

die anschließende zweifache Fluorierung mit  $\text{SbF}_3/\text{Br}_2$ <sup>[12]</sup> liefern den Chlorether (–)-**5** (Sdp. 22–24 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -33$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ )). Dieser wird mit Na in  $\text{CH}_3\text{OH}$  in das Anästheticum (–)-Desfluran (–)-**6** überführt. Dabei entsteht eine 1.5/1-Mischung aus **5** und **6**, wie  $^1\text{H}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopisch festgestellt wurde. Das Anästheticum **6** wurde durch chirale Kapillargaschromatographie bei 35 °C auf einer ChiralDEX-G-TASäule (ASTEC, Whipppany, NJ) wegen seiner längeren Retentionszeit als das linksdrehende Isomer identifiziert<sup>[13]</sup>; da dies das (*S*)-konfigurierte Isomer ist<sup>[14]</sup>, ist die absolute Konfiguration von (–)-**2** ebenfalls *S*.

Diese Befunde deuten darauf hin, daß bei der Decarboxylierung von **1** die C-C-Bindung hoch stereospezifisch gespalten wird, wobei **2** unter 99.5% Inversion der Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoffatom entsteht. Dieses Ergebnis ist überraschend, wenn man bedenkt, daß bei acyclischen Verbindungen Decarboxylierungen<sup>[15]</sup> und ähnliche Reaktionen unter Bruch einer C-C-Bindung, wie die Spaltung tertärer Alkohole<sup>[16]</sup> und die Haller-Bauer-Spaltung<sup>[17]</sup> zu  $\leq 98\%$  unter Retention der Konfiguration ablaufen. In anderen Lösungsmitteln ist die Selektivität bei der Inversion der Konfiguration niedriger. Im vorliegenden Fall könnte das sehr hohe Maß der Inversion auf die stark elektronegativen  $\alpha$ -Substituenten in **1** zurückgeführt werden. Diese können durch Wasserstoffbrückenbindung das Proton des Triethylenglycols in die erforderliche Position auf der austretenden Carboxygruppe gegenüberliegenden Seite bringen. Diese Interpretation setzt voraus, daß die Decarboxylierung und das Absangen des resultierenden Organokaliumintermediates heterolytisch verlaufen, ein konzertierter Mechanismus ist allerdings ebenfalls möglich.

Wir haben gezeigt, daß eine  $\alpha$ -chirale enantiomerenreine acyclische Carbonsäure unter relativ scharfen Bedingungen unter nahezu vollständiger Inversion der Konfiguration decarboxyliert wird. Dieses Ergebnis ist besonders bemerkenswert, wenn man berücksichtigt, daß solche Carbonsäuren üblicherweise unter einem mittleren bis hohen Grad an Retention oder unter Racemisierung reagieren, wenn sie viel weniger drastischen Bedingungen ausgesetzt werden<sup>[15]</sup>. Unseres Wissens ist die Stereospezifität der C-C-Bindungsspaltung die höchste, die bisher für acyclische Verbindungen festgestellt wurde. Wir beschäftigen uns derzeit mit der Anwendung dieser Reaktion zur Synthese optisch aktiver Anästhetica und werden darüber hinaus anhand neuer mechanistischer Befunde grundlegende Zusammenhänge zwischen Inversion und Retention der Konfiguration bei den vorliegenden Reaktionen aufzeigen.

Eingegangen am 15. August 1994 [Z 7238]

