A and C

##### Summary

Alkaline hydrolysis of the orthosomycin antibiotics, avilamycins A and C, gave products similar to those earlier described for flambamycin. Among these, avileurekanose C (**15**) became of particular importance because its acetate **16** gave prisms suitable for an X-ray structural determination. For the avilamycins A and C structural formulae **2** and **3**, respectively, can now be drawn, in which only the configuration at C(**16**), one out of 32 asymmetric C-atoms, is not yet determined.

---

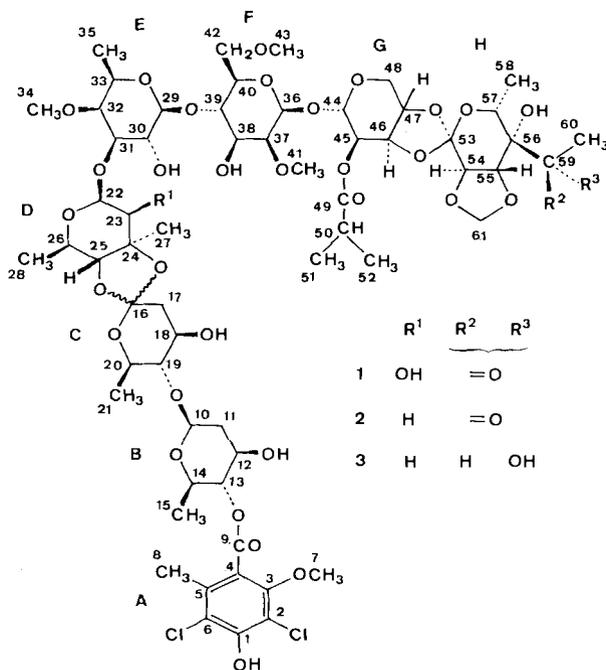
**1. Herstellung und Charakterisierung der Abbauprodukte.** - Die bisherigen Untersuchungen zur Strukturaufklärung der Orthosomycin-Antibiotica [2] Flambamycin (**1**) [3], Avilamycin A (**2**) und Avilamycin C (**3**) [4] erlaubten, für die 3 Verbindungen Strukturformeln vorzuschlagen, die nur noch in bezug auf die Konfiguration an den Orthoester-C-Atomen C(**16**) und C(**53**) nicht geklärt waren [5]. Beim Avilamycin C fehlte ferner die Konfigurationsbestimmung an C(**59**)<sup>2)</sup>. Seit unserer letzten Mitteilung über Avilamycine [5] musste zudem die Konfiguration an C(**18**) aufgrund von synthetischen Arbeiten von *Pedersen* geändert werden<sup>3)</sup>.

In den Strukturen der Avilamycine sind die Orthoestergruppen besonders empfindlich gegen Solvolyse. Alle bisher aus den Avilamycinen A und C hergestellten Abbauprodukte enthalten diese Gruppen nicht mehr [4]. Für die Konfigurationsbestimmung an den Orthoester-C-Atomen schien uns daher die Röntgen-Strukturanalyse die einzige zuverlässige Methode zu sein. Die Avilamycine

<sup>1)</sup> 209. Mitt. s. [1].

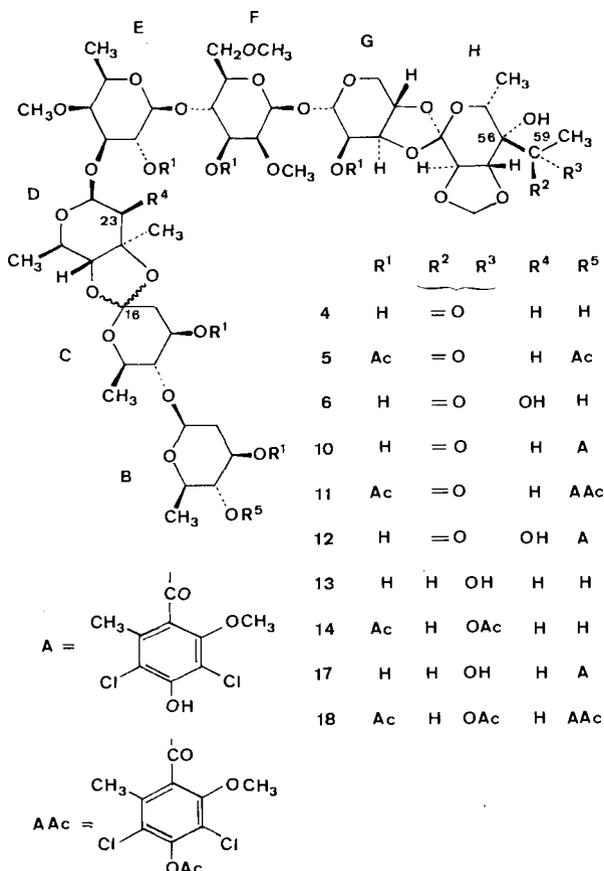
<sup>2)</sup> In den Strukturformeln **1-18** sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vorweggenommen.

