

139. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

215. Mitteilung¹⁾

Röntgenstrukturanalyse von Di-*O*-acetyl-aspochalasin C

von Katarina Neupert-Laves und Max Dobler

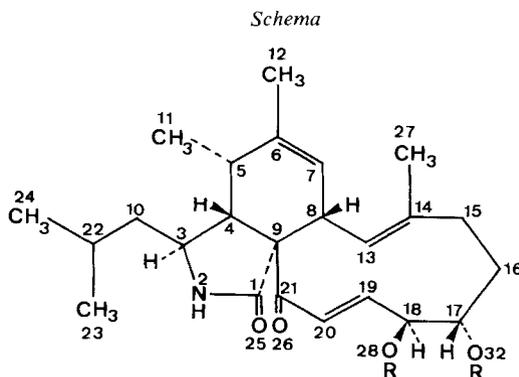
Laboratorium für organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, CH-8092 Zürich

(28.V.82)

Summary

The X-ray crystal structure analysis of the 17,18-di-*O*-acetyl derivative of the antibiotic aspochalasin C (monoclinic, $a = 26.377$, $b = 10.840$, $c = 11.937$ Å, $\beta = 102.08^\circ$, space group $C2$) confirms the constitution elucidated by spectroscopic methods and chemical degradation, and establishes the relative configuration.

Einleitung. – Aspochalasine wurden erstmals 1974 aus einem Stamm von *Aspergillus microcysticus* [2] isoliert. Bei der Konstitutionsaufklärung mittels spektroskopischer Methoden und chemischem Abbau durch Keller-Schierlein & Kupfer [3] wurden neben dem hochwirksamen Aspochalasin B drei weitere, wenig wirksame oder unwirksame Verbindungen, die Aspochalasine A, C und D, gefunden. Die Konstitutionsaufklärung erfolgte an der stabilen Hauptkomponente Aspochalasin D, die Konstitutionen der drei übrigen Verbindungen folgten durch Verknüpfung.



Aspochalasin A: Ketogruppen an C(17) und C(18)

Aspochalasin B: Ketogruppe an C(18), Hydroxylgruppe an C(17)

Aspochalasin C: R = H, *trans*-Lage von H(17) und H(18)

Aspochalasin D: Diastereomer zu Aspochalasin C, umgekehrte Konfiguration an C(18)

¹⁾ 214. Mitt., s. [1].

Die vorliegende Strukturanalyse des gut kristallisierenden Diacetyl-aspochalasins C wurde zur Sicherung der Konstitution und zur Festlegung der Konfiguration unternommen, die nur in Analogie zu den Cytochalasinen [4] vorläufig festgelegt worden war [3].

Die gefundene relative Konfiguration ist im *Schema* wiedergegeben. Sie weicht für die Zentren C(17) und C(18) vom Vorschlag [3] ab.

Diskussion. – *Figur 1* zeigt eine Ansicht der Molekel. Die Torsionswinkel der drei Ringsysteme sind aus *Figur 2* ersichtlich. Der Fünfring nimmt eine Briefumschlag-Konformation ein, in der C(4) aus der Ebene der vier andern

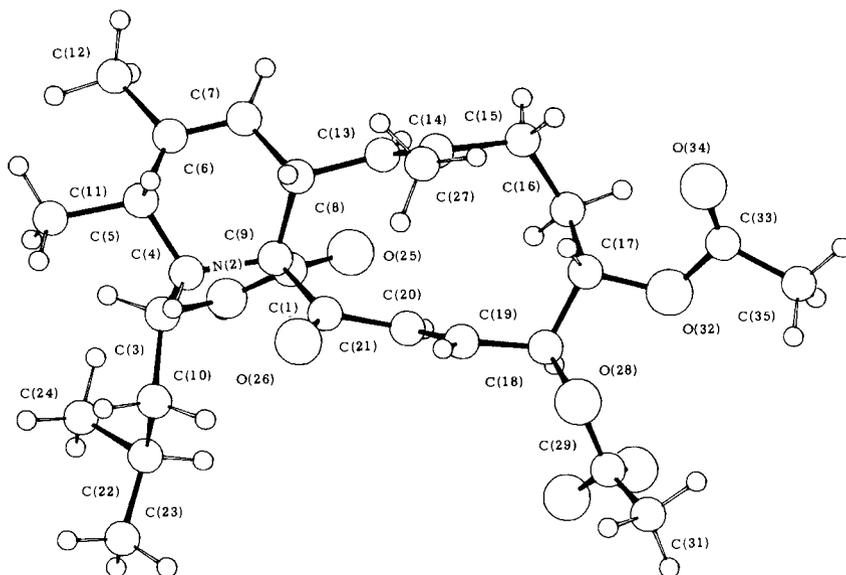


Fig. 1. Ansicht von 17,18-Di-O-acetyl-aspochalasin C. Beide alternativen Lagen a und b für O(30) sind eingezeichnet