**Stichworte:** Fluorkohlenwasserstoffe · Inhalationsanästhetica · Konfigurationsbestimmung

- [1] A. C. Hall, W. R. Lieb, N. P. Franks, *Br. J. Pharmacol.* **1994**, *112*, 906; B. D. Harris, E. J. Moody, A. S. Basile, P. Skolnick, *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *267*, 269; G. Lysko, J. Robinson, R. Casto, R. Ferrone, *ibid.* **1994**, *263*, 25.
- [2] D. L. Pearson, Dissertation, Cornell University, **1990**; *Diss. Abstr. Int. B* **1991**, *52*, 6400; C. G. Huang, L. A. Rozov, D. F. Halpern, G. G. Vernice, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7382; L. A. Rozov, C. G. Huang, D. F. Halpern, G. G. Vernice (Anquest), US-A 5283372, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 322740v].
- [3] D. U. Staer, A. Shitangkoon, G. Vigh, *J. Chromatogr. A* **1994**, *663*, 79; V. Schurig, H. Grosenick, *ibid.* **1994**, *666*, 617.
- [4] L. A. Rozov, K. Ramig, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4501.
- [5] G. Siegemund, R. Muschawec (Hoechst), US-A 3981927, **1976** [*Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 155327d].
- [6] L. A. Rozov, C. G. Huang, G. G. Vernice (Anquest), US-A 5205914, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 116811v].
- [7] G. Siegemund, R. Muschawec (Hoechst), DE-B 2361058, **1975** [*Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 163636q].
- [8] D. Sianesi, A. Pasetti, F. Tarli, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2312.
- [9] H. C. Brown, P. Heim, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912.

- [10] Alle neuen Verbindungen gaben den Erwartungen entsprechende Spektren und korrekte Verbrennungsanalysen.
- [11] Einkristalle des Ammoniumsalzes (*R*)-(+)·**4** wurden durch langsames Verdampfen einer Lösung in Wasser (12 Vol.-%) und Aceton gewonnen. Die Kristallstrukturbestimmung ergab, daß sich in der asymmetrischen Einheit zwei kristallographisch unabhängige Moleküle, A und B, mit ähnlicher Geometrie und gleicher Konfiguration befinden. Exemplarisch ist das Molekül A in Abb. 1 wiedergegeben. Alle Bindungslängen und -winkel entsprechen den Erwartungen.  $M_r = 301.71$ , monoklin, Raumgruppe  $P2_1$ ,  $a = 11.140(6)$ ,  $b = 17.275(5)$ ,  $c = 7.290(4)$  Å,  $\beta = 90.19(5)$ °,  $V = 1403(2)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.43$  g cm<sup>-3</sup>,  $\mu = 28.28$  cm<sup>-1</sup>. Der Datensatz wurde an einem farblosen Kristall mit den Abmessungen  $0.25 \times 0.25 \times 0.10$  mm<sup>3</sup> bei  $T = -160$  °C mit einem Rigaku-AFCSS-Diffraktometer aufgenommen;  $\omega/2\theta$ -Scans mit einer Scan-Geschwindigkeit von  $8-32^\circ \text{ min}^{-1}$  in  $\omega$  und einer Scan-Weite von  $(1.47 + 0.30 \tan \theta)^\circ$ ,  $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung (Graphitmonochromator). Die Gitterparameter wurden anhand von 25 Reflexen mit  $37.3^\circ < 2\theta < 77.2^\circ$  nach der Methode der kleinsten Quadrate bestimmt. Die drei Standardreflexe, die nach allen 150 Reflexen gemessen wurden, weisen keinen signifikanten Intensitätsabfall auf. Es wurde ein kompletter Satz von Friedel-Paaren aus insgesamt 3918 Reflexen ( $\sin \theta_{\text{max}}/\lambda = 0.56$  Å<sup>-1</sup>;  $0 \leq h \leq 13$ ,  $0 \leq k \leq 19$ ,  $-8 \leq l \leq 8$ ) aufgenommen; davon sind 3535 unabhängig ( $R_m = 0.055$ ; die Friedel-Paare wurden nicht gemittelt). Die Struktur wurde mit dem Programm MITHRIL gelöst und verfeinert (P. W. Ralffko, R. I. Fryer, L. V. Kudzma, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1993**, *49*, 116, zit. Lit.) auf der Basis von 2706 Reflexen mit  $I > 3.00 \sigma(I)$ . Alle Nichtwasserstoffatome wurden mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Den Wasserstoffatomen wurden berechnete Positionen und Temperaturfaktoren zugeordnet ( $\text{H-C} = 0.95$  Å;  $B_{\text{eq}}(\text{H}) = 1.2 B_{\text{eq}}(\text{C oder N})$ ).  $R^2 = 0.086$ ,  $R^s = 0.116$ , GOF = 2.64. Durch Hamilton-R-Test (D. Rogers, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1981**, *37*, 734) wurde die absolute Konfiguration von (*R*)-(+)·**4** bestätigt. Beide Datensätze für die Stereoisomere (*R*)-(+)·**4** und (*S*)-(–)-**4** wurden komplett verfeinert:  $R^2/R^s \approx R^s/R^s = 1.07$  ( $R^2 = 0.093$ ,  $R^s = 0.124$ , GOF = 2.82 für (*S*)-(–)-**4**). Die Richtigkeit der Zuordnung folgt aus dem berechneten Wert von  $\alpha < 10^{-10}$  bei  $N = 2364$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [12] T. Ishihara, M. Kuboshii, *Chem. Lett.* **1987**, 1145.
- [13] Es wurde gezeigt, daß (–)-**6** von dieser stationären Phase nach dem (+)-Enantiomer eluiert wird: L. A. Rozov, C. G. Huang, D. L. Halpern, G. G. Vernice, Abstract FLUO 19, vorgestellt auf dem 206. ACS National Meeting, Chicago, IL, August 1993. Die Zuordnung wurde durch Co-Injektion des Produktes und einer Probe von authentischem (±)-Desfluran bestätigt.
- [14] P. L. Polavarapu, A. L. Cholli, G. G. Vernice, *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82*, 791.
- [15] T. R. Doyle, O. Vogl, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8510; D. J. Cram, A. S. Wingrove, *ibid.* **1963**, *85*, 1100, zit. Lit.
- [16] T. D. Hoffmann, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1009, und frühere Veröffentlichungen in dieser Reihe; D. J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, **1965**, Kapitel 4.
- [17] J. P. Gilday, L. A. Paquette, *Org. Prep. Proc. Int.* **1990**, *22*, 169.

