

## 157. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

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

### Über die Aspochalasine A, B, C und D

von Walter Keller-Schierlein und Ernst Kupfer

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

Herrn Prof. Dr. *Edgardo Giovannini* zum 70. Geburtstag gewidmet

(30. III. 79)

---

#### Metabolites of Microorganisms. The Aspochalasins A, B, C, and D

##### Summary

The structures of the antibiotic aspochalasin B (asposterol) and its inactive co-metabolites aspochalasin A, C, and D from *Aspergillus microcysticus* (Tü 502) were elucidated by extended spectroscopic studies and chemical degradation. The structures are: aspochalasin A = 10-isopropyl-14-methyl[11]cytochalasa-6, 13-dien-1, 17, 18, 21-tetrone (**32**), aspochalasin B = 17-hydroxy-10-isopropyl-14-methyl[11]cytochalasa-6, 13, 19-trien-1, 18, 21-trione (**11**), and aspochalasin C = 17, 18-dihydroxy-10-isopropyl-14-methyl[11]cytochalasa-6, 13, 19-trien-1, 21-dione (**29**). Aspochalasin D (**1**) is a diastereomer of aspochalasin C (different configuration at C(17) or C(18)).

---

Vor einigen Jahren wurde über die Isolierung eines neuen Antibioticums aus einem Stamm von *Aspergillus microcysticus* (Stamm Tü 502) berichtet [2]. Wegen einer gewissen Ähnlichkeit bei der Fragmentierung im Massenspektrum mit den Sterinen wurde die Verbindung Asposterol genannt. Erste NMR.-Untersuchungen zeigten aber rasch, dass eine Verwandtschaft mit den Sterinen nicht in Frage kam. Im Einvernehmen mit den früheren Autoren [2] und als Ergebnis der nachfolgend beschriebenen Konstitutionsaufklärung wird das Antibioticum neu als Aspochalasin B bezeichnet.

Bei der chromatographischen Auftrennung neuer Fermentations-Extrakte, die wegen der Empfindlichkeit der Inhaltsstoffe in der Kälte durchgeführt wurde, fielen neben dem hochwirksamen Aspochalasin B drei Verbindungen an, die im biologischen Test wenig wirksam oder unwirksam waren. Ihre Elementarzusammensetzungen und spektroskopischen Eigenschaften verrieten aber eine nahe Verwandt-

<sup>1)</sup> 185. Mitt.: [1].

schaft mit Aspochalasin B. Sie wurden in der Reihenfolge ihrer dünn-schicht-chromatographischen Rf-Werte Aspochalasin A, C und D genannt. Von den vier Verbindungen konnte einzig das Aspochalasin D kristallisiert werden. Dieses fiel bei den meisten Züchtungen als Hauptkomponente an und war auch stabiler als die aktive Komponente B. Im ersten Teil dieser Arbeit wird daher vorwiegend die Konstitution des Aspochalasins D ermittelt; im zweiten Teil wird auf die Strukturermittlung der drei übrigen Verbindungen durch Verknüpfung mit dem Aspochalasin D eingegangen.

**Aspochalasin D.** - Das Aspochalasin D (**1**) zeigt im Massenspektrum ein Molekular-Ion mit  $m/z$  401, das demnach um zwei Einheiten grösser ist als das früher für Aspochalasin B gefundene [2]. Die somit vermutete Bruttoformel  $C_{24}H_{35}NO_4$  wurde durch die Mikroanalyse bestätigt. Das Aspochalasin D erwies sich durch seine Löslichkeitseigenschaften als neutral. Die Vermutung, dass das N-Atom einer Amidgruppe angehört, wird am besten durch ein Signal im  $^1H$ -NMR.-Spektrum seines Di-*O*-acetylderivates **2** bei 7,11 ppm bestätigt, das auf Zugabe von  $D_2O$  langsam verschwindet. Im  $^1H$ -NMR.-Spektrum von **1** (Fig. 2, Kurve 4) ordnen wir von drei Signalen austauschbarer Protonen dasjenige bei 9,01 ppm dem Amid-Proton zu. Eine Carbonylbande, die in den IR.-Spektren von Aspochalasin D (Fig. 1, Kurve 4) und zahlreichen Umwandlungsprodukten bei  $1685-1695\text{ cm}^{-1}$  auftritt, spricht für die Lage der Amidgruppe in einem 5gliedrigen Ring ( $\gamma$ -Lactam).

Von den vier O-Atomen von **1** gehören zwei sekundären Alkoholgruppen an, die sich leicht acetylieren lassen (Signale bei 2,04 und 2,13 ppm im  $^1H$ -NMR.-, Dublette bei 73,8 und 76,6 ppm im  $^{13}C$ -NMR.-Spektrum von **2**). Ein drittes O-Atom gehört aufgrund eines Signals bei 196,7 ppm im  $^{13}C$ -NMR.-Spektrum von **2** einer konjugierten Ketogruppe an, die sich auch im UV.-Spektrum von **1** ( $\lambda_{\max}$  248 nm,  $\log \epsilon$  3,92) zu erkennen gibt. Das vierte ist bereits oben einer Amidgruppe zugewiesen worden. Die IR.-Bande bei  $1690\text{ cm}^{-1}$  im IR.-Spektrum kommt offensichtlich durch Überlagerung der Keton- und Lactam-Carbonylbanden zustande.

Von fünf im  $^1H$ -NMR.-Spektrum von **1** erkennbaren Methylgruppen geben drei je ein Dublett ( $J=6,5$  Hz) im Bereich von 0,8-1,2 ppm. Die beiden andern liegen an Doppelbindungen ( $\delta=1,53$  und  $1,7$  ppm); ihre Signale sind nur durch weitreichende Wechselwirkungen schwach aufgespalten bzw. verbreitert. In den  $^1H$ -NMR.-Spektren von Aspochalasin D (**1**) und dessen Acetylderivat **2** erkennen wir ferner Signale von vier Protonen an Doppelbindungen. Zwei davon ( $\delta=7,07$  und  $7,80$  ppm) zeigen eine Kopplung von 16 Hz und liegen demnach *trans*-ständig an derselben Doppelbindung. Beide Signale sind noch durch ein weiteres Proton mit 5 bzw. 1 Hz. aufgespalten. Die beiden übrigen olefinischen Protonen ( $\delta=5,60$  und  $6,52$  ppm) lassen unter anderem eine weitreichende Wechselwirkung mit je einer Methylgruppe erkennen und gehören zwei ( $CH_3-C=CH$ )-Gruppen an.

Aspochalasin D (**1**) besitzt aufgrund des  $^1H$ - und des  $^{13}C$ -NMR.-Spektrums seines Acetylderivates **2** [Signale bei 125,2 (2 *d*), 130,8 (*d*), 136,3 (*s*), 136,3 (*d*) und 140,3 (*s*)] drei Doppelbindungen, von denen sich zwei leicht hydrieren liessen. Von den beiden epimeren Hydrierungsprodukten **3** und **4** fiel eines (**3**) in wesentlich

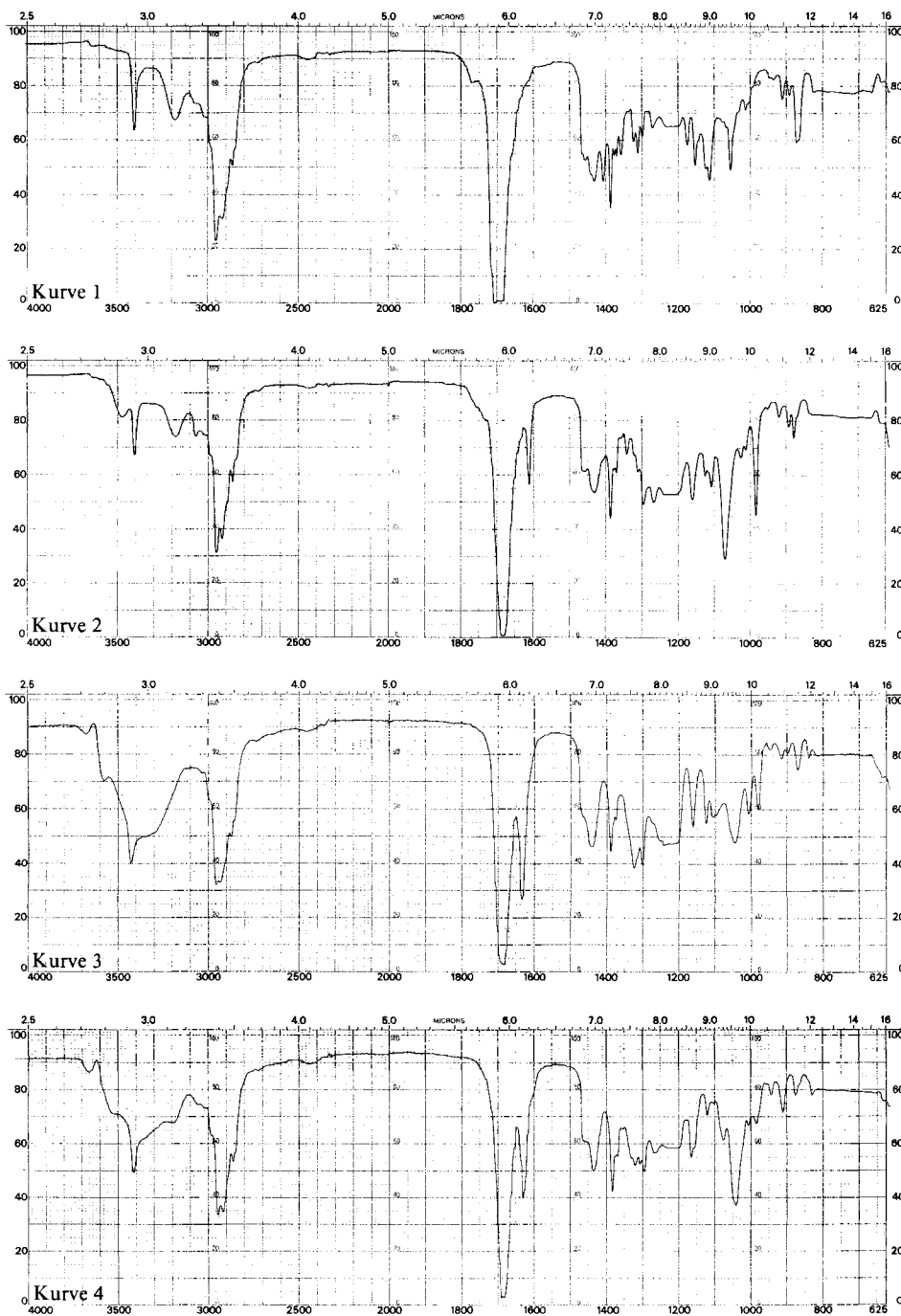
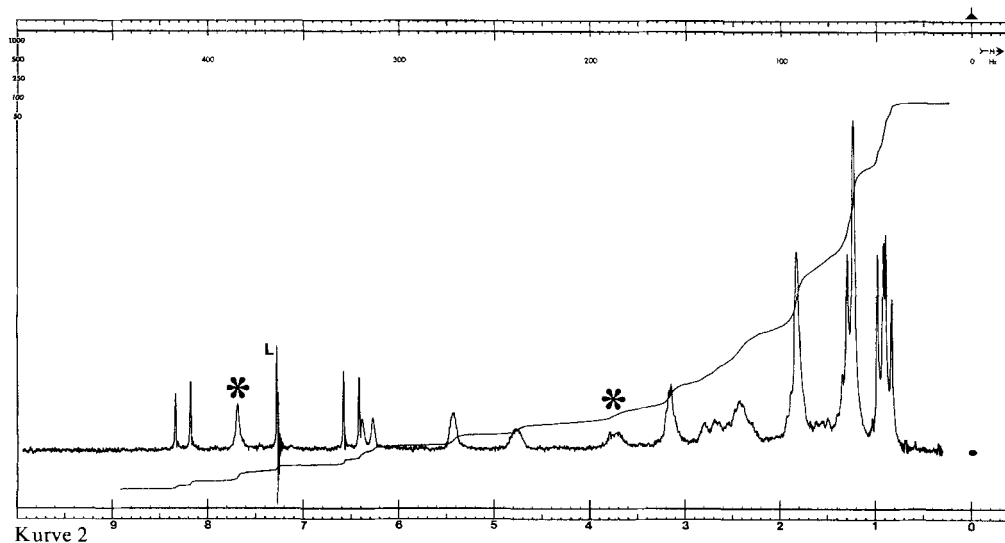
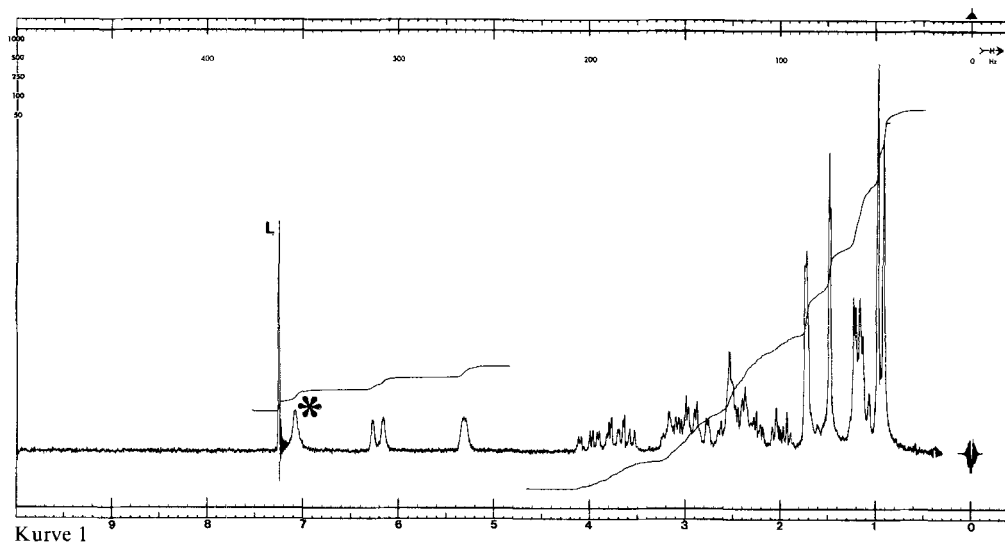


Fig. 1. IR-Spektren ( $\text{CHCl}_3$ ) der Aspochalasine. Kurve 1: Aspochalasin A (32); Kurve 2: Aspochalasin B (11); Kurve 3: Aspochalasin C (29); Kurve 4: Aspochalasin D (1)



grösserer Menge und in kristalliner Form an. Es enthält noch eine der ursprünglich zwei ( $\text{CH}_3\text{-C=CH}$ )-Gruppen, die sich in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **3**, seinem Epimeren **4** und den entsprechenden Acetylderivaten **5** und **6** durch Signale zu erkennen gibt (s. exper. Teil). Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **5** liegen die Signale der beiden einzigen olefinischen C-Atome bei 126,9 (*d*) und 134,4 ppm (*s*), im Einklang mit einer Gruppe  $\text{CH}_3\text{-C=CH}$ . Das Signal der Ketogruppe liegt jetzt bei 212,8 ppm und entspricht einem nicht konjugierten Keton. Das UV.-Spektrum von **5** zeigt oberhalb 210 nm keine intensive Bande.