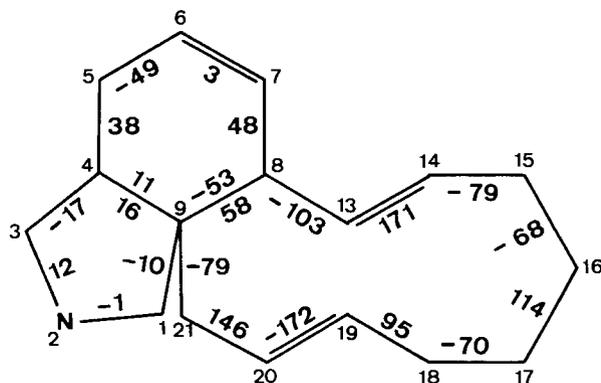


Fig. 2. Torsionswinkel für die drei Ringsysteme in Aspochalasin C

Tabelle 1. Bindungslängen in Å

Bindung	Länge	Bindung	Länge
C(1)-N(2)	1,31	C(14)-C(27)	1,49
C(1)-C(9)	1,54	C(15)-C(16)	1,52
C(1)-O(25)	1,25	C(16)-C(17)	1,53
N(2)-C(3)	1,45	C(17)-C(18)	1,49
C(3)-C(4)	1,56	C(17)-O(32)	1,49
C(3)-C(10)	1,55	C(18)-C(19)	1,46
C(4)-C(5)	1,51	C(18)-O(28)	1,43
C(4)-C(9)	1,55	C(19)-C(20)	1,30
C(5)-C(6)	1,42	C(20)-C(21)	1,48
C(5)-C(11)	1,58	C(21)-O(26)	1,20
C(6)-C(7)	1,30	C(22)-C(23)	1,51
C(6)-C(12)	1,59	C(22)-C(24)	1,54
C(7)-C(8)	1,54	O(28)-C(29)	1,34
C(8)-C(9)	1,53	C(29)-O(30) ^a	1,30
C(8)-C(13)	1,52	C(29)-O(30) ^b	1,30
C(9)-C(21)	1,52	C(29)-C(31)	1,45
C(10)-C(22)	1,58	O(32)-C(33)	1,38
C(13)-C(14)	1,32	C(33)-O(34)	1,16
C(14)-C(15)	1,56	C(33)-C(35)	1,48

Tabelle 2. Bindungswinkel

Winkel	Grad	Winkel	Grad
N(2)-C(1)-C(9)	109,2	C(13)-C(14)-C(27)	125,4
N(2)-C(1)-O(25)	124,6	C(15)-C(14)-C(27)	116,8
C(9)-C(1)-O(25)	126,2	C(14)-C(15)-C(16)	118,4
C(1)-N(2)-C(3)	115,5	C(15)-C(16)-C(17)	115,9
N(2)-C(3)-C(4)	103,9	C(16)-C(17)-C(18)	114,4
N(2)-C(3)-C(10)	112,6	C(16)-C(17)-O(32)	107,4
C(4)-C(3)-C(10)	106,9	C(18)-C(17)-O(32)	102,8
C(3)-C(4)-C(5)	114,7	C(17)-C(18)-C(19)	111,8
C(3)-C(4)-C(9)	104,3	C(17)-C(18)-O(28)	107,2
C(5)-C(4)-C(9)	113,1	C(19)-C(18)-O(28)	108,7
C(4)-C(5)-C(6)	111,7	C(18)-C(19)-C(20)	127,1
C(4)-C(5)-C(11)	110,5	C(19)-C(20)-C(21)	123,6
C(6)-C(5)-C(11)	120,7	C(9)-C(21)-C(20)	121,6
C(5)-C(6)-C(7)	122,6	C(9)-C(21)-O(26)	119,0
C(5)-C(6)-C(12)	122,5	C(20)-C(21)-O(26)	119,1
C(7)-C(6)-C(12)	114,8	C(10)-C(22)-C(23)	118,5
C(6)-C(7)-C(8)	114,1	C(10)-C(22)-C(24)	104,2
C(7)-C(8)-C(9)	108,7	C(23)-C(22)-C(24)	107,4
C(7)-C(8)-C(13)	111,2	C(18)-O(28)-C(29)	122,0
C(9)-C(8)-C(13)	116,0	O(28)-C(29)-O(30) ^a	114,2
C(1)-C(9)-C(4)	104,1	O(28)-C(29)-O(30) ^b	110,3
C(1)-C(9)-C(8)	111,3	O(28)-C(29)-C(31)	115,8
C(1)-C(9)-C(21)	110,8	O(30) ^a -C(29)-C(31)	119,8
C(4)-C(9)-C(8)	111,1	O(30) ^b -C(29)-C(31)	126,0
C(4)-C(9)-C(21)	113,2	C(17)-O(32)-C(33)	116,9
C(8)-C(9)-C(21)	106,6	O(32)-C(33)-O(34)	121,3
C(3)-C(10)-C(22)	115,0	O(32)-C(33)-C(35)	107,1
C(8)-C(13)-C(14)	128,2	O(34)-C(33)-C(35)	130,6
C(13)-C(14)-C(15)	117,5		