## 9-Methoxystroblurine – Bindeglieder zwischen Stroblurinen und Oudemansinen\*\*

Sylvia Zapf, Andreas Werle, Timm Anke\*, Dörte Klostermeyer, Bert Steffan und Wolfgang Steglich\*

Professor Werner Tochtermann zum 60. Geburtstag gewidmet

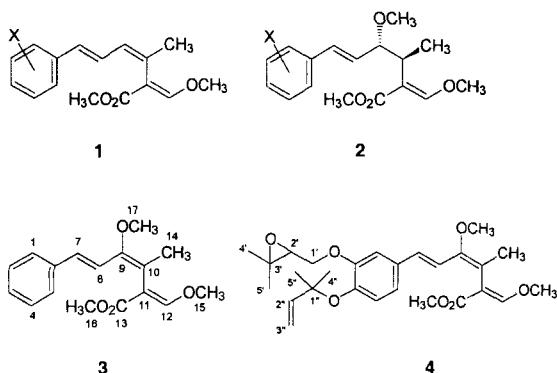
Stroblurine **1** und Oudemansine **2** haben als wirkungsvolle Fungizide aus Basidiomyceten-Kulturen großes Interesse erlangt<sup>[1]</sup>. Die Erkenntnis, daß die biologische Wirkung auf der

[\*] Prof. Dr. T. Anke, Dipl.-Biol. S. Zapf, A. Werle  
Lehrbereich Biotechnologie der Universität  
Paul-Ehrlich-Straße 23, D-67663 Kaiserslautern  
Telefax: Int. + 631/205-2999

Prof. Dr. W. Steglich, Dipl.-Chem. D. Klostermeyer, Dr. B. Steffan  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Karlstraße 23, D-80333 München  
Telefax: Int. + 89/5902-604

[\*\*] Antibiotica aus Basidiomyceten, 48. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. – 47. Mitteilung: R. Velten, D. Klostermeyer, B. Steffan, W. Steglich, A. Kuschel, T. Anke, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1017–1024.

(E)- $\beta$ -Methoxyacrylat-Einheit beruht<sup>[2]</sup>, führte zur Synthese einer großen Anzahl Analoga, von denen kürzlich die ersten industriellen Entwicklungspräparate vorgestellt wurden<sup>[3]</sup>. Mit den 9-Methoxystroblurinen **3** und **4** haben wir nun einen neuen Typ antifungisch wirksamer  $\beta$ -Methoxyacrylat-Antibiotika entdeckt, der Strukturmerkmale von **1** und **2** in sich vereinigt.