Die beiden sekundären Hydroxylgruppen im Aspochalasin D (**1**) liegen an benachbarten C-Atomen, denn mit Natriumperjodat trat eine oxydative Spaltung

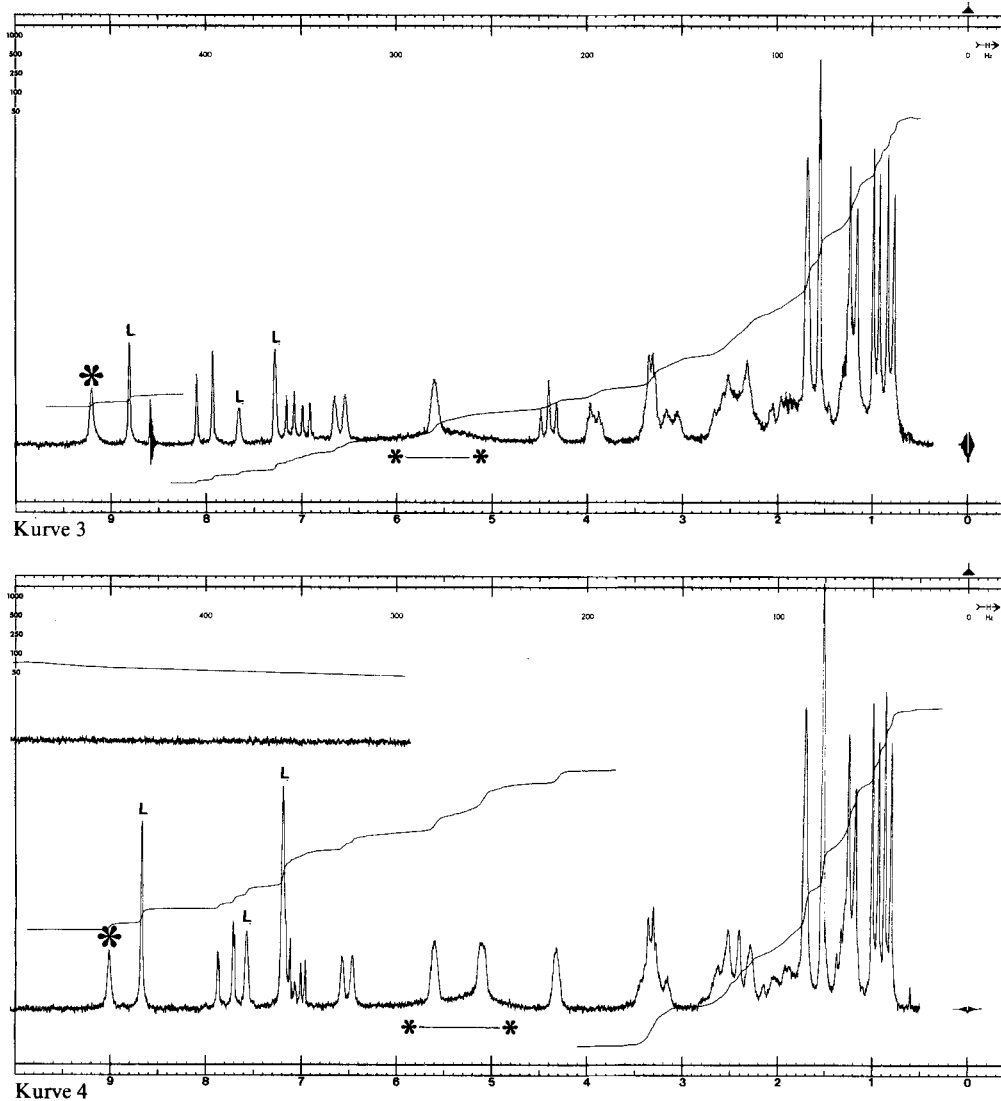
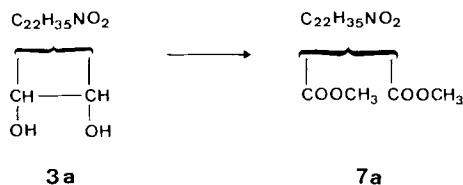


Fig. 2.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (100 MHz) der Aspochalasine. Kurve 1: Aspochalasin A (32) in  $\text{CDCl}_3$ ; Kurve 2: Aspochalasin B (11) in  $\text{CDCl}_3$ ; Kurve 3: Aspochalasin C (29) in  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ; Kurve 4: Aspochalasin D (1) in  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , L: Lösungsmittel; \* mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar

ein. Besser isolierbare Produkte wurden erhalten, wenn für diese Oxydation das Tetrahydroaspochalasin D 3 eingesetzt wurde: Der rohe Dialdehyd wurde mit Silberoxid oxydiert und die entstandene Disäure mit Diazomethan zum Dimethylester 7 verestert. Das Molekular-Ion im Massenspektrum von 7 mit  $m/z$  463 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_6$ ) ist mit der in den nachfolgenden Partialformeln 3a und 7a beschriebenen Deutung der Reaktionsfolge vereinbar: Die beiden Methoxylgruppen des



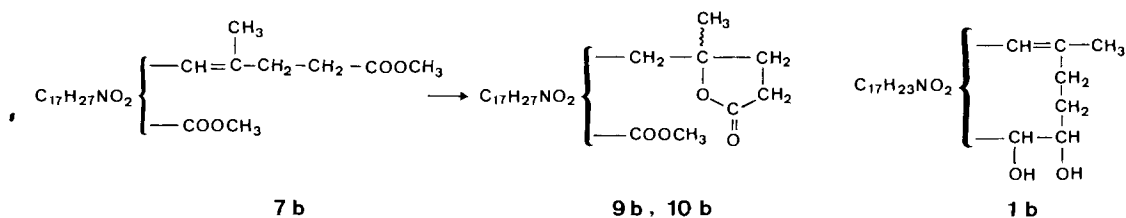
Esters **7** geben bei 3,65 ppm ein einziges Singulett zu 6 H; der Rest des Spektrums ist im Vergleich zu demjenigen von Tetrahydroaspochalasin **D 3** wenig verändert. So finden wir bei 0,8–1 ppm noch immer Signale von 4 Methylgruppen, bei 1,56 ppm dasjenige einer Methylgruppe an der Doppelbindung als Dublett mit  $J=1$  Hz, bei 5,77 ppm ein breites Dublett ( $J=11$  Hz) für das einzige olefinische Proton und bei 7,24 ppm das breite Singulett des Amidprotons. Die IR.-Banden bei 1690 und 3420  $\text{cm}^{-1}$  zeigen, dass der Lactamring erhalten geblieben ist. Die Tatsache, dass bei der Perjodat-Spaltung keine Trennung in zwei Abbauprodukte eingetreten ist, beweist, dass die Diolgruppe in **1** und **3** in einem Ring liegt.

Durch die Öffnung des Ringes an der Diolgruppe von **3** wurde die Reaktivität der ursprünglich schwer hydrierbaren Doppelbindung grundlegend verändert: Sie liess sich jetzt leicht hydrieren, wobei aus **7** eine gesättigte Verbindung **8**,  $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_6$  ( $M^+$  465), entstand. Dies bildet einen ersten Hinweis dafür, dass die Diolgruppe und die schwer hydrierbare Doppelbindung in **1** demselben Ring angehören.

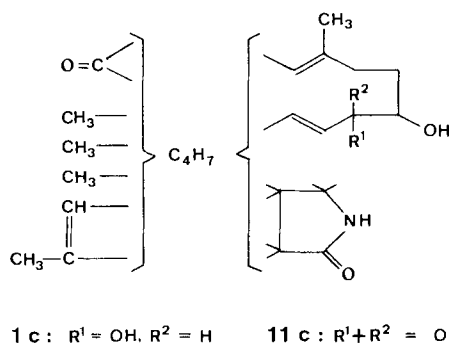
Über den Abstand der Doppelbindung von der Diolgruppe gibt die saure Hydrolyse des Diesters **7** Auskunft. Nach 15minütigem Kochen mit 10N HCl und Methylierung der rohen Säure mit Diazomethan wurde ein Gemisch zweier diastereomerer Produkte **9** und **10** erhalten, die an Kieselgel weitgehend getrennt wurden und von denen **9** kristallin ist. Es handelt sich sowohl bei **9** wie bei **10** um Monomethylester ( $^1\text{H-NMR.}$ ) der Zusammensetzung  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ , die je einen  $\gamma$ -Lactonring enthalten, der durch IR.-Banden bei 1760  $\text{cm}^{-1}$  bewiesen wird. Die IR.-Spektren der beiden Isomeren enthalten die Banden von drei weiteren Carbonylgruppen bei 1735 (Ester), 1710 (Keton) und 1685  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma$ -Lactam). Die ursprünglich an der Doppelbindung gelegene Methylgruppe gibt jetzt ein scharfes Singulett bei 1,36 (in **9**) bzw. 1,39 ppm (in **10**), das charakteristisch ist für eine Methylgruppe neben einer Sauerstofffunktion. Bei ca. 0,9 ppm zeigen die  $^1\text{H-NMR.}$ -Spektren von **9** und **10** noch die Signale von vier Methylgruppen als Dublette mit  $J \approx 7$  Hz. Über 4 ppm ist nur noch das breite Singulett des Amidprotons zu erkennen. Anzeichen für das Vorhandensein einer Doppelbindung fehlen. Der Übergang von **7** zu **9** und **10** wird durch die Partialformeln **7b**, **9b** und **10b** wiedergegeben<sup>2)</sup>. Für das Aspochalasin **D** ergibt sich daraus die Partialformel **1b**.

Eine der beiden Hydroxylgruppen von Aspochalasin **D (1)** ist allylischer Natur, was sich aus der Oxydierbarkeit mit Mangandioxid ergibt. Das dabei gebildete

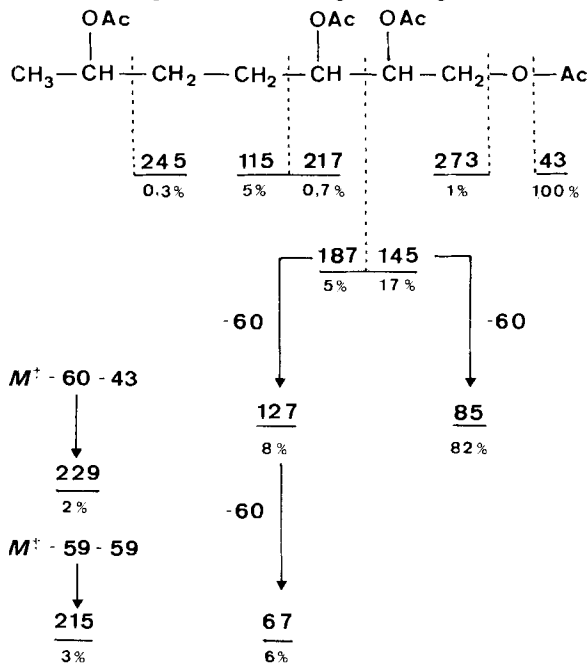
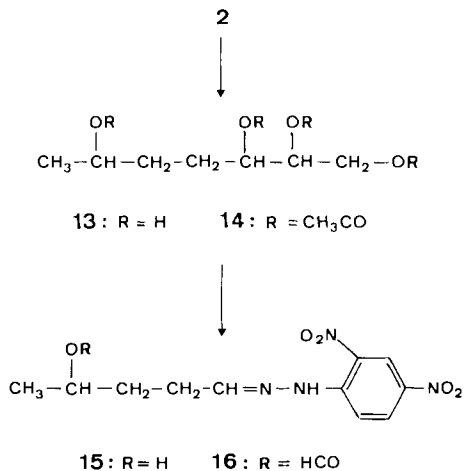
<sup>2)</sup> Eine andere mögliche Teilformel für das Abbauprodukt **7** mit der Doppelbindung in  $\beta, \gamma$ -Stellung zur Estercarbonylgruppe, die ebenfalls zu den  $\gamma$ -Lactonen **9b** und **10b** führen würde, wird durch spätere Abbaureaktionen ausgeschlossen.



Keton **11** wurde als Acetylderivat **12**,  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ , charakterisiert, das in allen Eigenschaften mit dem Acetylderivat von Aspochalasin B übereinstimmt. In seinem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Signale der Protonen an der disubstituierten Doppelbindung zwei scharfe Dublette mit  $J_{AB}=16$  Hz bei 6,34 und 8,38 ppm. Im Aspochalasin B (**11**) liegen die entsprechenden Signale bei 6,50 und 8,27 ppm (Fig. 2, Kurve 2). Für das Aspochalasin D erweitert sich die Partialformel **1b** demnach, unter Einbezug der bereits spektroskopisch abgeleiteten weiteren Gruppen, zur Partialformel **1c**, wobei der die Diolgruppe enthaltende Teil einem mittelgrossen Ring angehören muss. Dem Aspochalasin B muss demnach die Partialformel **11c** gegeben werden.



Der Bereich zwischen den beiden Doppelbindungen im Diol-Teil der Formel **1c** liess sich durch einen gezielten Abbau bestätigen. Die Ozonolyse von Di-*O*-Acetylaspochalasin D (**2**), Ozonidspaltung mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium und anschliessende Reduktion mit Natriumborhydrid führte zu einem Diacetat von **13**, dessen Tetraacetylderivat **14** chromatographisch gereinigt wurde. Das Massenspektrum von **14** zeigt zwar keinen Molekularpik ( $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_8$ , M.G. 332), die beobachteten Fragmente passen aber sehr gut auf die angegebene Strukturformel (s. *Schema 1*). Die Lage einer Acetoxygruppe an C(6) ergibt sich, ausser aus dem Fragment  $m/z$  245, auch aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit dem Methylsignal bei 1,19 ppm. Das Acetylderivat **14** ist ein Gemisch zweier Diastereomerer, denn bei der Kapillar-Gas-Chromatographie wird es in zwei Komponenten der Retentionszeiten 14,5 und 14,9 Min. aufgetrennt. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Gemisches ergeben sich dagegen keine Anzeichen von Uneinheitlichkeit.