<sup>3)</sup> Wir danken Herrn Prof. C. *Pedersen*, Lyngby, Dänemark, für die Mitteilung seiner Ergebnisse vor der Publikation.



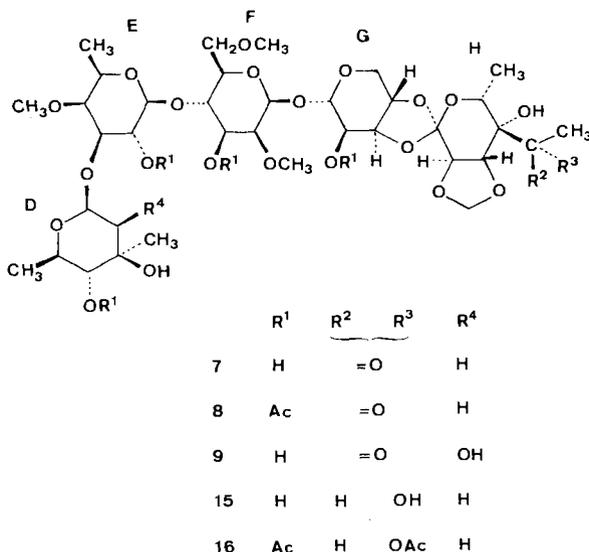
A und C und deren Acetylderivate gaben bei Kristallisationsversuchen mit verschiedenen Lösungsmitteln nur sehr feine, ineinander verflochtene Nadelbüschel, die sich für die kristallographische Untersuchung nicht eigneten. In Anlehnung an Versuche von *Ollis et al.* beim Flambamycin [3] haben wir daher angestrebt, Abbauprodukte der Avilamycine herzustellen, die noch beide oder wenigstens eine der Orthoestergruppen enthalten.

Die alkalische Hydrolyse von Avilamycin A (2) mit 10proz. NaOH-Lösung führte, wenn die Neutralisation der Hydrolyselösung sehr vorsichtig durch Einleiten von CO<sub>2</sub> bis zur Sättigung durchgeführt wurde, zu einer Verbindung 4, die aufgrund des <sup>13</sup>C-NMR.-Spektrums (*Tab. 1*) noch beide Orthoestergruppen besitzt (119,6 und 120,9 ppm). Dagegen fehlen die Signale des Dichlorisoverninoyl-Restes und des Isobuttersäure-Restes. Die einzige Carbonylgruppe ist gemäss IR. (1712 cm<sup>-1</sup>) und <sup>13</sup>C-NMR. (210,7 ppm) die Ketogruppe an C(59). Ein genauer Vergleich des <sup>13</sup>C-NMR.-Spektrums von 4 mit demjenigen von 2 [4] zeigt, dass mit Ausnahme der oben erwähnten sämtliche Signale des Avilamycins A noch vorhanden sind. Die aus diesen Befunden abgeleitete Strukturformel 4 wird bestens bestätigt durch das <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum des Acetylderivates 5, das Signale von 6 C-Methylgruppen, einer Methylketongruppe (2,30 ppm) und von 6 O-Acetylgruppen zeigt. Die tertiäre HO-Gruppe an C(56) ist wie bei den Avilamycinen A und C [4] nicht acetyliert worden und gibt sich durch eine IR.-Bande bei 3455 cm<sup>-1</sup> zu erkennen. Das dem *Des-dichlorisoverninoyl-des-isobutyryl-avilamycin A* (4) analoge Abbauprodukt 6 des Flambamycins ist von *Ollis et al.* [3] beschrieben worden. Sein <sup>13</sup>C-NMR. [6] ist demjenigen von 4 in der *Tabelle 1* gegenübergestellt. Die nahezu perfekte Überein-



stimmung aller vergleichbaren Signale bestätigt die nahe Verwandtschaft der beiden Verbindungen. Der einzige gut erkennbare Unterschied besteht in einem zusätzlichen  $\text{CH}_2$ -Signal bei 44,2 ppm für C(23) im Spektrum von **4**. Die entsprechende Veränderung im (H-C-O)-Bereich (64–88 ppm) ist dagegen wegen starker Überlappung der Signale kaum erkennbar.