9-Methoxystroblurin A **3** wurde aus dem Kulturfiltrat (KF) einer äthiopischen *Favolaschia*-Art<sup>[4]</sup> durch Adsorption an Mitsubishi-Harz (Diaion HP 21) und anschließende Elution mit Aceton gewonnen. Nach Chromatographie des Rohprodukts ( $92.2 \text{ mg L}^{-1}$  KF) an Kieselgel 60 (Merck; Cyclohexan/EtOAc = 7:3) ließ sich **3** durch präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (Merck Lichrosorb Diol, 7  $\mu\text{m}$ ; Laufmittel Cyclohexan/tert-Butylmethylether = 95:5) rein erhalten (Ausbeute:  $2.4 \text{ mg L}^{-1}$  KF).

**3** hat nach dem hochaufgelöstem Elektronenstoßionisations(EI)-Massenspektrum die Summenformel  $C_{17}H_{20}O_4$  und zeigt die für Stroblurin A **1** ( $X = H$ ) charakteristischen Fragment-Ionen  $m/z$  121 und 75<sup>[5]</sup>. In den NMR-Spektren (Tabelle 1) sind die Signale der (E)- $\beta$ -Methoxyacrylat-Einheit zu erkennen<sup>[5]</sup>, während das 9-H-Signal der Stroblurin-Seitenkette fehlt. Ein zusätzliches Methoxy-Signal bei  $\delta_H = 3.61$  und die mit  $\delta_C = 152.7$  und 118.1 für konjugierte Vinylether typischen chemischen Verschiebungen von C-9 bzw. C-10 lassen erkennen, daß es sich bei dem Antibioticum um 9-Methoxystroblurin A **3** handelt. Die (E)-Konfiguration der 9-Doppelbindung wird durch den NOE-Effekt (NOE = Nuclear Overhauser Enhancement) zwischen den Methyl- und Methoxy-Substituenten bewiesen. Die *cis*-Anordnung dieser Gruppen bewirkt gegenüber Stroblurin A eine Hochfeldverschiebung des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signals der 14-Methylgruppe von  $\delta_C = 23.9$  nach  $\delta_C = 16.3$ .

9-Methoxystroblurin K **4**,  $C_{27}H_{36}O_7$ , wurde aus dem lyophilisierten Mycel der *Favolaschia*-Kultur durch Extraktion mit Methanol gewonnen und wie **3** gereinigt (Ausbeute:  $2.8 \text{ mg L}^{-1}$  Kultur). Die Verbindung ist nach den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (Tabelle 1) ein 9-Methoxystroblurin, das an der zentralen Phenyl-Einheit in 2,3-Stellung einen 1,1-Dimethyl-2-propenyl-oxo- und einen 3-Methyl-2,3-epoxybutyloxy-Substituenten trägt. Aus der invers detektierten  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Korrelation über mehrere Bindungen (HMBC-Spektrum<sup>[6]</sup>, Abb. 1) und  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -Entkopplungen ergibt sich die Anordnung der Substituenten, aus dem NOESY-Spektrum (Abb. 2) die Stereochemie der Hexatrienyl-Seitenkette. Damit wird für 9-Methoxystroblurin K die Struktur **4** bewiesen<sup>[7]</sup>.

Im EI-Massenspektrum von **4** führt die typische Stroblurin-Fragmentierung<sup>[5]</sup> zum Bruchstück **5** (Basispeak,  $m/z$  305), aus

Tabelle 1. Physikalische und spektroskopische Daten der Verbindungen **3** und **4**.