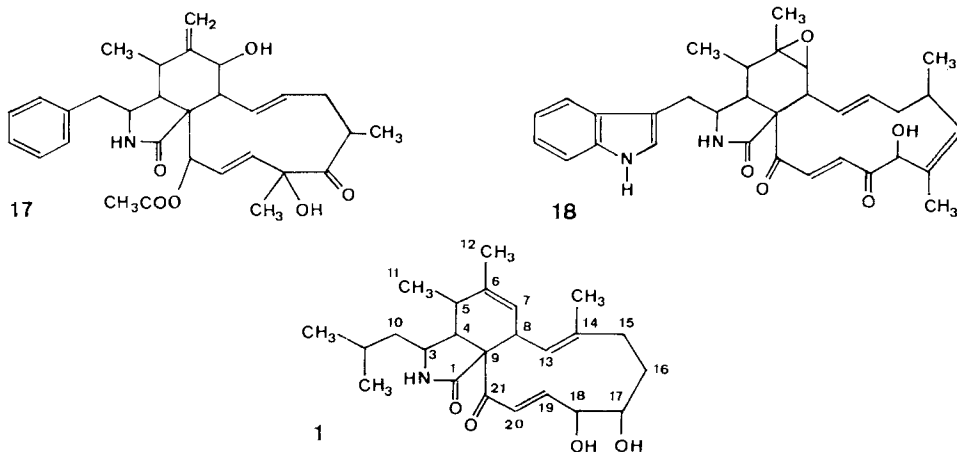
Schema 1. Massenspektrometrische Fragmentierung des Tetraacetats **14**Schema 2. Abbau des 17O,18O-Diacetylaspochalasins D (**2**) mit Ozon

Das aus dem reinen Tetraacetylderivat **14** mittels Lithiumaluminiumhydrid bereitete Tetrol **13** wurde mit Natriumperjodat oxydiert und das rohe Aldehydgemisch in die Dinitrophenylhydrazone übergeführt. Durch präparative Dünnschichtchromatographie wurden zwei einheitliche, gelbe Produkte erhalten. Das in geringerer Menge isolierte erwies sich durch das Massenspektrum als das erwartete



Derivat **15** des 4-Hydroxyvaleraldehyds; das Hauptprodukt war aber dessen *O*-Formylderivat **16**. Offensichtlich wurde der aus C(2) von **13** gebildete Formylrest noch vor der Ablösung vom Jodsäurerest in einem intramolekularen Prozess auf die Hydroxylgruppe übertragen. Die Strukturformel **16** ergibt sich aus dem Massenspektrum:  $M^+ = 310$ ,  $m/z$  265 ( $M^+ - \text{HCO}_2$ ), 264 ( $M^+ - \text{HCOOH}$ ), 235 ( $M^+ - \text{NO} - \text{HCO}_2$ ) usw. sowie aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Pentadeuteriopyridin, das mit dem Spektrum einer authentischen Probe übereinstimmt. Der  $\gamma$ -Hydroxyvaleraldehyd wurde nach *Helperich* [3] hergestellt, die *O*-Formylverbindung analog dazu (s. exper. Teil).

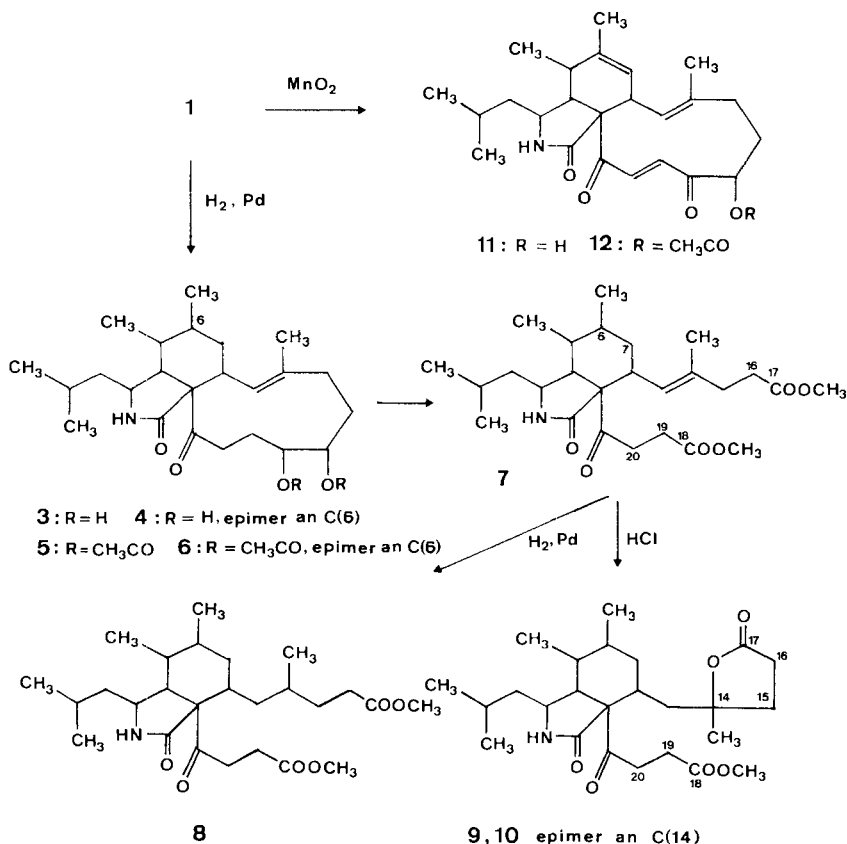
Die Partialformeln **1c** und **11c** erinnern in mancher Hinsicht an die bekannten Cytochalasine [4] und Chaetoglobosine [5]. Als typische Vertreter dieser Gruppen mit einem carbocyclischen mittleren Ring sind nachfolgend das Cytochalasin D (**17**) [6] und das Chaetoglobosin A (**18**) [5] durch Konstitutionsformeln wiedergegeben. Ein entscheidender Unterschied besteht allerdings darin, dass alle bisher bekannt gewordenen Vertreter dieser Gruppen einen Phenyl- oder Indolrest in der Seitenkette besitzen. In den Spektren der Aspochalasine sind dagegen keine Anzeichen eines aromatischen Bausteins vorhanden.



Die Strukturteile der Partialformel **1c** lassen sich auf mehrere Arten zu einer Formel zusammensetzen, die eine Verwandtschaft zu den Cytochalasinen ausdrückt. Von diesen Möglichkeiten drängt sich die Formel **1** in den Vordergrund, da sie mit einer Isobutylgruppe als Seitenkette eine häufig beobachtete Fragmentierung in den Massenspektren der Aspochalasine und ihrer Umwandlungsprodukte am besten erklärt. Die meisten Umwandlungsprodukte zeigen nämlich einen Pik mit  $m/z$  57, stets begleitet von Fragmenten mit  $m/z = 55$ , 43 und 41, viele auch einen solchen für ( $M^+ - 57$ ) oder dann ( $M^+ - 18 - 57$ ).

In der hypothetischen Formel **1** ist die Lage der Methylgruppen am Sechsering vorläufig in Analogie zu den Cytochalasinen angenommen worden. Mit dieser Formel lassen sich die bisher besprochenen Abbaureaktionen zwanglos formulieren (*Schema 3*). Die Formeln sind mit den spektroskopischen Eigenschaften der jeweiligen Produkte im Einklang.

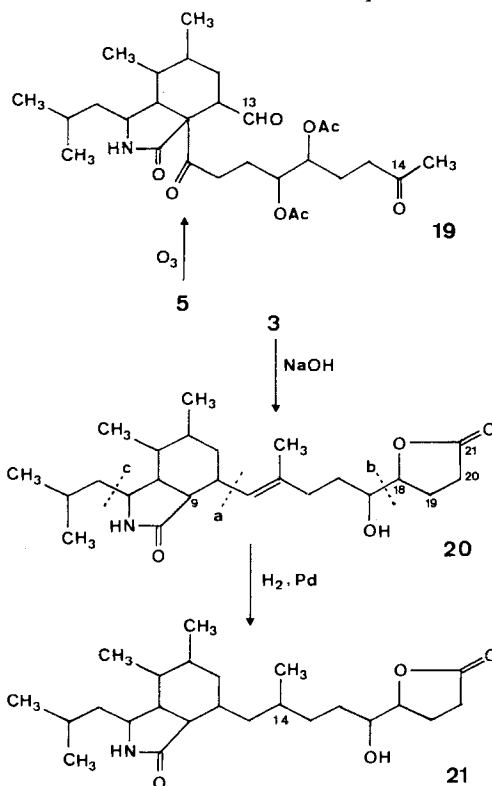
Schema 3. Hypothetische Formulierung einiger Reaktionen von Aspochalasin D (1)



Aufgrund dieser Formeln wurden eine Reihe von Abbaureaktionen gezielt durchgeführt. Die Ozonolyse von 17*O*, 18*O*-Diacetyl-6,7,19,20-tetrahydroaspochalasin D (**5**) mit anschliessender reduktiver Ozonidspaltung führte zum Ketoaldehyd **19** (s. *Schema 4*). Die Aldehydgruppe gibt sich durch ein Signal bei 9,66 ppm im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu erkennen. Singulette bei 2,01 ppm (6 H) und 2,11 ppm (3 H) zeigen die Anwesenheit einer Methylketon-Gruppierung neben den beiden *O*-Acetylgruppen an.

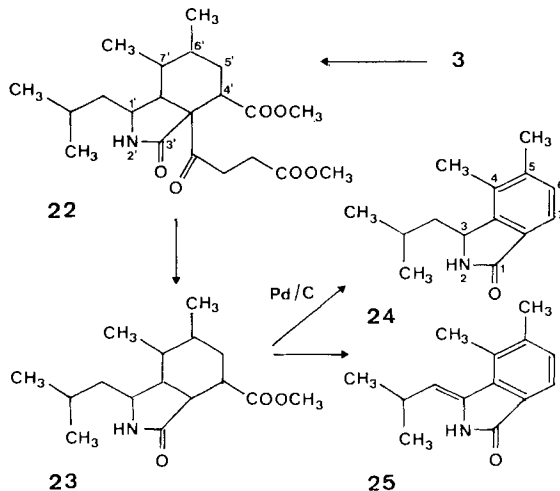
Die  $\beta$ -Stellung der Ketogruppe zur Amidcarbonylgruppe in der hypothetischen Formel **1** eröffnet neue Möglichkeiten für einen Abbau mittels *retro-Claisen*-Reaktion, die auch in der Cytochalasinreihe schon angewendet worden ist [3]. Durch Erhitzen von 6,7,19,20-Tetrahydroaspochalasin D (**3**) mit NaOH-Lösung wurde nach dem Ansäuern in mässiger Ausbeute ein  $\gamma$ -Lacton erhalten (IR.:  $1770\text{ cm}^{-1}$ ), dessen Massen- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit der Konstitutionsformel **20** vereinbar sind. Im Massenspektrum fällt der besonders intensive Pik bei 222 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}$ ) auf, der durch eine bevorzugte Abspaltung der Seitenkette bei *a*-zustande kommt. Ein weiterer prominenter Pik bei 320 ergibt sich aus der Ab-

Schema 4. Weitere Abbaureaktionen des Aspochalasin D (1)



spaltung des Lactonringes bei b. Die Fragmente  $m/z$  57 und 348 ( $M^+ - 57$ ) sind wie üblich durch Spaltung bei c zu erklären. Wie schon früher beobachtet, hat die Öffnung des 11gliedrigen Ringes eine Erhöhung der Reaktivität der Doppelbindung zur Folge. Das Lacton lässt sich leicht hydrieren zu **21** (IR.: 1770, 1690  $cm^{-1}$ ), dessen  $^1H$ -NMR.-Spektrum im Gebiet von 0,66–1,0 ppm Signale von fünf Methylgruppen zeigt. Die massenspektrometrische Fragmentierung verläuft ähnlich wie die von **20**.

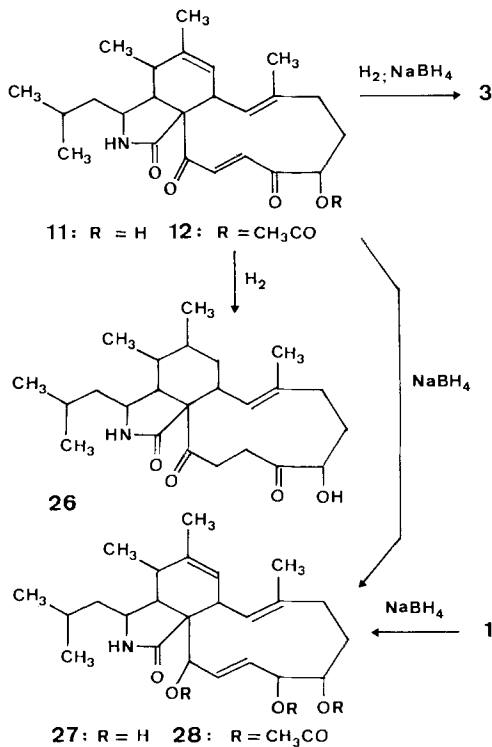
Durch eine Kombination mehrerer der besprochenen Reaktionen strebten wir schliesslich den Abbau von Aspochalasin D zu leicht synthetisierbaren Produkten an. Der mittels Natriumperjodat aus 6, 7, 19, 20-Tetrahydroaspochalasin D (**3**) hergestellte rohe Dialdehyd wurde bei  $-70^\circ$  ozonisiert und die durch oxydative Spaltung gewonnene  $C_{19}$ -Dicarbonsäure mit Diazomethan zum Dimethylester **22**,  $C_{21}H_{33}NO_6$  ( $M^+ 395$ ), verestert. Das chromatographisch gereinigte **22** zeigt im IR.-Spektrum die erwarteten Carbonylbanden bei 1735 (Ester) und 1698  $cm^{-1}$  (Überlagerung von Keton- und Lactam-Carbonylbande). Das  $^1H$ - und das  $^{13}C$ -NMR.-Spektrum sind im Einklang mit der Konstitutionsformel. Im Massenspektrum fällt der intensive Pik (Basispik) mit  $m/z$  281 ( $C_{16}H_{27}NO_3$ ) auf, der durch eine Abspaltung der Seitenkette unter Übertragung eines Protons von C(20) auf die Lactam-Carbonylgruppe (*MacLafferty*-Umlagerung) erklärbar ist.

Schema 5. Abbau des *Aspochalasin D* (**1**) zu den Isoindolinonen **24** und **25**

Der Ester **22** wurde mit NaOH-Lösung erhitzt und das rohe Spaltprodukt mit Diazomethan verestert. Durch präparative Schichtchromatographie wurde der Ester **23** in 55proz. Ausbeute in kristalliner Form erhalten und durch die Analysen und Spektren charakterisiert. Bei der anschliessenden Dehydrierung mittels Pd/C ging gleichzeitig die Methoxycarbonylgruppe verloren. Als Hauptprodukt wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie das Isoindolinon-Derivat **24** erhalten. Es stimmte in allen Eigenschaften mit einem synthetischen Präparat überein, über dessen Herstellung wir in der nachfolgenden Arbeit [7] berichten werden. Das nur in geringer Menge isolierte Nebenprodukt besitzt aufgrund des Massenspektrums zwei H-Atome weniger ( $M^+$  215 gegenüber 217). Die Strukturformel **25** ergibt sich aus der Übereinstimmung (Rf, IR., UV., MS.) mit einer synthetischen Probe [7]. Durch diesen Abbau wird das Substitutionsmuster am Sechsering des Aspochalasin D und damit die Konstitutionsformel **1** bewiesen. Nach den Nomenklaturregeln für die Cytochalasine [8] muss das Aspochalasin D als 17,18-Dihydroxy-10-isopropyl-14-methyl[11]cytochalasa-6,13,19-trien-1,21-dion bezeichnet werden.