Wenn die rohe Lösung nach der alkalischen Hydrolyse von **2** vor dem Aufarbeiten kurze Zeit auf pH 4 eingestellt wurde, trat ein etwas weitergehender Abbau ein. Das in guter Ausbeute isolierte Produkt enthielt nur noch eine Orthoestergruppe, die durch das  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Signal bei 119,7 ppm bewiesen wird (Tab. 1). Da sowohl die Methylketongruppe (IR.:  $1715\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR.: 2,30 ppm;  $^{13}\text{C}$ -NMR.: 27,6 ppm) als auch die Methylendioxygruppe ( $^{13}\text{C}$ -NMR.:  $t$  bei 96,6 ppm) durch die Spektren ausgewiesen werden, muss der Baustein H (Eurekansäure-Teil) unverändert enthalten sein. Die Gesamtzahl der C-Atome (gemäss  $^{13}\text{C}$ -NMR. ca. 36) sowie die Anzahl der durch die Spektren ausgewiesenen charakteristischen Gruppen (5  $\text{CH}_3\text{C}$ ; 3  $\text{CH}_3\text{O}$  und 4 acetylierbare Hydroxylgruppen; vgl. Tabelle 1 und  $^1\text{H}$ -NMR. des Acetylderivates **8**) zeigen, dass offensichtlich eine Spaltung der



Molekel an der Orthoesterbindung bei C(16) stattgefunden hat. Das Abbauprodukt ist somit die der Flambeurekanose (9) [3] analoge Verbindung 7, die wir *Avileurekanose A* nennen. Die Beziehung zur Flambeurekanose wird aus der Gegenüberstellung der <sup>13</sup>C-NMR.-Spektren in *Tabelle 1* klar (vgl. [6]).

Den geringfügigsten Abbau erzielten wir wie beim Flambamycin [3] durch Kochen mit methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung. Das Hydrolyseprodukt 10 enthält noch beide Orthoestergruppen (<sup>13</sup>C-NMR.: 119,8 und 121,0 ppm) sowie den aromatischen Baustein (Signale von 115,0 bis 153,1 ppm, *Tab. 1*). Gemäss den Spektren von 10 und seinem Acetylderivat 11 (*Exper. Teil* und *Tab. 1*) ist einzig der Isobutyrylrest abgespalten worden. Das dem *Des-isobutyryl-avilamycin A* (10) analoge Abbauprodukt 12 des Flambamycins ist bereits von *Ollis et al.* [3] beschrieben worden. Sein <sup>13</sup>C-NMR.-Spektrum [6] ist in *Tabelle 1* zum Vergleich ebenfalls aufgeführt.

Völlig analog verliefen die alkalischen Hydrolysen des Avilamycins C (3) und führten je nach den Bedingungen zu *Des-dichlorisoeverninoyl-des-isobutyrylavilamycin C* (13; Acetylderivat: 14), *Avileurekanose C* (15; Acetylderivat: 16) und *Des-isobutyryl-avilamycin C* (17; Acetylderivat: 18). Die Strukturformeln ergeben sich aus den Spektren (*Tab. 1* und *Exper. Teil*); die Beweisführung erfolgt analog derjenigen bei den Hydrolyseprodukten von Avilamycin A (s. oben).

Die sechs hier erwähnten Abbauprodukte und ihre Acetylderivate bilden meistens entweder Öle oder sehr feine, teilweise miteinander verwachsene Nadeln, die eine *Röntgen*-Strukturanalyse nicht erlaubten. Dagegen konnten vom Acetylderivat 16 der Avileurekanose C schöne Prismen gezüchtet werden. Die *Röntgen*-Analyse dieser Verbindung ist in Kap. 2 beschrieben. Erstmals ist dadurch die Konfiguration an den C-Atomen 53 der Avilamycine A und C und an C(59) von Avilamycin C festgelegt und zusätzlich die früher abgeleitete Konfiguration an den

Tabelle 1.  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren einiger Abbauprodukte der Avilamycine und von Flambamycin in Penta-deuteriopyridin ( $\delta$  gegenüber TMS)