**3**: farbloses Öl;  $R_f = 0.72$  (Toluol/Aceton 70:30); UV/Vis (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 301$  (4.39), 230 nm (4.34); IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3423, 2942, 1709, 1628, 1449, 1435, 1250, 1127, 1071 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.84$  (s, 14-H), 3.61 (s, 17-H), 3.65 (s, 16-H), 3.75 (s, 15-H), 6.45 (d,  $J = 15.9 \text{ Hz}$ , 8-H), 6.64 (d,  $J = 15.9 \text{ Hz}$ , 7-H), 7.13 (dd,  $J = 7.1, 7.1, 1.5, 1.5 \text{ Hz}$ , 3-H), 7.22 (ddd,  $J = 7.2, 7.1, 1.5 \text{ Hz}$ , 2-H und 4-H), 7.30 (dd,  $J = 7.2, 1.5 \text{ Hz}$ , 1-H und 5-H), 7.33 (s, 12-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.3$  (C-14), 51.6 (C-16), 55.0 (C-17), 61.8 (C-15), 110.6 (C-11), 118.8 (C-10), 121.6 (C-8), 126.6 (C-1, C-5), 127.3 (C-3), 127.6 (C-7), 128.5 (C-2, C-4), 137.5 (C-6), 152.7 (C-9), 159.3 (C-12), 168.1 (C-13); EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 288.1397 (28) [ $M^+$ ], ber. ( $C_{17}H_{20}O_4$ ) 288.3444, 273 (46), 245 (11), 241 (14), 213 (36), 209 (13), 197 (15), 185 (17), 181 (18), 170 (71), 153 (28), 131 (29), 121 (100), 105 (40), 103 (25), 91 (21), 77 (37), 75 (36).

**4**: gelblich gefärbtes Öl;  $R_f = 0.77$  (Toluol/Aceton 70:30);  $[\alpha]_D^{25} = -8.8$  ( $c = 0.8$  in Chloroform); UV/Vis (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon) = 306$  (4.39), 230 nm (4.37); CD (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}(\Delta \epsilon) = 307$  ( $-0.38$ ), 260 ( $-0.33$ ), 222 nm ( $+1.53$ ); IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3424, 2940, 1710, 1629, 1503, 1437, 1267, 1196, 1127, 1068, 1020 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.23$  (s, 4'-H), 1.32 (s, 4''-H, 5''-H), 1.43 (s, 5'-H), 1.89 (s, 14-H), 3.66 (s, 17-H), 3.68 (dd,  $J = 7.8, 3.4 \text{ Hz}$ , 2'-H), 3.72 (s, 16-H), 3.81 (s, 15-H), 3.98 (dd,  $J = 12.3, 7.8 \text{ Hz}$ , 1'-H), 4.22 (dd,  $J = 12.3, 3.4 \text{ Hz}$ , 1'-H), 5.15 (dd,  $J = 10.7, 1.0 \text{ Hz}$ , 3'-H), 5.18 (dd,  $J = 17.6, 1.0 \text{ Hz}$ , 3''-H), 5.88 (dd,  $J = 17.6, 10.7 \text{ Hz}$ , 2''-H), 6.37 (d,  $J = 15.9 \text{ Hz}$ , 8-H), 6.59 (d,  $J = 15.9 \text{ Hz}$ , 7-H), 6.82 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 4-H), 6.94 (dd,  $J = 8.8, 2.2 \text{ Hz}$ , 5-H), 6.95 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1-H), 7.39 (s, 12-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.3$  (C-14), 21.8 (C-4'), 26.3 (C-4'' oder C-5'), 26.7 (C-4' oder C-2'), 28.1 (C-5'), 51.5 (C-16), 59.5 (C-17), 61.8 (C-15), 71.8 (C-1'), 75.5 (C-2'), 76.1 (C-1''), 81.7 (C-3'), 110.6 (C-11), 114.4 (C-3''), 118.1 (C-10), 120.1 (C-4), 120.4 (C-8), 121.6 (C-1 oder C-5), 122.5 (C-1 oder C-5), 126.8 (C-7), 132.9 (C-6), 143.6 (C-2''), 146.4 (C-3'), 150.7 (C-2), 152.7 (C-9), 159.3 (C-12), 168.1 (C-13); EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 472.2492 (17) [ $M^+$ ], ber. ( $C_{27}H_{36}O_7$ ) 472.5801, 440 (6) [ $M^+ - \text{MeOH}$ ], 372 (7), 306 (37), 305 (100), 288 (10), 237 (23), 235 (14), 193 (8), 153 (48), 121 (18), 97 (19), 75 (15), 69 (44).

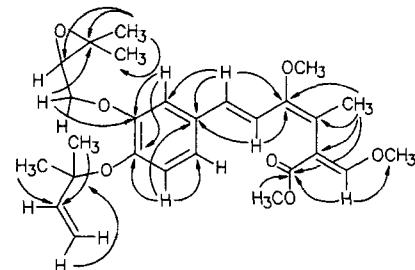


Abb. 1. Aus dem HMBC-Spektrum ermittelte  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Fernkopplungen von **4**.