**Aspochalasin B.** - Aspochalasin B (**11**), das einzige hoch wirksame Antibioticum dieser Reihe, wurde als blass gelbliches, amorphes Pulver erhalten und durch sein stabileres Acetylderivat **12** weiter charakterisiert. Eine kurze Beschreibung, vor allem durch Massenspektren und die biologischen Eigenschaften, ist bereits früher gegeben worden [2]. Das IR.-Spektrum (Fig. 1, Kurve 2) mit einer breiten Bande bei  $1685\text{ cm}^{-1}$  (Überlagerung von Lacton- und Keton-Carbonylbanden) zeigt Ähnlichkeit mit dem von Aspochalasin D (**1**). Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **11** (Fig. 2, Kurve 2) fällt als Hauptunterschied zu **1** auf, dass die Signale der Protonen an der disubstituierten Doppelbindung bei 6,50 und 8,27 ppm jetzt ein reines AB-System mit  $J_{AB} = 16\text{ Hz}$  bilden. Die Konstitutionsformel **11** eines 17-Hydroxy-10-isopropyl-14-methyl[11]cytochalasa-6,13,19-trien-1,18,21-trions ergibt sich be-

Schema 6. Reaktionen des Aspochalasins B (11)

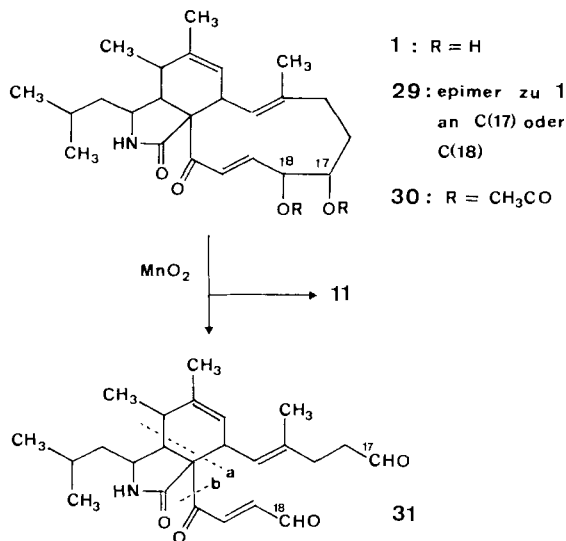


reits aus der oben beschriebenen Bildung des Antibioticums aus Aspochalasin D (1) mit Mangandioxid. Eine weitere Möglichkeit zur Verknüpfung mit 1 ergab sich durch katalytische Hydrierung von 11 zum Tetrahydroderivat 26, das mit 1 mol Natriumborhydrid zur Verbindung 3 reduziert wurde, deren Eigenschaften mit denen von 6, 7, 19, 20-Tetrahydroaspochalasin D übereinstimmten. Die Reduktion von Aspochalasin D (1) mit Natriumborhydrid führte zum Triol 27, das durch das Triacetylderivat 28 zusätzlich charakterisiert wurde. Das gleiche Triol wurde auch aus Aspochalasin B (11) mit dem gleichen Reduktionsmittel erhalten.

**Aspochalasin C.** - Diese Nebenkomponente wurde ebenfalls als amorphes Pulver isoliert, aber durch ein gut kristallisierbares Diacetylderivat 30, C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub>, besser charakterisiert. Die Aspochalasine C(29) und D (1) sind isomer, und die <sup>13</sup>C-NMR.-Spektren der entsprechenden Acetate 30 bzw. 2 zeigen die gleichen Arten von C-Atomen. Auch das IR.- (Fig. 1, Kurve 3) und das <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum (Fig. 2, Kurve 3) von 29 sind denen von 1 ähnlich.

Eine Möglichkeit zur Verknüpfung der beiden Aspochalasine C und D ergab sich auf folgende Weise. Die oben beschriebene Oxydation von 1 mit Mangandioxid gab das Aspochalasin B (11) mit einer Ausbeute von nur ca. 25-30%. Hauptprodukt war ein Dialdehyd 31, C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup> 399). Bei der analogen Behandlung von Aspochalasin C (29) wurde gar kein 11, sondern ausschliesslich der gleiche

Schema 7. Verknüpfung der Aspochalasine C (29) und D (1)



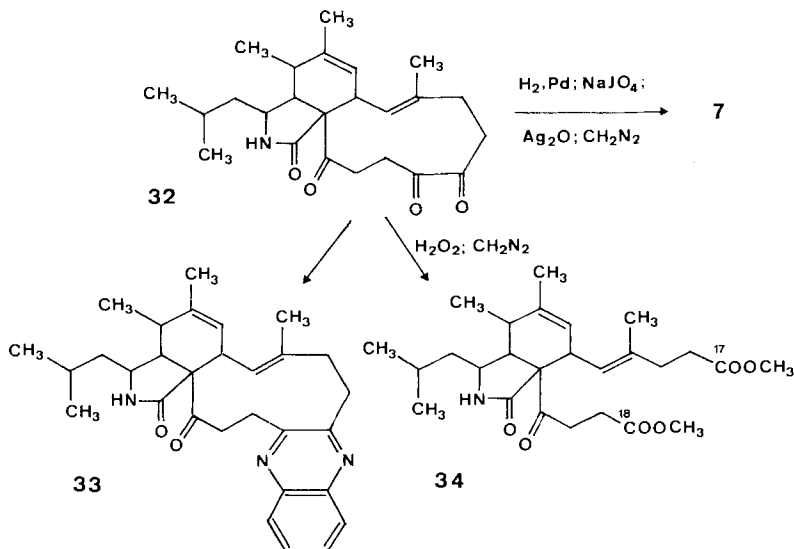
Dialdehyd **31** erhalten. Die beiden Aldehydgruppen gaben sich durch Signale bei 9,86 und 9,88 ppm im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu erkennen. Die im experimentellen Teil gegebene Zuordnung der übrigen Protonensignale stützt sich weitgehend auf Spinentkopplungs-Experimente. Im Massenspektrum von **31** führt eine Spaltung bei a (*retro*-Dienreaktion) zu den prominenten Fragmenten  $m/z$  178 und 221; der Basispeak ( $m/z$  316) ist durch die Abspaltung der Seitenkette bei b zu erklären.

Wie vor einigen Jahren *Ohloff et al.* gefunden haben [9], kann sich Mangandioxid ähnlich wie das Perjodat-Anion an ein 1,2-Diol zu einem cyclischen Ester anlagern; und auch der Zerfall des Esters unter Spaltung der (C-C)-Bindung verläuft analog. Die gleichzeitige Bildung von Aspochalasin B und Dialdehyd **31** aus Aspochalasin D sind Konkurrenzreaktionen. Aspochalasin B wird von Mangandioxid nicht angegriffen. Durch diese chemische Verknüpfung ist geklärt, dass das Aspochalasin C (**29**) ein Diastereomeres des Aspochalasins D (**1**) mit verschiedener Konfiguration an C(17) oder C(18) ist (Schema 7).

**Aspochalasin A.** - Aspochalasin A (**32**) ist ein hellgelbes, amorphes Pulver. Aufgrund des Molekular-Ions im Massenspektrum ( $M^+$  399;  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ ) ist es isomer zum Aspochalasin B (**11**). Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Fig. 2, Kurve 1) fehlen die Signale, die wir bei den andern Komponenten den Protonen an einer disubstituierten Doppelbindung zugeordnet haben. Dagegen liegen drei Ketogruppen vor, die im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum Signale bei 197,3, 202,3 und 208,7 ppm geben. Im IR-Spektrum (Fig. 1, Kurve 1) sind die Banden der Ketogruppen ( $1710\text{ cm}^{-1}$ ) und der Lactamgruppe ( $1690\text{ cm}^{-1}$ ) getrennt, ein Zeichen dafür, dass die Ketogruppen nicht konjugiert sind. Die aus diesen Gegebenheiten vermutete Konstitutionsformel **32** wurde wie folgt bewiesen.

Im UV-Spektrum erscheint eine schwache Bande bei 410 nm ( $\log \epsilon = 1,09$ ), die charakteristisch ist für 1,2-Diketone. Für eine 1,2-Diketogruppe spricht auch

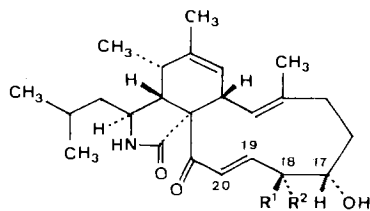
Schema 8. Reaktionen des Aspochalasins A (32)



die Reaktion mit *o*-Phenylendiamin zu **33**. Aufgrund des Massenspektrums ( $M^+$  471,  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$ ) und des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **33** liegt ein Chinoxalinderivat vor. Die kristalline Verbindung ist wahrscheinlich ein Monohydrat, beim Trocknen geht aber ein Teil des Kristallwassers verloren. Die Analyse passt am besten auf eine Verbindung mit einer halben Molekel Kristallwasser.

Mit Wasserstoffperoxid wurde Aspochalasin A (**32**) gespalten. Nach der Veresterung der rohen Säure mit Diazomethan wurde ein Dimethylester,  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_6$  ( $M^+$  461), erhalten, dessen IR-,  $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektrum auf die Formel **34** passen. Für die Verknüpfung mit Aspochalasin D (**1**) eignete sich die oxydative Ringspaltung des Hydrierungsproduktes von Aspochalasin A (**32**) besser. Der daraus mittels Natriumperjodat erhaltene rohe Aldehyd wurde mit Silberoxid oxydiert und die Säure mit Diazomethan verestert. Nach dreimaliger Chromatographie wurde der Dimethylester **7** rein erhalten und mit dem entsprechenden Abbauprodukt aus **1** identifiziert.

Über die Konfiguration der Aspochalasine lassen sich aufgrund unserer bisherigen Untersuchungen nur Vermutungen aussprechen. Wir nehmen an, dass im Bereich des Sechsrings und des  $\gamma$ -Lactamrings die Konfiguration gleich ist wie bei den Cytochalasinen [4]. In einem auf dieser Annahme aufgebauten Modell ist zu erkennen, dass bei einer  $\beta$ -ständigen Hydroxylgruppe an C(18) (Formel **35**) das H-Atom an C(18) nahezu senkrecht auf die C(19), C(20)-Doppelbindungsebene zu stehen kommt, was eine gute Voraussetzung für eine weitreichende Wechselwirkung zwischen H-C(18) und H-C(20) ist. Bei umgekehrter Konfiguration an C(18) (Formel **36**) liegt H-C(18) dagegen etwa in der Ebene der Doppelbindung und sollte keine Wechselwirkung mit H-C(20) eingehen. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Aspochalasin D (**1**; Fig. 2, Kurve 4) und seiner Derivate zeigen eine deutliche Kopplung  $J(18, 20)$  von ca. 1–1,5 Hz, im Spektrum von Aspo-



35 :  $R^1 = OH$ ,  $R^2 = H$

36 :  $R^1 = H$ ,  $R^2 = OH$

chalsin C (**29**; Fig. 2, Kurve 3) ist das Signal von H-C(18) dagegen ein reines Triplett mit  $J=8$  und dasjenige von H-C(20) ein klares Dublett mit  $J=16$ . Auf die *cis*-Lage der beiden Hydroxylgruppen im Aspochalasin C (**29**) und auf die *trans*-Anordnung im Aspochalasin D (**1**) schliessen wir aus dem unterschiedlichen Verhalten gegenüber Mangandioxid. Während bei **29** ausschliesslich Spaltung der (C-C)-Bindung eintritt, ist bei **1** die Konkurrenzreaktion - Oxydation zu Aspochalasin B (**11**) - mit ca. 30% doch beträchtlich (vgl. [9]). Aus diesen Gründen teilen wir vorläufig dem Aspochalasin D die Konfiguration **35**, dem Aspochalasin C die Konfiguration **36** zu.

Dem Stipendienfonds der Schweizerischen Gesellschaft für Chemische Industrie und der ETH, Zürich, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, Herrn Prof. Dr. W. Loeffler, Tübingen, für die Aspochalasine.

### Experimenteller Teil

**Allgemeines.** Smp. in offener Kapillare bestimmt, nicht korrigiert. UV.: Perkin-Elmer-Spektrometer 402; Angaben von  $\lambda_{max}$  in nm ( $\log \epsilon$ ). - IR.: Perkin-Elmer-Spektrometer 157 G; Angaben in  $cm^{-1}$ . -  $^1H$ -NMR.: Varian-Spektrometer HA-100 (100 MHz); chemische Verschiebungen in  $\delta$  gegenüber TMS. -  $^{13}C$ -NMR.: Varian-Spektrometer XL-100 (25,2 MHz); chemische Verschiebungen in  $\delta$  gegenüber TMS (in Klammer Aufspaltung im off-resonance-Spektrum). - MS.: Hitachi-Spektrometer RMU-6 M (Intensität in % des Basispiks). - Dünnschichtchromatographie (DC.): Kieselgel 60-Fertigplatten F<sub>254</sub>; Merck; die Flecke wurden durch Besprühen mit 50proz. Schwefelsäure und Erhitzen auf 200° oder mittels Joddampf sichtbar gemacht.

**1. Isolierung und Charakterisierung der Aspochalasine.** - Ein Rohextrakt [2] aus Kulturen von *Aspergillus microcysticus*, 5,5 g braune, zähe Masse, wurde in wenig Essigester gelöst und Petroläther zugegeben, bis kein Niederschlag mehr ausfiel. Der durch Filtration gesammelte pulverige Niederschlag (3,0 g) enthielt vor allem die Aspochalasine C und D (Rf 0,35 und 0,27; DC. mit AcOEt, blaue Fluoreszenz im UV.) neben wenig Aspochalasin B (Rf 0,54). Im Eindampfrückstand des Filtrats (2,3 g) waren die Aspochalasine A und B (Rf 0,53 bzw. 0,26 mit Chloroform/Essigsäuremethylester 4:1) angereichert. Der pulverige Niederschlag gab beim Chromatographieren (im Kühlraum bei ca. 4°) an 125 g Kieselgel 60 (Merck) mit Benzol/Essigester und reinem Essigester 250 mg noch nicht ganz einheitliches Aspochalasin B (**11**), 150 mg nahezu reines Aspochalasin C (**29**) und 1,231 g reines Aspochalasin D (**1**) neben uneinheitlichen Zwischenfraktionen. Die weitere Reinigung erfolgte durch nochmaliges Chromatographieren und bei **1** durch Kristallisation aus Essigester. Der Eindampfrückstand des Filtrats wurde unter ähnlichen Bedingungen an 125 g Kieselgel chromato-



graphiert und gab 687 mg einer aus Aspochalasin A (**32**) und **11** bestehenden Fraktion, anschliessend 202 mg einer vorwiegend **29** enthaltenden Fraktion und 450 mg unreines **1**. Die Trennung von 1,1 g Mischfraktion **32/11** an 120 g Kieselgel bei 4° ergab schliesslich 62 mg reines **32** und 670 mg reines **11** nebst einer Mischfraktion.