Art der C-Atome	Abbauprodukte							Zuordnung <sup>a)</sup>
	7	15	9 [6]	10	12 [6]	4	6 [6]	
CH <sub>3</sub> -C	14,2	13,8	14,2	14,2	14,3	14,1	14,3	C(58)
	16,4	16,4	16,3	16,4	16,4	16,3	16,3	C(35)
	19,2	19,3	18,7	17,8	17,8	17,9	18,0	C(27)
				17,8	17,8			C(8)
	21,1	19,6	19,1	17,8	18,0	18,1	18,2	C(28)
				18,8	18,8	18,8	18,9	C(15)
				20,0	19,4	19,9	19,4	C(21)
	27,6	21,3	27,6	27,5	27,7	27,6	27,7	C(60)
C-CH <sub>2</sub> -C				40,3	41,5	40,3	41,5	C(11)
				41,1	41,1	41,1	40,6	C(17)
	46,8	47,0		44,2		44,2		C(23)
CH <sub>3</sub> O	58,9	58,9	58,9	58,9	59,0	58,9	59,0	C(43)
	61,6	61,6	61,5	61,6	61,6	61,5	61,6	C(41)
	61,6	61,6	61,8	61,6	61,8	61,5	61,8	C(34)
				62,1	62,1			C(7)
CH-O } <sup>b)</sup>	64-84	64-83	<sup>c)</sup>	63-88	<sup>c)</sup>	64-88	<sup>c)</sup>	
CH <sub>2</sub> -O }	ca. 20 C	ca. 21 C		ca. 26 C		ca. 26 C		
O-CH <sub>2</sub> -O	96,6	96,5	96,9	96,8	96,6	96,6	96,9	C(61)
O-CH-O	96,6	96,6	96,7	96,8	96,6	96,6	96,6	C(36)
	98,6	98,8	98,7	98,7	98,7	98,5	98,7	C(44)
				101,3	101,3	101,4	101,6	C(10)
	101,9	102,0	102,0	102,4	102,8	102,4	102,8	C(22)
	105,0	105,2	105,1	105,0	105,2	104,9	105,2	C(29)
O-C $\begin{matrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{matrix}$	119,7	120,1	119,8	119,8	119,8	119,6	119,8	C(53)
				121,0	120,9	120,9	120,9	C(16)
arom. C				115,0	115,0			C(2)
				<sup>d)</sup>	119,8			C(4)
				<sup>d)</sup>	<sup>d)</sup>			C(6)
				133,5	133,5			C(5)
				152,8	152,8			C(3)
				153,1	153,2			C(1)
C=O				166,8	166,8			C(9)
	210,9		210,8	210,7	210,8	210,7	210,8	C(59)

a) Zuordnungen s. [4] [6].

b) Stark überlappende Signale.

c) Keine Angaben für die Abbauprodukte **6**, **9** und **12** des Flambamycins [6].

d) Signale durch Überlappung verdeckt.

übrigen Chiralitätszentren der Bausteine D bis H bestätigt worden. Die absolute Konfiguration ergibt sich aus der unabhängigen Chiralitätsbestimmung der Eurekaensäure (Baustein H [5]) sowie weiterer Einzelbausteine [3]. Für die Avilamycine A und C ergeben sich somit die Strukturformeln **2** bzw. **3**, in denen lediglich die Konfiguration an C(16) noch offen ist. Die nahezu vollkommene Übereinstimmung der  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Daten für alle vergleichbaren Zentren von Avilamycin A (**2**) und Flambamycin [4] sowie deren Abbauprodukte (Tab. 1) legt den Schluss nahe,

das die gleiche Konfiguration auch für das Flambamycin gilt, dem demnach die erweiterte Strukturformel **1** zugeteilt werden kann.

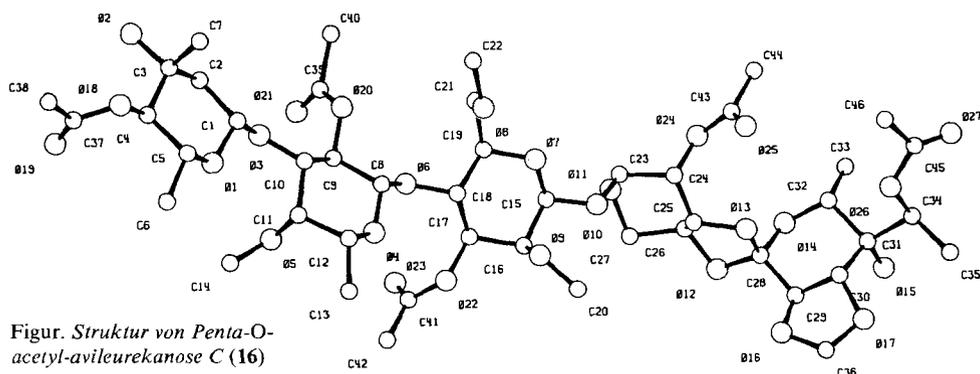
Es darf nicht unerwähnt bleiben, dass die Olgose, ein ähnliches Abbauprodukt des Everninomicins D, an allen vergleichbaren Zentren die gleiche Konfiguration besitzt wie die Avileurekanosen A und C [7].

**2. Röntgenstrukturanalyse von Penta-O-acetyl-avileurekanose C (16).** - Das Penta-O-acetylderivat **16** von Avileurekanose C (**15**) wurde aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Die Kristalle enthielten unterschiedliche Mengen an Lösungsmitteln. Der für die Röntgen-Strukturanalyse verwendete Kristall sollte gemäss <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum 2 mol Aceton sowie 2 mol Wasser enthalten. In der Strukturanalyse ergaben jedoch 3 Acetonmolekeln mit Besetzungsdichten unter 1 die beste Übereinstimmung mit der beobachteten Elektronendichteverteilung.