Ringatome ragt. Der Cyclohexenring bildet eine Wannenform. Im 11gliedrigen Ring liegen die beiden Doppelbindungen C(13),C(14) und C(19),C(20) praktisch parallel. Im untersuchten Diacetylderivat beträgt der Torsionswinkel O(28),C(18),C(17),O(32) 55° , damit stehen H–C(17) und H–C(18) praktisch in *trans*-Stellung. H–C(18) liegt zudem in der Ebene der Doppelbindung C(19),C(20). Bindungslängen und Bindungswinkel sind in den *Tabellen 1* und *2* zusammengefasst. Die Standardabweichungen betragen für die Bindungslängen im Mittel etwa $0,02 \text{ \AA}$, für die Bindungswinkel etwa $1,5^\circ$.

Figur 3 zeigt die Packung von Aspochalasinmolekeln und Benzol in der Einheitszelle. Die Antibiotikamolekeln sind über eine intermolekulare H-Brücke zwischen N(2) und O(25) verknüpft (N(2) \cdots O(25), $2,89 \text{ \AA}$; H(2) \cdots O(25), $1,82 \text{ \AA}$; N(2),H(2) \cdots O(25), $175,4^\circ$). Die Lösungsmittelmolekeln besetzen leere Räume zwischen den Molekeln an den Stellen (0, 0, 0) und (0, $-0,19, \frac{1}{2}$) und bilden keinerlei auffallende intermolekulare Kontakte.

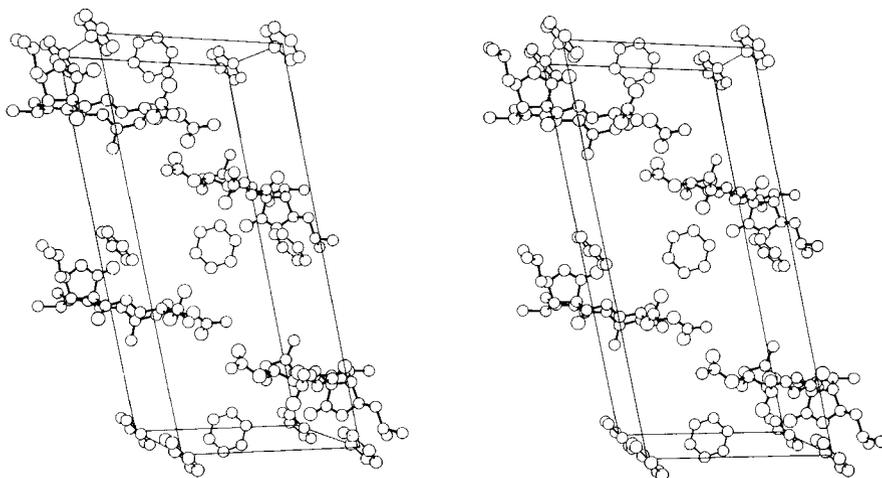


Fig. 3. Packung von Aspochalasin-C- und Benzolmolekeln in der kristallographischen Einheitszelle in Richtung der *b*-Achse. *a*-Achse nach oben, *c*-Achse horizontal. Die H-Brücke zwischen N(2) und O(25) ist nicht eingezeichnet

Experimenteller Teil

Kristalldaten. Das 17,18-Di-*O*-acetylaspochalasin C, $C_{28}H_{39}NO_6$, Mol.-Gew. 485,6, kristallisierte mit 1 mol Benzol: monoklin, $a=26,377 (7)$, $b=10,840 (3)$, $c=11,937 (3) \text{ \AA}$, $\beta=102,08 (0,02)^\circ$, $V=3337,5 \text{ \AA}^3$, $Z=4$, Raumgruppe $C2 (C_2^2)$, $D_x=1,12 \text{ g/cm}^3$.