1.1. *Aspochalasin A (32)*. Hellgelbes, amorphes Pulver,  $[\alpha]_D^{25} = -20^\circ$  ( $c=0,27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – UV. (EtOH): 265 (2,61), 410 (1,09). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): *Figur 1*, Kurve 1. –  $^1\text{H-NMR}$ . (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *Figur 2*, Kurve 1. –  $^{13}\text{C-NMR}$ . (25 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13,4 (*qa*), 14,7 (*qa*), 19,9 (*qa*), 20,9 (*qa*), 23,7 (*qa*), 24,9 (*d*), 31,2 (2 *t*), 35,4 (*d*), 36,5 (*t*), 39,0 (*t*), 43,6 (*d*), 49,0 (*t*), 51,2 (*d*), 52,0 (*d*), 66,7 (*s*), 124,9 (2 *d*), 135,4 (*s*), 140,1 (*s*), 176,2 (*s*), 197,3 (*s*), 202,3 (*s*), 208,7 (*s*). – MS.: u.a. 399 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ , 19), 314 (18), 222 (100), 194 (49), 177 (30).

*Chinoxalinderivat 33*. Aus 20 mg **32** und 5,4 mg *o*-Phenylendiamin in 0,2 ml Äthanol; 15 Min., 20° (DC.: kein **32** mehr nachweisbar). Reinigung an Kieselgel mit Chloroform/Essigsäure-methylester 19:1 gab 21 mg (89%) **33** als gelbliches Pulver, nach Umkristallisieren aus Äthanol Smp. 133–134° (Zers.). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3425, 3200 br., 1690. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,87 (*d*,  $J=6$ , 6 H); 1,0–1,8 (*m*, 3 H); 1,12 (br. *s*, 3 H); 1,16 (*d*,  $J=6$ , 3 H); 1,72 (br. *s*, 3 H); 2,3–4,2 (*m*, 12 H); 5,40 (br., H–C(17)); 6,24 (br. *d*,  $J=12$ , H–C(13)); 6,33 (br. *s*, HN); 7,63 (*m*, 2 arom. H); 7,97 (*m*, 2 arom. H). – MS.: 471 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$ , 100), 456 (9), 443 (5), 428 (5), 414 (10), 376 (4), 291 (13), 277 (10), 239 (10), 237 (8), 235,5 ( $M^{2+}$ , 1), 211 (12), 199 (11), 169 (15), 57 (9), 55 (8), 43 (15), 41 (8).

$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$  (480,64) Ber. C 74,97 H 7,97 N 8,74% Gef. C 75,10 H 7,77 N 8,68%

1.2. *Aspochalasin B (11)*. Blassgelbes, amorphes Pulver,  $[\alpha]_D^{25} = -118^\circ$  ( $c=1,37$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – UV. (EtOH): 225 (3,99). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): *Figur 1*, Kurve 2. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): *Figur 2*, Kurve 2. –  $^{13}\text{C-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 13,8 (*qa*), 15,4 (*qa*), 20,2 (*qa*), 23,8 (*qa*), 25,0 (*qa*), 32,3 (*t*), 34,8 (*d*), 39,8 (*t*), 41,5 (*d*), 47,4 (*d*), 48,3 (*t*), 52,0 (*d*), 69,2 (*s*), 74,5 (*d*), 124,5 (*d*), 126,4 (2 *d*), 136,0 (*s*), 138,6 (*d*), 141,5 (*s*), 173,6 (*s*), 195,3 (*s*), 204,9 (*s*). – MS.: u.a. 399 ( $M^+$ , 98), 381 (33), 371 (16), 356 (11), 342 (15), 320 (11), 222 (36), 220 (100), 57 (35), 55 (81), 43 (86), 41 (48). – Mikrotitration mit HCl: keine Stufe.

$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4$  (399,58) Ber. C 72,15 H 8,33 N 3,51% Gef. C 71,96 H 8,38 N 3,35%

*17O-Acetylaspochalasin B (12)*. Aus 121 mg **11** mit 3 ml Pyridin/Essigsäureanhydrid 2:1 über Nacht hergestellt und an 6 g Kieselgel mit Chloroform/Essigester 9:1 chromatographiert: 52 mg blassgelbes, amorphes Pulver,  $[\alpha]_D^{25} = -127^\circ$  ( $c=1,00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3425, 3200 br., 1740, 1690, 1620. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,88 (*d*,  $J=6$ , 3 H); 0,90 (*d*,  $J=6$ , 3 H); 1,22 (br. *s*, 3 H); 1,24 (*d*,  $J=6$ , 3 H); 1,25–1,7 (*m*, 2 H); 1,80 (*d*,  $J=1$ , 3 H); 1,85–2,05 (br., 2 H); 2,08 (*s*, 3 H); 2,15–3,25 (br., 7 H); 5,35–5,55 (*m*, H–C(7) und H–C(17)); 6,37 (br. *d*,  $J=11$ , H–C(13)); 6,34 (*d*,  $J=16$ , 1 H); 6,58 (br. *s*, HN); 8,38 (*d*,  $J=16$ , 1 H). Durch Spin-Entkopplung wurden Wechselwirkungen zwischen folgenden Paaren von Protonen erkannt: H–C(8) (2,7) und H–C(13) (6,37); H–C(13) (6,37) und  $\text{H}_3\text{C}$ –C(14) (1,22); H–C(7) (5,42) und  $\text{H}_3\text{C}$ (12) (1,8). –  $^{13}\text{C-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): u.a. 6 *qa* von 13,9–23,7; 169,5 (*s*), 173,4 (*s*), 195,6 (*s*), 199,2 (*s*).

$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$  (441,55) Ber. C 70,71 H 7,99 N 3,17% Gef. C 70,56 H 8,08 N 3,06%

1.3. *Aspochalasin C (29)*. Farbloses, amorphes Pulver,  $[\alpha]_D^{25} = -86^\circ$  ( $c=1,37$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – UV. (EtOH): 240 (3,80). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): *Figur 1*, Kurve 3. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ): *Figur 2*, Kurve 3. – MS.: 401 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ , 10), 383 (8), 365 (4), 344 (1), 326 (2), 262 (37), 205 (11), 121 (100), 57 (18), 55 (50).

*17O,18O-Diacetylaspochalasin C (30)*. Aus 165 mg **29** wie oben bereitet. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Benzol/Essigester 3:1 und Umkristallisieren aus Benzol/Hexan 125 mg farblose Kristalle, Smp. 113–114 (Zers.),  $[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$  ( $c=1,30$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3420, 3180 br., 1735, 1690, 1630. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,95 (*d*,  $J=6$ , 6 H); 1,05–2,65 (*m*, 8 H); 1,25 (*d*,  $J=6$ , 3 H); 1,49 (*d*,  $J=1$ , 3 H); 1,80 (br. *s*, 3 H); 2,05 (*s*, 3 H); 2,10 (*s*, 3 H); 2,85 (br. *d*,  $J=11$ , 1 H); 2,9–3,3 (*m*, 2 H); 4,82 (*m*, H–C(17)); 5,30 (*t*,  $J=8$ , H–C(18)); 5,40 (br. *s*, 1 H); 6,02 (br. *d*,  $J=11$ , H–C(13)); 6,18 ( $d \times d$ ,  $J_1=16$ ,  $J_2=8$ , H–C(19)); 7,25 (br. *s*, HN); 7,45 (*d*,  $J=16$ , H–C(20)). Spinentkopplung: H–C(13) (6,02) und H–C(8) (2,85, br.  $d \rightarrow$  br. *s*); H–C(18) (5,30) und H–C(19) (6,18). –  $^{13}\text{C-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 13,7 (*qa*), 19,5 (*qa*), 20,1 (*qa*), 20,7 (*qa*), 20,8 (*qa*), 21,1 (*qa*), 24,0 (*qa*), 24,8 (*d*), 35,2 (*t*), 35,2 (*d*), 35,9 (*t*), 43,5 (*d*),

48,7 (t), 49,5 (d), 51,7 (d), 68,5 (s), 74,0 (d), 74,9 (d), 125,5 (d), 126,2 (d), 132,0 (d), 133,1 (d), 137,4 (s), 140,8 (s), 169,4 (s), 169,9 (s), 175,1 (s), 197,9 (s). - MS.: u.a. 485 (11), 425 (17), 365 (33), 338 (7), 337 (7), 308 (3), 57 (12), 55 (23), 43 (100), 41 (90).

$C_{28}H_{39}NO_6$  (485,62) Ber. C 69,25 H 8,10 N 2,88% Gef. C 69,40 H 7,95 N 2,89%

1.4. *Aspochalasin D* (1). Aus Essigester farblose, verfilzte Nadeln, Smp. 148° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25} = -81^\circ$  ( $c = 1,43$ , Äthanol). - UV. (EtOH): 248 (3,92). - IR. ( $CHCl_3$ ): Figur 1, Kurve 4. -  $^1H$ -NMR. ( $C_5D_5N$ ): Figur 2, Kurve 4. - MS.: 401 ( $M^+$ , 2), 383 (2), 365 (1), 326 (2), 316 (16), 262 (37), 220 (3), 178 (24), 139 (55), 124 (69), 121 (61), 97 (99), 73 (80), 69 (98), 60 (86), 57 (69), 55 (80), 43 (100), 41 (96).

$C_{24}H_{35}NO_4$  (401,60) Ber. C 71,79 H 8,79 N 3,49% Gef. C 71,65 H 8,84 N 3,44%

170,180-Diacetylaspochalasin D (2). Aus 200 mg 1 wie oben bereitet. Nach Chromatographie an Kieselgel 120 mg amorphes, farbloses Pulver,  $[\alpha]_D^{25} = -43^\circ$  ( $c = 1,05$ ,  $CHCl_3$ ). - UV. (EtOH): 228 (infl., 3,95). - IR. ( $CHCl_3$ ): 3425, 3200 br., 1735, 1690, 1630. -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 0,88 (d,  $J = 6$ , 3 H); 0,90 (d,  $J = 6$ , 3 H); 1,1-1,8 (m, 4 H); 1,26 (d,  $J = 7$ , 3 H); 1,33 (br. s, 3 H); 1,80 (br. s, 3 H); 1,9-3,3 (m, 7 H); 2,04 (s, 3 H); 2,13 (s, 3 H); 4,79 (br., H-C(17)); 5,43 (br., H-C(18)); 5,72 (br., H-C(7)); 6,10 (br. d,  $J = 12$ , H-C(13)); 6,20 ( $d \times d$ ,  $J_1 = 17$ ,  $J_2 = 5$ , H-C(19)); 7,11 (br. s, HN); 7,35 ( $d \times d$ ,  $J_1 = 17$ ,  $J_2 = 1,5$ , H-C(20)). -  $^{13}C$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 13,5 (qa), 15,6 (qa), 19,9 (qa), 20,9 (2 qa), 21,2 (qa), 23,6 (qa), 24,7 (d), 28,0 (t), 35,1 (d), 38,7 (t), 43,5 (d), 48,5 (t), 48,9 (d), 51,4 (d), 68,4 (s), 73,8 (d), 78,6 (d), 125,2 (2 d), 130,8 (d), 136,3 (d), 136,3 (s), 140,3 (s), 169,5 (2 s), 174,8 (s), 196,7 (s). - MS.: 485 ( $M^+$ ,  $C_{28}H_{39}NO_6$ , 13), 425 (21), 365 (15), 338 (7), 337 (13) u.a.

2. Abbau von Aspochalasin D (1). - 2.1. Die Hydrierungsprodukte von 1. 2.1.1. Hydrierung. Aus 500 mg 1 in 25 ml Äthanol mit 150 mg 10proz. Pd/C. Nach 2 Std. und Aufnahme von 2,02 mol  $H_2$  kam die Hydrierung zum Stillstand. Nach dem Filtrieren und Eindampfen gab der Rückstand aus wenig Essigester 180 mg kristallines Tetrahydroaspochalasin D 3. Die Mutterlagen gaben beim Chromatographieren 53 mg Tetrahydro-epi-aspochalasin D 4 (Rf 0,26, DC. mit AcOEt), 70 mg Gemisch und weitere 146 mg 3 (Rf 0,13). 6,7,19,20-Tetrahydroaspochalasin D (3): Ausbeute 66%, nach 2maligem Umkristallisieren aus Essigester farblose Kristalle, Smp. 204-205°,  $[\alpha]_D^{25} = -90^\circ$  ( $c = 1,86$ , Methanol). - IR. (KBr): 3360 br., 1685 br. -  $^1H$ -NMR. ( $C_5D_5N$ ): 0,8-1,05 (m, 12 H); 1,1-2,6 (m, 14 H); 1,66 (d,  $J = 1$ , 3 H); 2,82 (br. d,  $J = 6,5$ , 1 H); 2,9-3,2 (m, H-C(3)); 3,55 (br. t,  $J = 6,5$ , 1 H); 3,8-4,5 (m, 3 H); 4,85 (br. s, 1 HO); 5,65-6,05 (br., 1 HO); 6,60 (br. d,  $J = 11$ , H-C(13)); 9,00 (br. s, HN). - MS.: u.a. 405 ( $M^+$ , 34), 387 (13), 377 (14), 348 (6), 330 (4), 320 (38), 222 (100), 57 (15), 55 (26), 43 (40), 41 (26).