*Kristalldaten.* Penta-O-acetyl-avileurekanose C, C<sub>46</sub>O<sub>27</sub>H<sub>70</sub>, M = 1055, a = 9,049 (7), b = 13,609 (5), c = 13,650 (7) Å, α = 72,79 (4)°, β = 86,37 (5)°, γ = 85,21 (5)°, V = 1598,8 Å<sup>3</sup>, Raumgruppe P1, Z = 1. D<sub>m</sub> = 1,258 g · cm<sup>-3</sup>, D<sub>x</sub> (ohne eingeschlossenes Lösungsmittel) = 1,095 g · cm<sup>-3</sup>, D<sub>x</sub> (mit 2 mol Aceton und 2 mol Wasser) = 1,253 g · cm<sup>-3</sup>.

*Strukturanalyse.* Die Reflexintensitäten wurden auf einem Diffraktometer (Enraf-Nonius CAD-4, graphit-monochromatisierte MoKα-Strahlung) gemessen. Im Bereich bis θ = 24° wurden 5006 Reflexe erhalten, von denen 2959 Reflexe mit I > 3σ(I) verwendet wurden. Die Strukturaufklärung erfolgte unter Schwierigkeiten. Weder die direkten Methoden des SHELX-Programmsystems [8] noch MULTAN 77 [9] ergaben interpretierbare Lösungen. Erst eine experimentelle Version von MULTAN<sup>4)</sup> ermöglichte die Bestimmung eines Fragmentes von 27 Atomen, das durch Phasenverfeinerung und gewichtete *Fouriersynthesen* auf 67 der 73 C- und O-Atome der Molekel erweitert werden konnte. Die Vervollständigung und Verfeinerung der Struktur erfolgte durch Differenz-*Fouriersynthesen* und Verfahren der kleinsten Quadrate. Problematisch war die Berücksichtigung der eingebauten Lösungsmittelmolekeln. Als bester Kompromiss erwies sich die Annahme von 3 Acetonmolekeln mit Besetzungsdichten von 0,80, 0,75 und 0,80. Mit diesen Annahmen und H-Atomen an berechneten Lagen (ohne die H-Atome der Hydroxylgruppen O(2) und O(15)) ergab sich ein endgültiger R-Wert von 0,084.

Kristallkoordinaten und Bindungslängen sind in den *Tabellen 2* und *3* zusammengestellt<sup>5)</sup>. Die Struktur der Molekel ist aus der *Figur* ersichtlich. Die Kon-



Figur. Struktur von Penta-O-acetyl-avileurekanose C (**16**)

<sup>4)</sup> Ausgearbeitet anlässlich der NATO Summer School on Direct Methods, 1980, Universität York, England. Wir danken Dr. W. B. Schweizer und Dr. S. J. Fiske für ihre entscheidende Hilfe.

<sup>5)</sup> Listen mit Strukturparametern, anisotropen Vibrationsparametern, berechneten Lagen von H-Atomen und Bindungswinkeln stehen auf Verlangen zur Verfügung.



Tabelle 3. Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] von **16** (mit Standardabweichungen in Klammern)

Bindung	Länge	Bindung	Länge	Bindung	Länge
O(1)-C(1)	1,43 (2)	O(14)-C(32)	1,45 (2)	C(8)-C(9)	1,51 (2)
O(1)-C(5)	1,39 (2)	O(15)-C(31)	1,42 (2)	C(9)-C(10)	1,51 (2)
O(2)-C(3)	1,42 (2)	O(16)-C(29)	1,42 (2)	C(10)-C(11)	1,54 (2)
O(3)-C(1)	1,41 (2)	O(16)-C(36)	1,41 (3)	C(11)-C(12)	1,52 (3)
O(3)-C(10)	1,42 (2)	O(17)-C(30)	1,45 (2)	C(12)-C(13)	1,49 (3)
O(4)-C(8)	1,38 (2)	O(17)-C(36)	1,36 (3)	C(15)-C(16)	1,52 (2)
O(4)-C(12)	1,46 (2)	O(18)-C(4)	1,46 (2)	C(16)-C(17)	1,51 (3)
O(5)-C(11)	1,40 (2)	O(18)-C(37)	1,35 (2)	C(17)-C(18)	1,49 (2)
O(5)-C(14)	1,40 (3)	O(19)-C(37)	1,17 (2)	C(18)-C(19)	1,53 (2)
O(6)-C(8)	1,41 (2)	O(20)-C(9)	1,43 (2)	C(19)-C(21)	1,48 (2)
O(6)-C(18)	1,44 (2)	O(20)-C(39)	1,37 (2)	C(23)-C(24)	1,56 (2)
O(7)-C(15)	1,41 (2)	O(21)-C(39)	1,15 (2)	C(24)-C(25)	1,48 (2)
O(7)-C(19)	1,44 (2)	O(22)-C(17)	1,46 (2)	C(25)-C(26)	1,49 (2)
O(8)-C(21)	1,34 (2)	O(23)-C(41)	1,18 (2)	C(26)-C(27)	1,53 (3)
O(8)-C(22)	1,48 (3)	O(24)-C(24)	1,42 (2)	C(28)-C(29)	1,47 (2)
O(9)-C(16)	1,39 (2)	O(24)-C(43)	1,34 (2)	C(29)-C(30)	1,49 (2)
O(9)-C(20)	1,39 (3)	O(25)-C(43)	1,20 (3)	C(30)-C(31)	1,50 (2)
O(10)-C(15)	1,40 (2)	O(26)-C(34)	1,47 (2)	C(31)-C(32)	1,58 (3)
O(10)-C(23)	1,38 (2)	O(26)-C(45)	1,36 (2)	C(31)-C(34)	1,56 (2)
O(11)-C(23)	1,44 (2)	O(27)-C(45)	1,15 (3)	C(32)-C(33)	1,53 (3)
O(11)-C(27)	1,43 (2)	C(1)-C(2)	1,54 (2)	C(34)-C(35)	1,52 (3)
O(12)-C(26)	1,44 (2)	C(2)-C(3)	1,52 (2)	C(37)-C(38)	1,49 (2)
O(12)-C(28)	1,41 (2)	C(3)-C(4)	1,50 (2)	C(39)-C(40)	1,55 (3)
O(13)-C(25)	1,44 (2)	C(3)-C(7)	1,54 (2)	C(41)-C(42)	1,45 (3)
O(13)-C(28)	1,44 (2)	C(4)-C(5)	1,53 (2)	C(43)-C(44)	1,49 (3)
O(14)-C(28)	1,40 (2)	C(5)-C(6)	1,51 (3)	C(45)-C(46)	1,47 (3)