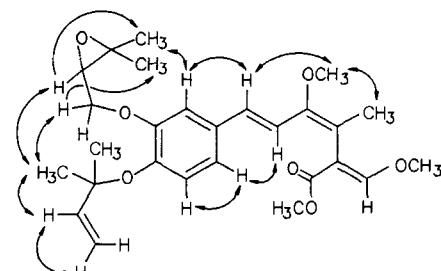
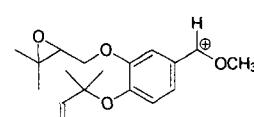


Abb. 2. Ausgewählte NOE-Beziehungen von **4**.

dem durch konsekutiven Verlust des Dimethylallyl- und Epoxyalkylrestes Fragment-Ionen entstehen, die intensive Signale bei  $m/z$  237 und 153 ergeben.

Auf die nahe biosynthetische Verwandtschaft der 9-Methoxystroblurine **3** und **4** mit den Ou-demansinen und Stroblurinen deutet das gemeinsame Vorkommen dieser Verbindungen in der *Favolaschia*-Kultur hin<sup>[9]</sup>.



Wie die Strobilurine und Oudemansine<sup>[11]</sup> hemmen **3** und **4** im Plattendiffusionstest eine große Zahl von Pilzen und Hefen bei sehr geringen Konzentrationen (Tabelle 2). Antibakterielle Aktivitäten konnten nicht festgestellt werden. Wie andere Strobilurine

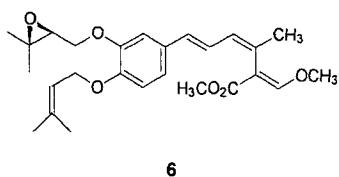
Tabelle 2. Antifungisches Wirkungsspektrum von 9-Methoxystrobilurin A und K (–: keine Hemmwirkung beobachtet, Werte mit i: unvollständige Hemmhöfe).

Testorganismus	Durchmesser Hemmhof [mm]			
	9-Methoxy-strobilurin A <b>3</b> 0.1	9-Methoxy-strobilurin K <b>4</b> μg pro Rondelle [a]	1	0.1
<i>Absidia glauca</i> (+)	–	15 i	–	10
<i>Absidia glauca</i> (–)	17 i	26 i	14	20
<i>Alternaria porri</i>	35 i	52 i	18 i	28 i
<i>Aspergillus ochraceus</i>	18 i	34 i	15 i	24 i
<i>Epicoccum purpurascens</i>	22 i	24 i	10 i	15 i
<i>Fusarium oxysporum</i>	24 i	35 i	–	12 i
<i>Fusarium fujikuroi</i>	32 i	40 i	12 i	15 i
<i>Mucor miehei</i>	23	37	14	20
<i>Paecilomyces variotii</i>	21 i	36 i	15 i	22 i
<i>Penicillium islandicum</i>	11 i	17 i	10 i	18 i
<i>Penicillium notatum</i>	26 i	37 i	15 i	21 i
<i>Rhodotorula glutinis</i>	15 i	25 i	10 i	17 i
<i>Ustilago nuda</i>	20 i	28 i	14 i	20 i
<i>Zygorrhynchus moelleri</i>	13 i	20 i	–	13 i

[a] Durchmesser 6 mm.

rine<sup>[10]</sup> sind die 9-Methoxy-Derivate sehr starke Hemmstoffe der Atmung. Bei *Penicillium notatum* wird die Atmung durch  $0.3 \mu\text{g mL}^{-1}$  9-Methoxystrobilurin A ( $1.04 \mu\text{M}$ ) und 9-Methoxystrobilurin K ( $0.64 \mu\text{M}$ ) vollständig gehemmt. Die atmungshemmende Wirkung der 9-Methoxystrobilurine ähnelt der von Strobilurin A und Oudemansin A. Dies zeigt, daß die Substitution durch eine Methoxygruppe an C-9 von Strobilurin A die Wirkung auf die Atmung nicht beeinträchtigt. Wie Strobilurin E<sup>[11]</sup> haben die 9-Methoxy-Derivate cytostatische Eigenschaften. HeLa-S3-Zellen zeigen deutliche Wachstumshemmung und Veränderungen der Morphologie in Gegenwart von  $2 \mu\text{g mL}^{-1}$  ( $6.94 \mu\text{M}$ ) **3** und  $4 \text{ ng mL}^{-1}$  ( $8.47 \text{ nM}$ ) **4**. Während **3** in

diesem Testsystem die gleiche Wirkung wie Strobilurin A zeigt, ähnelt die außerordentlich hohe Wirkung von **4** auf HeLa-S3-Zellen der von Strobilurin D **6**.