$C_{24}H_{39}NO_4$  (405,58) Ber. C 71,07 H 9,69 N 3,45% Gef. C 70,89 H 9,58 N 3,45%

6,7,19,20-Tetrahydro-6-epi-aspochalasin D (4): Ausbeute 10%, nach Umkristallisieren aus Essigester Smp. 194-195°,  $[\alpha]_D^{25} = -102^\circ$  ( $c = 1,86$ , Methanol). - IR. (KBr): 3440, 3260, 1677. - MS.: u.a. 405 ( $M^+$ , 14), 387 (33), 369 (12), 330 (9), 222 (100), 57 (33), 55 (40), 43 (63), 41 (43)

$C_{24}H_{39}NO_4$  (405,58) Ber. C 71,07 H 9,69 N 3,45% Gef. C 70,75 H 9,41 N 3,39%

2.1.2. Acetylderivate 5 und 6 von 3 bzw. 4. Acetylierung von 100 mg rohem Hydrierungsprodukt 3/4 und Chromatographie mit Benzol/Essigester 3:1 gab 15 mg (12%) 6 (Rf 0,40, DC. mit  $CHCl_3$ /AcOMe 4:1) und 78 mg (64%) 5 (Rf 0,33) als farblose, amorphe Pulver. 170,180-Diacetyl-6,7,19,20-Tetrahydroaspochalasin D (5):  $[\alpha]_D^{25} = -39^\circ$  ( $c = 0,92$ ,  $CHCl_3$ ). - IR. ( $CHCl_3$ ): 3425, 3200 br., 1735, 1695. -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 0,8-1,0 (m, 12 H); 1,0-3,0 (m, 16 H); 1,53 (d,  $J = 1$ , 3 H); 2,01 (s, 3 H); 2,05 (s, 3 H); 3,2-3,8 (m, 2 H); 5,02 (br., H-C(17) und H-C(18)); 6,18 (br. d,  $J = 11$ , H-C(13)); 6,92 (br. s, HN). -  $^{13}C$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 12,9 (qa), 15,5 (qa), 18,8 (qa), 21,0 (2 qa), 21,8 (qa), 23,2 (qa), 24,6 (t), 25,1 (d), 27,1 (t), 31,9 (d), 32,4 (d), 33,5 (t), 33,7 (t), 38,4 (t), 41,2 (d), 46,8 (t), 47,7 (d), 51,7 (d), 63,9 (s), 73,8 (d), 74,1 (d), 126,9 (d), 134,4 (s), 170,0 (2 s), 176,7 (s), 212,8 (s). - MS.: u.a. 489 ( $M^+$ ,  $C_{28}H_{43}NO_6$ , 81), 447 (27), 432 (4), 429 (16), 387 (17), 372 (5), 222 (100), 57 (27), 55 (16), 43 (56), 41 (13).

170,180-Diacetyl-6,7,19,20-tetrahydro-6-epi-aspochalasin D (6):  $[\alpha]_D^{25} = -59^\circ$  ( $c = 2,16$ ,  $CHCl_3$ ). - IR. ( $CHCl_3$ ): 3425, 3200 br., 1735, 1695. -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 0,8-1,0 (m, 12 H); 1,0-3,8 (m, 14 H);

1,53 (br. s, 3 H); 1,97 (s, 3 H); 2,08 (s, 3 H); 3,9-4,25 (m, 2 H); 5,73 ( $d \times d$ ,  $J_1 = 11$ ,  $J_2 = 3,5$ , H-C(13)); 6,72 (br. s, HN). - MS.: u.a. 489 ( $M^+$ ,  $C_{28}H_{43}NO_6$ , 29), 447 (4), 432 (4), 430 (12), 387 (4), 372 (3), 222 (100), 57 (8), 55 (10), 43 (36), 41 (8).

2.2. Reaktionen des Diesters 7. 2.2.1. Herstellung von 17,18-Didesoxy-6,7,19,20-tetrahydro-17,18-seco(aspochalasin-D)-17,18-disäure-dimethylester (7). Aus 129 mg 3 in 20 ml Methanol und 82 mg Natriumperjodat in 10 ml Wasser, 7 Std., 20°. DC.: kein 3 mehr nachweisbar. Ausschütteln mit Methylenchlorid gab 139 mg rohen Dialdehyd, der in 20 ml Äthanol mit 325 mg Silbernitrat in 10 ml Wasser gerührt wurde [11]. Innert 45 Min. wurden 127 mg Natriumhydroxid in 15 ml Wasser und dann weitere 25 ml Wasser zugetropft. Nach 2,5 Std. bei 20° wurde filtriert und mit Methylenchlorid ausgezogen, dann die wässrige Phase mit Schwefelsäure angesäuert und 4mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen ( $MgSO_4$ ) und Eindampfen wurde die rohe Säure (130 mg) mit Diazomethan in Äther verestert. Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Essigsäure-methylester 6:1 gab 86 mg (58%) einheitliches 7 als farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$  ( $c = 2,20$ ,  $CHCl_3$ ). - IR. ( $CHCl_3$ ): 3420, 3190 br., 1730, 1690. -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 0,86-1,05 (m, 12 H); 1,1-2,7 (m, 14 H); 1,56 ( $d$ ,  $J = 1$ , 3 H); 2,7-3,2 (m, 3 H); 3,56 (br., 1 H); 3,65 (s, 6 H); 5,77 (br.  $d$ ,  $J = 11$ , H-C(13)); 7,24 (br. s, HN). - MS.: u.a. 463 ( $M^+$ ,  $C_{26}H_{41}NO_6$ , 8), 432 (12), 431 (2), 406 (2), 400 (2), 348 (100), 316 (28), 288 (8), 254 (41), 222 (22), 166 (9), 115 (8), 57 (1), 55 (5), 43 (2), 41 (2). Metastabile Ionen: 401,2 (463-32), 370,4 (432-32), 286,9 (348-32), 281,0 (431-83), 263,1 (463-114), 261,6 (463-115), 238,3 (348-60), 194,0 (254-32).

2.2.2. Hydrierung von 7 zu 8. In Gegenwart von 5 mg 10proz. Pd/C wurden 20 mg 7 in 2 ml Methanol 3 Std. lang hydriert. Chromatographie an 6 g Kieselgel mit Chloroform/Essigsäure-methylester 9:1 gab 12,5 mg einheitlichen 17,18-Didesoxy-6,7,13,14,19,20-hexahydro-17,18-seco(aspochalasin D)-disäure-dimethylester (8). - IR. ( $CHCl_3$ ): 3420, 3190 br., 1730, 1710, 1690. -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 0,8-1,06 (m, 15 H); 1,06-3,06 (m, 20 H); 3,45-3,75 (br., 1 H); 3,62 (s, 6 H); 6,48 (br. s, HN). - MS.: u.a. 465 ( $M^+$ ,  $C_{26}H_{43}NO_6$ , 5), 450 (0,4), 447 (0,2), 434 (8), 408 (3), 402 (3), 254 (100), 57 (4), 55 (14), 43 (8), 41 (8).

2.2.3. Saure Hydrolyse von 7. Ein Gemisch von 40 mg 7 und 4 ml 10M HCl wurde 15 Min. unter Rückfluss gekocht und der Eindampfrückstand mit Diazomethan in Äther behandelt. Nach chromatographischer Trennung an Kieselgel mit Chloroform/Essigsäure-methylester 9:1 und 4:1 und Kristallisation wurden 7,1 mg reines Lacton 9 (Rf 0,29, DC. mit  $CHCl_3$ /AcOMe 4:1) und 6,2 mg pimeres Lacton 10 (Rf 0,22) erhalten.

Lacton 9<sup>3)</sup>. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Hexan Smp. 164-165°. - IR. ( $CHCl_3$ ): 3420, 3190 br., 1760, 1735, 1710, 1685. -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 0,8-1,0 (m, 12 H); 1,2-3,1 (m, 19 H); 1,34 (s, 3 H); 3,45-3,75 (m, H-C(3)); 3,60 (s, 3 H); 6,36 (br. s, HN). - MS.: u.a. 449 ( $M^+$ , 9), 434 (1), 418 (9), 392 (14), 374 (5), 335 (100), 57 (34), 55 (40), 43 (44), 41 (34).

$C_{25}H_{39}NO_6$  (449,59) Ber. C 66,79 H 8,75 N 3,12% Gef. C 66,68 H 8,75 N 3,08%

Lacton 10<sup>3)</sup>: amorph. - IR. ( $CHCl_3$ ): 3420, 3190 br., 1760, 1735, 1710, 1690. -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 0,8-1,1 ( $d$ ,  $J \approx 7$ , 12 H); 1,2-3,0 (m, 19 H); 1,39 (s, 3 H); 3,5-3,75 (m, H-C(3)); 3,61 (s, 3 H); 6,18 (br. s, HN). - MS.: 449 ( $M^+$ ,  $C_{25}H_{39}NO_6$ , 11), Fragmentierung wie 9.

2.3. Oxydation von Aspochalasin D (1) mit Mangandioxid. 2.3.1. Ein Gemisch von 40 mg 1, 1 ml Tetrahydrofuran und 400 mg frisch bereitete  $MnO_2$  [12] wurde 1 Std. bei 20° vibriert. Nach dem Abfiltrieren wurde der Rückstand 2mal mit Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Filtrate gaben 37 mg Rohprodukt, Rf wie Aspochalasin B (11). Nach Acetylierung mit 1,5 ml Pyridin/Essigsäure-anhydrid 2:1 (16 Std., 20°) wurden mit Chloroform/Essigsäure-methylester an einer Kieselgelsäule 12,7 mg (29%) einheitliches 17O-Acetylaspochalasin B (12) eluiert, dessen Eigenschaften mit denen des aus natürlichem Antibioticum gewonnenen Derivates übereinstimmten (Rf, IR.,  $^1H$ -NMR., MS.).

2.3.2. Das aus 10 mg 1 mit 100 mg  $MnO_2$  gewonnene rohe Oxydationsprodukt wurde mit Benzol/Essigester 2:1 bei RT. an Kieselgel chromatographiert (Aspochalasin B wird unter diesen Bedingungen weitgehend zersetzt). Es wurden 6 mg einheitlicher Dialdehyd 31 eluiert und durch DC., IR. und MS. mit dem aus Aspochalasin C bereiteten Präparat (s. unten) identifiziert.

<sup>3)</sup> Name von 9 und 10: 17,18-Didesoxy-18-methoxy-18-oxo-6,7,13,14,19,20-hexahydro-17,18-seco(aspochalasin D)-17-säure- $\gamma$ -lacton.

2.4. *Abbau von 17O,18O-Diacetylaspochalasin D (2) mit Ozon.* 2.4.1. *Ozonolyse.* Eine Lösung von 100 mg **2** in 10 ml Methanol wurde 8 Min. bei  $-70^\circ$  ozonisiert (entspricht ca. 0,4 g  $O_3$ ). Nach dem Durchleiten von reinem Sauerstoff (3 Min.) wurde in Gegenwart von 200 mg 10proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> 2,5 Std. lang hydriert. Das nach dem Filtrieren und Eindampfen erhaltene Rohprodukt wurde mit 17 mg NaBH<sub>4</sub> in 2 ml Tetrahydrofuran/Wasser 1:1 5 Min. gerührt, mit 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zersetzt, etwas eingengt und mit Essigester ausgeschüttelt. Das Rohprodukt (117 mg) wurde mit Essigsäureanhydrid/Pyridin über Nacht acetyliert und das Produkt an Kieselgel mit Chloroform/Essigsäure-methylester 9:1 chromatographiert. Als einheitliche Fraktion wurden 29 mg (42%) 1,2,3,6-Tetraacetoxyheptan (**14**) als farbloses Öl erhalten,  $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$  ( $c = 2,31$ , CHCl<sub>3</sub>). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 1740. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,19 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,45-1,7 (br., 4 H); 2,0 (*s*, 3 H); 2,02 (*s*, 3 H); 2,03 (*s*, 6 H); 3,95-4,45 (*m*, 2 H); 4,7-5,0 (br., 1 H); 5,0-5,2 (*m*, 2 H). - MS.: u.a. 333 ( $[M+1]^+$ , C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>8</sub>, 0,08), 273 (1), 259 (0,4), 245 (0,3), 229 (2), 215 (3), 187 (5), 145 (17), 127 (80), 115 (5), 85 (82), 67 (6), 43 (100). - Kapillar-GC. (Ucon HB 5100, 150°); 2 Pike der Retentionszeit 14,5 und 14,9 Min. (Anthracen: 9,2 Min.).

2.4.2. *Herstellung von 4-Hydroxyvaleraldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon (15) und 4-Formyloxyvaleraldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon (16) aus 14.* Eine Lösung von 20 mg **14** in 1 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit 14 mg Lithiumaluminiumhydrid 5 Std. bei  $20^\circ$  gerührt. Nach Zugabe von einigen Tropfen 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde die filtrierte Lösung des Tetrols **13** mit 52 mg Natriumperjodat versetzt. Nach 4 Std. wurde 3mal mit Chloroform ausgeschüttelt und die Extrakte auf etwa 2 ml eingengt. Nach der Zugabe von 24 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 4 ml Dimethylsulfoxid und 1 Tropfen konz. Salzsäure wurde eingedampft und das Gemisch der 2,4-Dinitrophenylhydrazone mit Benzol und Chloroform an 6 g Kieselgel chromatographiert. Das noch uneinheitliche Eluat wurde durch präp. DC. in 2 einheitliche Komponenten mit Rf 0,55 und 0,11 (DC. mit Chloroform) aufgetrennt. Das Eluat mit Rf 0,11 gab 1,2 mg **15** als gelbes Pulver. - MS.: u.a. 282 ( $M^+$ , C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 18), 267 (2), 264 (2), 252 (1), 249 (4), 247 (9), 235 (13), 224 (8), 206 (19), 85 (100), 43 (32), 41 (31). Rf und MS. in Übereinstimmung mit einem synthetischen Präparat von **15** [3].

Das Eluat mit Rf 0,55 gab 13 mg **16** als gelbes Pulver. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3300, 3100, 1720, 1620. - <sup>1</sup>H-NMR. (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N): 1,22 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,7-2,0 (*m*, 2 H); 2,3-2,55 (*m*, 2 H); 5,18 (*m*, *J* = 6, 1 H); 7,78 (*t*, *J* = 5, 1 H); 7,93 (*d*, *J* = 9, 1 H); 8,28 (br. *s*, 1 H); 8,31 ( $d \times d$ , *J*<sub>1</sub> = 9, *J*<sub>2</sub> = 2,5, 1 H); 9,09 (*d*, *J* = 2,5, 1 H); 11,4 (br., HN). - MS.: u.a. 310 ( $M^+$ , C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, 48), 294 (2), 292 (4), 280 (1), 276 (2), 275 (10), 265 (17), 264 (32), 247 (78), 235 (77), 183 (60), 55 (90), 41 (100). - Rf, IR., <sup>1</sup>H-NMR. und MS. in Übereinstimmung mit einem synthetischen Präparat.

2.4.3. *Synthese von 16.* Zu 750 mg 6-Methyl-5-hepten-2-ol [13] und 120 mg Natriumformiat (wasserfrei) wurden unter Eiskühlung 700 mg Ameisensäure-essigsäureanhydrid [14] gegeben. Zuerst wurde auf  $60^\circ$  erwärmt, bis alles Natriumformiat aufgelöst war, dann 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Das in Chloroform gelöste Gemisch wurde mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen. Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Benzol als Eluierungsmittel gab neben 209 mg Reaktand 437 mg Ameisensäure-[1,5-dimethyl-4-hexenyl]ester als farblose Flüssigkeit. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 1715, 1602, 1188. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (*d*, *J* = 6,5, 3 H); 1,3-2,3 (*m*, 4 H); 1,59 (*s*, 3 H); 1,67 (*s*, 3 H); 4,7-5,3 (*m*, 2 H); 7,85 (*s*, 1 H).