## Lösungsmittelmolekeln

Bindung	L1	L2	L3
C(1)-O(2)	1,32 (5)	1,10 (6)	1,31 (6)
C(1)-C(3)	1,51 (6)	1,35 (7)	1,64 (6)
C(1)-C(4)	1,39 (7)	1,52 (5)	1,50 (5)

## Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [10].

**Alkalischer Abbau von Avilamycin A (2).** - Bildung von *Des-dichlorisoeverninoyl-des-isobutyryl-avilamycin A (4)*. Eine Lösung von 500 mg Avilamycin A (**2**) in 5 ml 10proz. wässr. NaOH-Lösung wurde 3 Std. auf 70° erwärmt und in die erkaltete Lösung bis zur Sättigung CO<sub>2</sub> eingeleitet. Nach dem Eindampfen i.V. wurde der Rückstand mit abs. Äthanol ausgezogen, von unlöslichen Salzen durch Zentrifugieren abgetrennt und der lösliche Anteil nach erneutem Eindampfen an 100 g Kieselgel chromatographiert. Eluieren mit CHCl<sub>3</sub>/MeOH 6:1 gab 320 mg (84%) praktisch einheitliches amorphes Pulver. Nochmaliges Chromatographieren und Umkristallisation aus Aceton/Benzol gab reines **4** als farblosen Nadelfilz, Smp. ca. 188° (Zers.). - IR. (KBr): u.a. 3445, 1712. - <sup>13</sup>C-NMR. (D<sub>5</sub>-Pyridin): Tabelle 1.

Das *Hexa-O-acetylderivat 5* wurde mit Essigsäureanhydrid/Pyridin (15 Std., RT.) hergestellt und durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt; farblose, zähe Flüssigkeit. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3455w br., 1750-1730 br. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,0-1,4 (m, 18 H, 6 CH<sub>3</sub>); 1,6-2,4 (m, 6 H); 1,98 (s, 3 H), 2,00

(s, 3 H), 2,01 (s, 6 H), 2,08 (s, 3 H) und 2,10 (s, 3 H, total 6 CH<sub>3</sub>COO), 2,30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO-C), 3,1-5,5 (m, ca. 34 H), 3,35 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H) und 3,52 (s, 3 H, total 3 CH<sub>3</sub>O).

**Bildung von Avileurekanose A (7).** In gleicher Weise wie oben wurden 500 mg **2** mit 10proz. NaOH-Lösung hydrolysiert. Die erkaltete Lösung wurde mit 2M HCl auf pH 5 eingestellt. Nach 30 Min. wurde mit verd. NaOH-Lösung neutralisiert und die Lösung i.V. eingedampft. Durch Ausziehen mit abs. Äthanol und Zentrifugieren wurde das Hydrolysegemisch von anorganischen Salzen weitgehend befreit und der Extrakt nach dem Eindampfen an 100 g Kieselgel mit CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1 chromatographiert: 233 mg (80%) **7**, nach nochmaligem Chromatographieren und Umkristallisation aus Aceton/Äther feine Nadelchen, Smp. ca. 180° (Zers.). - IR. (KBr): 3430, 1715. - <sup>13</sup>C-NMR. (D<sub>5</sub>-Pyridin): s. *Tabelle 1*.