**6**

Eingegangen am 24. Juni 1994 [Z 7071]

**Stichworte:** Antibiotica · Fungizide · Oudemansine · Strobilurine

- [1] Übersichten: a) T. Anke, W. Steglich in *Biologically Active Molecules* (Hrsg.: U. P. Schluenzer), Springer, Berlin, 1989, S. 9–25; b) K. Beaumet, J. M. Clough, P. J. de Fraine, C. R. A. Godfrey, *Pestic. Sci.* 1991, 31, 499–519; c) H. Sauter, E. Ammermann, F. Roehl in *Crop Protection Agents from Nature: Natural Products and Analogues* (Hrsg.: L. G. Copping), Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995; d) J. M. Clough, *Nat. Prod. Rep.* 1993, 10, 565–574.
- [2] a) G. Schramm, Dissertation, Universität Bonn, 1980; T. Anke, G. Schramm, W. Steglich, G. von Jagow in *Roots of Modern Biochemistry* (Hrsg.: H. Klein-kauf, H.-H. von Döhren, L. Jaenicke), de Gruyter, Berlin, 1988, S. 657–662.
- [3] a) E. Ammermann, G. Lorenz, K. Schelberger, B. Wenderoth, H. Sauter, C. Rentzea, *Proc. Brighton Crop Prot. Conf. Pests Dis.* Vol. 1, The British Crop Protection Council, Brighton, 1992, S. 403–410; b) J. R. Godwin, V. M. Anthony, J. M. Clough, C. R. A. Godfrey, *ibid.*, S. 435–442.
- [4] Die leuchtend gelben Fruchtkörper der noch unbestimmten *Favolaschia*-Art (sp. 87129) wurden 1991 in Kolobo, Äthiopien, gesammelt und dienten über den Sporenabdruck zur Anlage der Myzelkultur. Kulturbedingungen im 100-L-Maßstab: HMG-Medium (Hefeextrakt 4, Malzextrakt 10, Glucose 4 g L<sup>-1</sup>; pH 5.5). Nach fünf bis sieben Tagen war die Fermentation beendet.
- [5] G. Schramm, W. Steglich, T. Anke, F. Oberwinkler, *Chem. Ber.* 1978, 111, 2779–2784.
- [6] A. Bax, D. Marion, *J. Magn. Reson.* 1988, 78, 186–191.
- [7] Das strukturell nahe verwandte 4-Hydroxystrobilurin D mit einem (S)-2-(3-Methyl-2,3-epoxybutyloxy)-Substituenten [8] zeigt eine optische Drehung von  $[\alpha]_D^{22} = +22$  ( $c = 0.3, \text{CHCl}_3$ ). Wegen des unterschiedlichen Chromophors gestattet der negative Drehwert  $[\alpha]_D^{23} = -8.8$  ( $c = 0.8, \text{CHCl}_3$ ) von **4** keine zuverlässige Aussage über die absolute Konfiguration dieser Verbindung. Auch die CD-Kurven zeigen keinen eindeutig spiegelbildlichen Verlauf.
- [8] S. Backens, W. Steglich, J. Bäuerle, T. Anke, *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 405–409.
- [9] T. Anke und S. Zapf konnten neben **3** und **4** die Strobilurine A, D, E und F sowie Oudemansin A aus der *Favolaschia*-Kultur isolieren.
- [10] W. F. Becker, G. von Jagow, T. Anke, W. Steglich, *FEBS Lett.* 1981, 132, 329–333.
- [11] W. Weber, T. Anke, B. Steffan, W. Steglich, *J. Antibiot.* 1990, 43, 207–212.