Eine Lösung von 200 mg Ameisensäureester in 10 ml Methanol wurde bei  $-70^\circ$  10 Min. ozonisiert. Nach dem Nachspülen mit reinem Sauerstoff (2 Min.) wurden bei  $-13^\circ$  0,5 ml Dimethylsulfid zugegeben und 1 Std. gerührt, wobei die Temp. auf  $0^\circ$  anstieg. Mit weiteren 0,3 ml Dimethylsulfid wurde 1 Std. bei RT. gerührt und die Lösung mit 700 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin und 4 Tropfen konz. Salzsäure in 10 ml Dimethylsulfoxid vereinigt. Nach 4 Std. wurde mit 50 ml Chloroform verdünnt, mehrmals mit Wasser gewaschen und das Rohprodukt mit Chloroform an Kieselgel chromatographiert. Umkristallisieren des Eluats aus Alkohol gab 125 mg **16** als gelbe Kristalle vom Smp. 106-106,5°. Rf, IR. in CHCl<sub>3</sub>, <sup>1</sup>H-NMR. und MS. wie Abbauprodukt **16**.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (310,27) Ber. C 46,45 H 4,55 N 18,00% Gef. C 46,38 H 4,56 N 18,05%

2.5. *Ozonolyse von 17O,18O-Diacetyl-6,7,19,20-tetrahydroaspochalasin D (5) zum Ketoaldehyd 19.* In 70 mg **5** in 10 ml Essigester wurde bei  $-70^\circ$  2,5 Min. lang Ozon eingeleitet (entspricht ca. 125 mg  $O_3$ ) und dann 3 Min. lang mit ozonfreiem Sauerstoff gespült. Nach Zugabe von 140 mg 10proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> wurde 90 Min. in einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt, vom Katalysator abfiltriert und eingedampft zu 72 mg 17O,18O-Diacetyl-6,7,19,20-tetrahydro-13,14-seco(aspochalasin D)-13,14-dion (**19**) als farblosem Öl, gemäss DC. einheitlich. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3420, 3200 br., 2740, 1735 (infl.), 1720,

1700 (infl.). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,8-1,1 (*m*, 12 H); 1,1-2,3 (br., 8 H); 2,01 (*s*, 6 H); 2,11 (*s*, 3 H); 2,46 (*t*,  $J=7,5$ , 2 H); 2,74 (*t*,  $J=7$ , 2 H); 3,14 ( $d \times d$ ,  $J_1=13,5$ ,  $J_2=3$ , H-C(13)); 3,62 (br., 1 H); 4,94 (br., H-C(17), H-C(18)); 7,44 (br. *s*, HN); 9,66 (*s*, 1 H). - MS.:  $M^+$  fehlt, 503 ( $M^+ - 18$ ).

2.6. *Abbau von 6,7,19,20-Tetrahydroaspo-chalasin D (3) mit Natriumhydroxid*. 2.6.1. *Bildung des  $\gamma$ -Lactons 20*. In fünf zugeschmolzenen Röhrchen wurden je 10 mg 3, 5 Tropfen Äthanol und 10 Tropfen 3M wässrige NaOH 3 Std. auf 105° erhitzt. Der Inhalt der fünf Röhrchen wurde mit 1M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel mit Chloroform/Essigsäure-methylester 4:1 gab 11,5 mg 6,7,19,20-Tetrahydro-9,21-seco(aspo-chalasin D)-21-säure- $\gamma$ -lacton (20) als farbloses Öl. - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3430, 1770, 1685. -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): u.a. 0,7-1,0 (*m*, 12 H); 1,60 (br. *s*, 3 H); 5,20 (br. *d*,  $J=9$ , 1 H). - MS.: u.a. 405 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ , 20), 390 (2), 387 (11), 369 (6), 348 (4), 320 (62), 302 (22), 291 (78), 290 (22), 276 (13), 262 (6), 222 (100), 57 (15), 55 (21), 43 (21), 41 (19).

2.6.2. *Hydrierung von 20 zu 21*. Aus 15 mg 20 in Äthanol mit 5 mg 10proz. Pd/C, 3 Std. Präp. DC. des Rohproduktes gab 10,4 mg 6,7,13,14,19,20-hexahydro-9,21-seco(aspo-chalasin D)-21-säure- $\gamma$ -lacton (21) als farblose Flüssigkeit. DC. mit Essigester: Rf 0,37 und 0,34, zwei Epimere (bzg. C(14)). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3430, 1770, 1690 br. -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,66-1,0 (*m*, 15 H); 1,0-2,1 (*m*, 16 H); 2,1-3,0 (*m*, 6 H); 3,2-3,5 (*m*, H-C(3)); 3,55-4,0 (br., H-C(17)); 4,25-4,55 (*m*, H-C(18)); 5,55 (br. *s*, HN). - MS.: u.a. 407 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ , 13), 392 (3), 389 (14), 348 (14), 322 (72), 292 (6), 278 (85), 265 (36), 264 (42), 236 (14), 222 (100), 166 (33), 140 (60), 57 (18), 55 (33), 43 (25), 41 (24).

2.7. *Abbau von 6,7,19,20-Tetrahydroaspo-chalasin D (3) zu den Isoindolinonen 24 und 25*. 2.7.1. *Bildung des Dimethylesters 22*. Aus 283 mg 3 in 20 ml Methanol wurde mit 300 mg Natriummetaperjodat in 13 ml Wasser (4,5 Std., 20°) der rohe Dialdehyd (280 mg) bereitet. Nach der Ozonisierung in 10 ml Methanol bei -70° (ca. 0,5 g  $\text{O}_3$ ) wurde eingedampft und zum rohen Ozonid in 10 ml Aceton bei 0° Jones-Reagens bis zur bleibenden Rotfärbung getropft. Nach 5 Min. wurde auf Eis gegossen, 3mal mit Äther ausgeschüttelt, mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die rohe Säure gab mit Diazomethan in Äther 223 mg 4-[1'-Isobutyl-4'-methoxycarbonyl-6', 7'-dimethyl-3'-oxo-perhydroisoindol-3'-a-yl]-4-oxobuttersäure-methylester (22), der an Kieselgel mit Chloroform/Essigsäure-methylester 4:1 gereinigt wurde: 105 mg (38%) einheitliches Produkt,  $[\alpha]_D^{25} = -89^\circ$  ( $c=2,34$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3420, 3200 br., 1735, 1695. -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,93 (*d*,  $J=6$ , 9 H); 0,98 (*d*,  $J=6$ , 3 H); 1,06-1,5 (*m*, 3 H); 1,5-1,8 (br., 1 H); 1,8-2,3 (br., 4 H); 2,3-2,8 (*m*, 2 H); 2,8-3,15 (*m*, 2 H); 3,15-3,6 (*m*, 2 H); 3,58 (*s*, 3 H); 3,62 (*s*, 3 H); 7,50 (br. *s*, HN). -  $^{13}\text{C-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 15,0 (*qa*), 18,7 (*qa*), 21,3 (*qa*), 23,9 (*qa*), 25,4 (*d*), 27,6 (*t*), 29,3 (?), 30,1 (?), 30,4 (?), 34,5 (*t*), 42,2 (*d*), 48,5 (*t*), 50,7 (*d*), 51,5 (*qa*), 51,7 (*qa*), 52,9 (*d*), 63,2 (*s*), 173,2 (2 *s*), 175,4 (*s*), 207,0 (*s*). - MS.: u.a. 395 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ , 5), 364 (10), 338 (6), 332 (2), 304 (5), 281 (100), 280 (26), 266 (5), 249 (6), 225 (51), 224 (36), 222 (31), 206 (6), 192 (11), 164 (28), 115 (33), 85 (18), 83 (27), 59 (11), 57 (3), 55 (18).

2.7.2. *Bildung des Methylesters 23*. In Portionen zu 5 mg wurden 105 mg 22 in je 5 ml Äthanol/3M NaOH 2:3 in Glühröhrchen eingeschmolzen und 3,5 Std. auf 110° erhitzt. Nach dem Ansäuern der vereinigten Lösungen mit verd. Schwefelsäure wurde 3mal mit Äther ausgeschüttelt und die mit Kochsalzlösung gewaschenen und getrockneten Extrakte mit Diazomethan in Äther verestert. Das Rohprodukt, 60 mg, wurde durch präp. DC. mit Chloroform/Essigsäure-methylester 4:1 und Umkristallisieren aus Chloroform/Hexan gereinigt: 41 mg (55%) 1-Isobutyl-6,7-dimethyl-3-oxo-perhydroisoindol-4-carbonsäure-methylester (23) als farblose Nadelchen, Smp. 128-129°,  $[\alpha]_D^{25} = +27^\circ$  ( $c=2,00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3430, 3200 br., 1735, 1700. -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,75-1,0 (*m*, 12 H); 1,1-2,1 (*m*, 8 H); 2,18-2,7 (*m*, H-C(4) und H-C(3a)); 3,45 ( $d \times t$ ,  $J_d=4$ ,  $J_t=9$ , H-C(1)); 3,68 (*s*, 3 H); 6,45 (br. *s*, HN). -  $^{13}\text{C-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 17,3 (*qa*), 19,0 (*qa*), 21,9 (*qa*), 23,6 (*qa*), 25,5 (*d*), 32,4 (*d*), 32,5 (*t*), 35,6 (*d*), 41,8 (*d*), 43,1 (*d*), 43,6 (*d*), 51,6 (*qa*), 53,1 (*d*), 53,7 (*d*), 175,1 (*s*), 176,7 (*s*). - MS.: u.a. 281 ( $M^+$ , 9), 266 (1), 250 (3), 224 (76), 222 (8), 192 (8), 164 (100), 109 (21), 86 (44), 57 (9), 55 (20), 43 (48), 41 (39).

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3$  (281,40) Ber. C 68,29 H 9,67 N 4,98% Gef. C 68,15 H 9,60 N 4,89%

2.7.3. *Dehydrierung zum 3-Isobutyl-4,5-dimethylisoindolin-1-on (24) und 3-Isobutyliden-4,5-dimethylisoindolin-1-on (25)*. Eine Mischung von 22 mg 23 und 90 mg 10proz. Pd/C wurde im zugeschmolzenen Rohr 40 Min. auf 310° erhitzt. Das Gemisch wurde mit 10 ml Chloroform aufgeschlämmt, durch Celite filtriert und der Eindampfrückstand (9,7 mg) durch präp. DC. in 3 Produkte aufgetrennt.

Die Hauptkomponente, 4,8 mg **24**, Rf 0,21 (DC. mit Chloroform/Essigsäure-methylester 4:1) war ein farbloses Pulver. - UV. (EtOH): 208 (4,56), 237 (4,09), 275 (3,25), 284 (3,17). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3430, 3180 br., 1685, 1610. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,91 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,07 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,34 (*m*, 1 H); 1,6-2,1 (*m*, 2 H); 2,24 (*s*, 3 H); 2,33 (*s*, 3 H); 4,64 (*d* × *d*, *J*<sub>1</sub> = 11, *J*<sub>2</sub> = 9, 1 H); 6,7 (br. *s*, HN); 7,22 (*d*, *J* = 8, 1 H); 7,57 (*d*, *J* = 8, 1 H). - MS.: u.a. 217 (*M*<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO, 9), 202 (2), 200 (3), 160 (100). - Nach Rf, UV., IR., <sup>1</sup>H-NMR. und MS. identisch mit einer synthetischen Probe [7].

Die Komponente des Dehydrierungsproduktes mit Rf 0,31 gab 0,7 mg **25**. Für die Analytik wurde das Material aus 2 Ansätzen vereinigt. - UV. (EtOH): 224 (4,36), 230 (4,39), 264 (4,20), 314 (3,89), 323 (Infl., 3,85). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3435, 3175 br., 1692, 1607. - MS.: u.a. 215 (*M*<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO, 39), 200 (100), 158 (13), 107,5 (*M*<sup>2+</sup>). - Nach Rf, UV., IR. und MS. Übereinstimmung mit einer synthetischen Probe [7].

**3. Reaktionen von Aspochalasin B (11).** - 3.1. *Bildung von 6,7,19,20-Tetrahydroaspochalasin B (26)*. Aspochalasin B (**11**; 100 mg) in 3 ml Äthanol wurde in Gegenwart von 30 mg 10proz. Pd/C 1,5 Std. hydriert und dann durch *Celite* filtriert. Hauptkomponente Rf 0,58, Nebenkomponente Rf 0,42 (DC. mit AcOEt). An einer Säule aus Kieselgel trat weitgehende Zersetzung ein. Das rohe Hydrierungsprodukt **26** wurde daher über Nacht mit Essigsäureanhydrid/Pyridin acetyliert. Chromatographie an Kieselgel gab 51 mg (46%) Acetylderivat von **26** (Rf 0,37, DC. mit CHCl<sub>3</sub>/AcOMe 4:1) und 17 mg (15%) Nebenprodukt (Rf 0,28). Das Hauptprodukt war ein farbloses, amorphes Pulver, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -34° (*c* = 0,31, CHCl<sub>3</sub>). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3430, 3200 br., 1730, 1690. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,91 (*d*, *J* = 6,5, 12 H); 1,05-2,0 (*m*, 6 H); 1,35 (*d*, *J* = 1, 3 H); 2,0-4,0 (br., 12 H); 2,05 (*s*, 3 H); 4,95-5,13 (*m*, 1 H); 6,06 (br. *d*, *J* = 12, H-C(13)); 6,53 (br. *s*, HN). - MS.: u.a. 445 (*M*<sup>+</sup>, C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub>, 44), 427 (4), 417 (8), 403 (24), 385 (26), 367 (17), 276 (30), 260 (13), 248 (31), 222 (100), 57 (46), 55 (56), 43 (78), 41 (46). - Die Nebenkomponente, wahrscheinlich die 6-Epiverbindung, wurde nicht näher charakterisiert.

3.2. *Bildung von 6,7,19,20-Tetrahydroaspochalasin D (3) aus Aspochalasin B (11)*. Rohes Hydrierungsprodukt aus 200 mg **11** in 8 ml Methanol wurde mit 10 mg Natriumborhydrid in 1 ml Methanol unter Eiskühlung 15 Min. gerührt, mit verd. Schwefelsäure und Wasser zersetzt und mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Von den 5 im DC. erkennbaren Produkten wurden 2, nämlich **3** und sein Epimeres, durch Chromatographie an Kieselgel (Eluierung mit Essigester) rein erhalten. **3**: Rf 0,18 (DC. mit AcOEt), Ausbeute 85 mg (42%) nach Umkristallisieren aus Essigester/Äthanol, Smp. 199-200°, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -81° (*c* = 0,86, Methanol). - IR., <sup>1</sup>H-NMR. und MS. wie das oben aus **1** erhaltene **3**.