Das **Tetra-O-acetylderivat 8** lag nach dem Chromatographieren als zähes Öl vor. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3560, 3460, 1750-1715 br. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (d, J=6, 3 H); 1,12 (d, J=6, 3 H); 1,22 (s, 3 H); 1,27 (d, J=6, 3 H); 1,5-2,0 (m, 2 H); 2,02 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H) und 2,10 (s, 6 H, total 4 CH<sub>3</sub>COO), 2,30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO-C); 3,2-5,65 (m, 28 H); 3,36 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H) und 3,53 (s, 3 H, total 3 CH<sub>3</sub>O).

**Bildung von Des-isobutyryl-avilamycin A (10).** Eine Lösung von 400 mg **2** und 39 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 15 ml abs. Methanol wurde 1 Std. 40 Min. unter Rückfluss gekocht. In die erkaltete Lösung wurde bis zur Sättigung CO<sub>2</sub> eingeleitet und dann i.V. zur Trockne eingedampft. Durch Chromatographie an 100 g Kieselgel mit CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1 wurden 358 mg **10** erhalten, nach Umkristallisieren aus Aceton/Äther oder Aceton/Wasser verfilzte feine Nadelbüschel. - <sup>13</sup>C-NMR. (D<sub>5</sub>-Pyridin): s. *Tabelle 1*.

Das **Hexa-O-acetylderivat 11** war nach Chromatographie an Kieselgel eine farblose zähe Flüssigkeit. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3400 br., 1780, 1740. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,06 (d, J=6, 3 H), 1,15-1,41 (m, 15 H, 5 CH<sub>3</sub>); 1,5-2,2 (m, 6 H), 2,01 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H), 2,04 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H) und 2,09 (s, 3 H, total 5 CH<sub>3</sub>COO), 2,24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>COOAr), 2,29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO-C), 2,37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>Ar), 3,1-5,6 (m, ca. 34 H), 3,35 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,53 (s, 3 H) und 3,82 (s, 3 H, total 4 CH<sub>3</sub>O).

**Alkalische Hydrolysen von Avilamycin C(3).** - **Bildung von Des-dichlorisoeverninoyl-des-isobutyryl-avilamycin C (13).** Die Hydrolyse von 500 mg Avilamycin C (**3**) wurde wie oben mit 5 ml 10proz. wässr. NaOH-Lösung während 3 Std. bei 70° durchgeführt. Die mit CO<sub>2</sub>-Gas ges. Lösung wurde i.V. eingedampft und der Rückstand nach Abtrennung von alkohol-unlöslichen anorganischen Komponenten an Kieselgel chromatographiert. Mit CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1 wurden 316 mg (83%) **13** erhalten, das aus Aceton/Benzol in feinen Nadelchen auskristallisierte, Smp. ca. 215° (Zers.). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3440 br., kein C=O.

C<sub>48</sub>H<sub>78</sub>O<sub>28</sub> · H<sub>2</sub>O (1121,12) Ber. C 51,42 H 7,19% Gef. C 51,28 H 7,05%

Das **Hepta-O-acetylderivat 14** lag nach Chromatographie als zähflüssiges Öl vor, [α]<sub>D</sub> = -3° (c=0,70, MeOH). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3560, 1750-1735 br. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,1-1,45 (m, 21 H, 7 CH<sub>3</sub>); 1,5-2,4 (m, 6 H), 1,98 (s, 3 H), 1,99 (s, 3 H), 2,01 (s, 6 H), 2,06 (s, 3 H) und 2,08 (s, 6 H, total 7 CH<sub>3</sub>COO), 3,1-5,6 (m, ca. 35 H), 3,34 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H) und 3,52 (s, 3 H, 3 CH<sub>3</sub>O).

**Bildung von Avileurekanose C (15).** Wie oben wurden 500 mg **3** mit 5 ml 10proz. NaOH hydrolysiert. Die Lösung wurde mit 2M HCl auf pH 4 eingestellt, 5 Min. bei 20° stehengelassen, mit verd. NaOH-Lösung neutralisiert (pH ca. 7,5), i.V. eingedampft, der anorganische Anteil wie oben abgetrennt und das ölige Produkt an 100 g Kieselgel mit CHCl<sub>3</sub>/MeOH 4:1 chromatographiert: 270 mg (92%) **15**, nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Benzol sehr feine Kristalle, Smp. 182-184°, [α]<sub>D</sub> = -23° (c=0,55, MeOH). - IR. (KBr): 3480 br., 3410 br., kein C=O. - <sup>1</sup>H-NMR. (Pyridin-d<sub>5</sub> + Spur D<sub>2</sub>O): 1,28 (d, J=6, 3 H), 1,5-1,65 (m, 6 H), 1,60 (s, 3 H) und 1,83 (d, J=6, 3 H, total 5 CH<sub>3</sub>), 2,0-2,6 (m, 6 H), 3,30 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 3,72 (s, HOD), 3,6-5,7 (m, ca. 32 H), 5,75 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O). - <sup>13</sup>C-NMR. (D<sub>5</sub>-Pyridin): s. *Tabelle 1*.