C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub> (405,54) Ber. C 71,07 H 9,69 N 3,45% Gef. C 71,21 H 9,63 N 3,36%

Das wie üblich aus **3** bereitete Acetylierungsprodukt **5** war amorph, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -38° (*c* = 1,92, CHCl<sub>3</sub>). Übereinstimmung nach Rf, IR., <sup>1</sup>H-NMR. und MS. mit dem oben beschriebenen **5**.

*Epimeres von 3*: Fraktion mit Rf 0,31 (29 mg; 14%). Nach Umkristallisieren aus Chloroform/Hexan Smp. 173°, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -60° (*c* = 1,47, CHCl<sub>3</sub>). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3540 (infl.), 3430, 1695. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,8-1,0 (*m*, 12 H); 1,0-2,25 (*m*, 14 H); 1,48 (*d*, *J* = 1, 3 H); 2,25-2,95 (*m*, 4 H, davon 2 HO); 3,1 (br. *d*, *J* ≈ 9, 1 H); 3,25-3,8 (*m*, 3 H); 6,15 (br. *d*, *J* = 11, 1 H); 6,42 (br. *s*, HN). - MS.: u.a. 405 (*M*<sup>+</sup>, C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>, 62), Fragmentierung ähnlich wie bei **3**. Es handelt sich wahrscheinlich um das an C(18)-Epimere von **3**.

3.3. *Bildung von 18,21-Dihydroxy-18,21-didesoxo-aspochalasin B (27)*. 3.3.1. *Aus Aspochalasin B (11)*. Zu 10 mg Natriumborhydrid in 2 ml Methanol wurden bei 0° 100 mg **11** in 1 ml Methanol getropft und 15 Min. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde ein Rohprodukt erhalten, gemäss DC. ein Hauptprodukt und 2 Nebenprodukte. Chromatographie an Kieselgel gab 44 mg (44%) reines Hauptprodukt **27**, aus Essigester/Äthanol verfilzte Nadeln, die sich ab ca. 140° langsam zersetzen. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -69° (*c* = 0,59, Methanol). - <sup>1</sup>H-NMR. wie das nachfolgende Präparat.

C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub> (403,55) Ber. C 71,43 H 9,24 N 3,47% Gef. C 71,42 H 9,08 N 3,43%

3.3.2. *Aus Aspochalasin D (1)*. Aus 120 mg **1** und 9 mg Natriumborhydrid wie oben vorbereitetes Produkt gab nach Chromatographie 71 mg reines **27**, nach Kristallisation aus Chloroform/Essigester verfilzte Nadeln mit unscharfem Zersetzungspunkt um 150°. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -76° (*c* = 0,99, Methanol). - <sup>1</sup>H-NMR. (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N): 0,88 (*d*, *J* = 6,5, 3 H); 1,01 (*d*, *J* = 6,5, 3 H); 1,17 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,15-1,55 (*m*, 2 H); 1,70 (br. *s*, 3 H); 1,86 (br. *s*, 3 H); 1,8-3,1 (br., 7 H); 3,2-3,45 (*m*, H-C(3)); 3,95 (br. *d*, *J* = 10, 1 H);

4,37 (br., 1 H); 4,78 (br., 1 H); 4,9-5,3 (br., 4 H, davon 2 HO); 5,58 (br., 1 H); 6,32 ( $d \times d \times d$ ,  $J_1 = 16$ ,  $J_2 = 6$ ,  $J_3 = 2$ , 1 H); 6,63 (br.  $d$ ,  $J = 11$ , 1 H); 6,78 (br.  $d$ ,  $J = 16$ , 1 H); 8,73 (br.  $s$ , HN). - MS.: u.a. 403 ( $M^+$ ,  $C_{24}H_{37}NO_4$ , 62), 385 (86), 367 (40), 341 (32), 310 (24), 299 (21), 264 (32), 254 (32), 220 (100), 207 (40), 178 (86), 86 (86), 57 (30), 55 (35), 43 (49), 41 (50).

18,21-Diacetoxy-17O-acetyl-18,21-didesoxo-aspochalasin B (28). Beide Präparate von 27 gaben das Acetylderivat 28 mit übereinstimmenden Eigenschaften: Farbloses amorphes Pulver,  $[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$  ( $c = 0,61$ ) bzw.  $-36^\circ$  ( $c = 1,03$ ,  $CHCl_3$ ). -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 0,91 ( $d$ ,  $J = 6,5$ , 3 H); 1,15 ( $d$ ,  $J = 6,5$ , 3 H); 1,2-1,85 ( $m$ , 4 H); 1,57 ( $s$ , 3 H); 1,76 (br.  $s$ , 3 H); 1,85-2,6 ( $m$ , 5 H); 2,01 ( $s$ , 3 H); 2,08 ( $s$ , 3 H); 2,19 ( $s$ , 3 H); 2,95-3,2 ( $m$ , 1 H); 3,32 (br.  $d$ ,  $J = 10$ , 1 H); 4,67 (br., 1 H); 5,04 ( $d \times d \times d$ ,  $J_1 = 17$ ,  $J_2 = 6$ ,  $J_3 = 2$ , 1 H); 5,31 (br., 1 H); 5,5-5,7 ( $m$ , 2 H); 6,02 (br.  $d$ ,  $J = 10$ , 1 H); 6,22 (br.  $d$ ,  $J = 17$ , 1 H); 7,25 (br.  $s$ , HN). - MS.: u.a. 529 ( $M^+$ ,  $C_{30}H_{43}NO_7$ , 92).

4. Abbau von Aspochalasin C (29). - Wie oben für Aspochalasin D (1) beschrieben, wurden 80 mg 29 mit  $MnO_2$  oxydiert. Das Rohprodukt, in dem durch DC. kein Aspochalasin B (11) nachweisbar war, wurde 2mal mit Benzol/Essigester 2:1 an Kieselgel chromatographiert und gab 32 mg (40%) einheitliches 17,18-Didehydro-17,18-secoaspochalasin C (31) als amorphes Pulver. - UV. (EtOH): 231 (4,09), 335 (infl., 2,59). - IR. ( $CHCl_3$ ): 3420, 3190 br., 2720, 1720, 1690, 1615. -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 0,90 ( $d$ ,  $J = 6$ , 3 H); 0,91 ( $d$ ,  $J = 6$ , 3 H); 1,1-1,9 ( $m$ , 4 H); 1,22 ( $d$ ,  $J = 6$ , 3 H); 1,50 ( $d$ ,  $J = 1,5$ ,  $H_3C-C(14)$ ); 1,77 (br.  $s$ ,  $H_3C(12)$ ); 2,2-2,7 ( $m$ , 4 H); 2,76 ( $t$ ,  $J = 5$ , 1 H); 3,0-3,4 ( $m$ , 2 H); 5,39 (br.  $s$ ,  $H-C(7)$ ); 5,83 ( $d \times qa$ ,  $J_d = 10,5$ ,  $J_{qa} = 1,5$ ,  $H-C(13)$ ); 6,76 (br.  $s$ , HN); 6,82 ( $d \times d$ ,  $J_1 = 16$ ,  $J_2 = 8$ ,  $H-C(19)$ ); 7,84 ( $d$ ,  $J = 16$ ,  $H-C(20)$ ); 9,86 ( $d$ ,  $J = 8$ ,  $H-C(18)$ ); 9,88 ( $t$ ,  $J = 1,5$ ,  $H-C(17)$ ). Spinnetkopplungsversuche zeigten Wechselwirkungen zwischen folgenden Paaren von Protonen:  $H-C(8)$  (3,24) und  $H-C(13)$  (5,83,  $J = 10,5$ );  $H-C(8)$  und  $H-C(7)$  (5,39,  $J \approx 1,5$ );  $H-C(13)$  und  $H_3C-C(14)$  (1,50,  $J \approx 1$ );  $H-C(19)$  (6,82) und  $H-C(20)$  (7,84,  $J = 16$ );  $H-C(19)$  und  $H-C(18)$  (9,86,  $J = 8$ );  $H-C(17)$  (9,88) und  $H_2C(16)$  (2,55,  $J = 1,5$ ). - MS.: u.a. 399 ( $M^+$ ,  $C_{24}H_{33}NO_4$ , 2), 342 (1), 316 (100), 298 (6), 272 (6), 221 (16), 192 (62), 178 (64), 150 (31), 134 (37), 121 (68), 57 (11), 55 (42), 43 (40), 41 (65).

5. Reaktionen von Aspochalasin A (32). - 5.1. Bildung von Dimethylester 34. Während 20 Std. wurden 171 mg 32 mit 1,5 ml 35proz.  $H_2O_2$ -Lösung in 7 ml Methanol bei RT. oxydiert und nochmals 3 ml 35proz.  $H_2O_2$ -Lösung in 5 ml Methanol zugefügt. Nach weiteren 7 Std. wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung schwach alkalisch gemacht. Mit Chloroform liessen sich 73 mg neutrale Produkte entfernen. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure wurde erneut mit Chloroform ausgeschüttelt, über  $MgSO_4$  getrocknet und eingedampft. Die rohen Säuren (86 mg) wurden bei  $0^\circ$  mit Diazomethan in Äther verestert. Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Essigsäure-methylester 9:1 gab 56 mg (28%) einheitlichen 17,18-Seco(aspochalasin A)-17,18-disäure-dimethylester (34) als farbloses Öl,  $[\alpha]_D = -19^\circ$  ( $c = 2,80$ ,  $CHCl_3$ ). - IR. ( $CHCl_3$ ): 3415, 3170 br., 1730, 1690. -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 0,91 ( $d$ ,  $J = 6$ , 6 H); 1,16 ( $d$ ,  $J = 6,5$ , 3 H); 1,2-1,5 ( $m$ , 3 H); 1,54 ( $d$ ,  $J = 1$ , 3 H); 1,73 (br.  $s$ , 3 H); 2,1-3,6 (br., 12 H); 3,61 ( $s$ , 6 H); 5,32 (br., 1 H); 5,81 ( $d \times qa$ ,  $J_d = 10$ ,  $J_{qa} = 1$ , 1 H); 6,63 (br.  $s$ , HN). - MS.: u.a. 461 ( $M^+$ ,  $C_{26}H_{39}NO_6$ , 1), 430 (3), 404 (1), 346 (100), 314 (38), 286 (7), 254 (11), 222 (15), 208 (13), 121 (37), 57 (11), 55 (18), 43 (18), 41 (14).

5.2. Bildung des Diesters 7 aus 32. In Gegenwart von 60 mg 10proz. Pd/C wurden 150 mg 32 in 6 ml Feinsprit 1,5 Std. lang hydriert. Nach dem Filtrieren durch *Celite* wurde eingedampft und das rohe Hydrierungsprodukt in 7 ml Methanol mit 88 mg Natriumperjodat in 1,5 ml Wasser 18 Std. bei  $20^\circ$  oxydiert. Nach dem Verdampfen des Methanols wurde mit verd. HCl-Lösung angesäuert und mit Chloroform ausgezogen. Der Eindampfrückstand (187 mg) wurde in 8 ml Äthanol mit 380 mg Silbernitrat und 150 mg NaOH-Lösung in je 2 ml Wasser 4 Std. bei  $20^\circ$  gerührt und filtriert. Aus dem Filtrat wurden mit Chloroform 10 mg neutrale Nebenprodukte extrahiert. Nach dem Ansäuern wurde erneut mit Chloroform ausgeschüttelt und die rohen Säuren (95 mg) wurden bei  $0^\circ$  in Äther mit Diazomethan umgesetzt. Chromatographie mit Chloroform/Essigsäure-methylester 19:1 gab 50 mg (29%) einheitliches 7 als farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{25} = -60^\circ$  ( $c = 2,33$ ,  $CHCl_3$ ). Rf, IR.,  $^1H$ -NMR. und MS. wie Abbauprodukt 7 aus Aspochalasin D.

Den Herren *W.* und *D. Manser* danken wir für die Mikroanalysen, unserem Instrumentalservice (Leitung Prof. Dr. *J. F. M. Oth*) für die IR.- und NMR.-Spektren und Herrn Prof. *J. Seibl* für die Massenspektren.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Anke, I. Kolthoum, H. Zähler & H. Laatsch*, Arch. Microbiol. (im Druck).
- [2] *W. Heberle, W. Löffler & W.A. König*, Arch. Microbiol. 100, 73 (1974).
- [3] *B. Helferich*, Ber. deutsch. chem. Ges. 52, 1123 (1919); *F. Weygand, G. Eberhardt, H. Linden, F. Schäfer & I. Eigen*, Angew. Chemie 65, 525 (1953).
- [4] *M. Binder & Ch. Tamm*, Angew. Chemie 85, 369 (1973).
- [5] *S. Sekita, K. Yoshihira, S. Natori & H. Kuwano*, Tetrahedron Letters 1973, 2109; *S. Sekita, K. Yoshihira, S. Natori & H. Kuwano*, ibid. 1977, 2771; *J.V. Silverton, T. Akiyama, C. Kabuto, S. Sekita, K. Yoshihira & S. Natori*, ibid. 1976, 1349; *S. Sekita, K. Yoshihira, S. Natori & H. Kuwano*, ibid. 1976, 1351; *J.P. Springer, J. Clardy, J.M. Wells, R.J. Cole, J.W. Kirksey, R.D. MacFarlane & D.F. Torgerson*, ibid. 1976, 1355.
- [6] *D.C. Aldridge & W.B. Turner*, J. chem. Soc. (C) 1969, 923; *J.C. Vederas, W. Graf, L. David & Ch. Tamm*, Helv. 58, 1886 (1975); *J.C. Vederas & Ch. Tamm*, Helv. 59, 558 (1976).
- [7] *E. Kupfer & W. Keller-Schierlein*, Helv. 62, 1525 (1979).
- [8] *M. Binder, Ch. Tamm, W.B. Turner & H. Minato*, J. chem. Soc. Perkin I 1973, 1146.
- [9] *G. Ohloff & W. Giersch*, Angew. Chemie 85, 401 (1973).
- [10] *M. Stoll & J. Hulstkamp*, Helv. 30, 1815 (1947).
- [11] *J. Meinwald, S.S. Labana & M.S. Chadha*, J. Amer. chem. Soc. 85, 582 (1963).
- [12] *D. Arndt*, in Houben-Weyl, «Methoden der organischen Chemie», Vol. 4/1b, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1975, S. 491.
- [13] *L. Bateman, J.I. Cunneen & J.A. Lyons*, J. chem. Soc. 1951, 2290.
- [14] *W.R. Edwards & L.H. Reeves*, J. Amer. chem. Soc. 64, 1583 (1942).