Das **Penta-O-acetylderivat 16** ergab nach chromatographischer Reinigung und Umkristallisation aus Aceton/Benzol farblose Kristalle, Smp. ab ca. 113° (langsame Zers.), [α]<sub>D</sub> = -31° (c=0,65, MeOH). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3560, 3460 br., 1750-1730. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,1-1,4 (4 d, J=6, 12 H) und 1,22 (s, 3 H, total 5 CH<sub>3</sub>); 1,5-2,0 (m, 6 H), 2,02 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 2,08 (s, 6 H) und 2,10 (s, 3 H, total 5 CH<sub>3</sub>COO); 3,2-5,6 (m, ca. 29 H); 3,35 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H) und 3,53 (s, 3 H, total 3 CH<sub>3</sub>O).

C<sub>46</sub>H<sub>70</sub>O<sub>27</sub> · 2 H<sub>2</sub>O (1091,07) Ber. C 50,64 H 6,84% Gef. C 50,84 H 6,71%

Durch sehr langsames Kristallisieren aus Aceton/Hexan wurden für die Röntgen-Strukturanalyse geeignete Prismen erhalten, die nach kurzem Antrocknen (15 Min., 11 Torr) gemäss <sup>1</sup>H-NMR. noch ca. 2 mol Aceton gebunden enthielten.

*Bildung von Hepta-O-acetyl-des-isobutyryl-avilamycin C (18).* Die Hydrolyse von 400 mg **3** mit  $K_2CO_3$  in abs. Methanol gab unter den gleichen Bedingungen wie bei **2** 322 mg (87%) *Des-isobutyryl-avilamycin C (17)* als feinen Nadelfilz. Das wie üblich hergestellte Hepta-O-acetylderivat **18** war nach dem Chromatographieren ein zähes Öl. - IR. ( $CHCl_3$ ): 3560, 3450, 1780, 1750-1735. -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 1,1-1,4 (m, 21 H, 7  $CH_3$ ); 1,6-2,3 (m, 6 H); 2,01 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H), 2,04 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H) und 2,08 (s, 6 H, total 6  $CH_3COO$ ), 2,24 (s, 3 H,  $CH_3COOAr$ ), 2,37 (s, 3 H,  $CH_3Ar$ ), 3,1-5,6 (m, ca. 38 H), 3,34 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H,  $CH_3OAr$ ).

Die Mikroanalysen verdanken wir Herrn *D. Manser*, die IR.- und NMR.-Spektren unserer Abteilung für Instrumentalanalyse (Leitung Prof. *J. F. M. Oth*).

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *I. Schraner-Thein, H. Zähler, H. U. Hoppe, I. Hummel & A. Zeeck*, J. Antibiot. (im Druck).
- [2] *D. E. Wright*, Tetrahedron 35, 1207 (1979).
- [3] *W. D. Ollis, Ch. Smith & D. E. Wright*, Tetrahedron 35, 105 (1979).
- [4] *F. Buzzetti, F. Eisenberg, H. N. Grant, W. Keller-Schierlein, W. Voser & H. Zähler*, Experientia 24, 320 (1968); *W. Heilman, E. Kupfer, W. Keller-Schierlein, H. Zähler, H. Wolf & H. H. Peter*, Helv. Chim. Acta 62, 1 (1979); *W. Keller-Schierlein, W. Heilman, W. D. Ollis & Ch. Smith*, ibid. 62, 7 (1979).
- [5] *E. Kupfer, K. Neupert-Laves, M. Dobler & W. Keller-Schierlein*, Helv. Chim. Acta 63, 1141 (1980).
- [6] *W. D. Ollis, I. O. Sutherland, B. F. Taylor, Ch. Smith & D. E. Wright*, Tetrahedron 35, 993 (1979).
- [7] *A. K. Ganguly, O. Z. Sarre, A. T. McPhail & R. W. Miller*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 22.
- [8] *G. M. Sheldrick*, SHELX 76, 'Program for Crystal Structure Determination', University of Cambridge, England 1976.
- [9] *P. Main, L. Lessinger, M. M. Woolfson, G. Germain & J. D. Declercq*, MULTAN 77, University of York, England and Louvain, Belgium 1977.
- [10] *W. Keller-Schierlein & E. Kupfer*, Helv. Chim. Acta 62, 1501 (1979).