Strukturanalyse und Verfeinerung. Die Zellkonstanten wurden aus Diffraktometermessungen mit MoK_α -Strahlung bestimmt. Die Messung der Reflexintensitäten erfolgte auf einem automatischen Diffraktometer (*Enraf-Nonius CAD 4*, graphitmonochromatisierte MoK_α -Strahlung). Bis zu $\theta=22^\circ$ wurden 2171 unabhängige Reflexe beobachtet, von denen 1367 mit $F_o > 2\sigma(F_o)$ für die Strukturanalyse verwendet wurden.

Die Struktur wurde mit Hilfe von MULTAN 80 [5] gelöst. Aus einem Lösungsvorschlag mit nur kleinem Zuverlässigkeitsfaktor konnte ein Fragment von 19 Atomen entnommen werden, das in der Folge mittels gewichteten *Fourier*-Synthesen weiterentwickelt wurde. Die Verfeinerung erfolgte mit

Tabelle 3. *Koordinaten der Benzolmolekeln als Funktion der verfeinerten Parameter*

	Benzol (a)			$U(\text{Å}^2)$	Benzol (b)			$U(\text{Å}^2)$
C(1)	0	$-y_1$	0	0,320	$-x_1$	y	z_1	0,578
C(2)	x	$-y_2$	$-z$	0,320	x_2	y	z_2	0,578
C(3)	x	y_2	$-z$	0,320	x_3	y	z_3	0,578
C(4)	0	y_1	0	0,320	x_1	y	$1-z_1$	0,578
C(5)	$-x$	y_2	z	0,320	$-x_2$	y	$1-z_2$	0,578
C(6)	$-x$	$-y_2$	z	0,320	$-x_3$	y	$1-z_3$	0,578

verfeinerte Parameter:

$x = 0,0341$	$y_2 = 0,0643$	$x_1 = 0,0164$	$x_3 = 0,0528$	$z_1 = 0,3811$	$z_3 = 0,5495$
$y_1 = 0,1287$	$z = 0,0536$	$x_2 = 0,0365$	$y = -0,1943$	$z_2 = 0,4305$	

Besetzungszahl: Benzol (a): 0,62

Benzol (b): 0,57

Tabelle 4. *Kristallkoordinaten* (Standardabweichungen $\times 10^4$ in Klammern) *und isotrope Temperaturfaktoren* (Å^2 , Standardabweichungen $\times 10^3$ in Klammern)

Atom	x	y	z	U	
C(1)	0, 4210(6)	0, 0022(20)	-0, 0357(13)	0, 058(4)	
N(2)	0, 4466(5)	0 (-)	-0, 1189(10)	0, 066(4)	
C(3)	0, 4151(6)	-0, 0154(23)	-0, 2335(15)	0, 073(5)	
C(4)	0, 3586(6)	0, 0043(22)	-0, 2173(13)	0, 060(4)	
C(5)	0, 3343(7)	0, 1243(21)	-0, 2640(14)	0, 069(5)	
C(6)	0, 3500(7)	0, 2236(23)	-0, 1867(15)	0, 071(5)	
C(7)	0, 3486(6)	0, 2172(22)	-0, 0787(14)	0, 067(5)	
C(8)	0, 3316(6)	0, 0908(21)	-0, 0411(13)	0, 059(4)	
C(9)	0, 3626(6)	-0, 0098(21)	-0, 0869(12)	0, 055(4)	
C(10)	0, 4179(9)	-0, 1476(26)	-0, 2802(19)	0, 102(7)	
C(11)	0, 3356(8)	0, 1376(27)	-0, 3955(17)	0, 098(7)	
C(12)	0, 3676(9)	0, 3537(27)	-0, 2272(19)	0, 098(7)	
C(13)	0, 3334(7)	0, 0881(24)	0, 0873(14)	0, 073(5)	
C(14)	0, 2975(7)	0, 0482(22)	0, 1409(14)	0, 064(5)	
C(15)	0, 3127(9)	0, 0365(28)	0, 2738(19)	0, 106(8)	
C(16)	0, 3438(7)	-0, 0752(22)	0, 3248(15)	0, 062(5)	
C(17)	0, 3156(7)	-0, 1993(21)	0, 3060(14)	0, 061(5)	
C(18)	0, 3373(7)	-0, 2873(22)	0, 2319(14)	0, 064(5)	
C(19)	0, 3271(6)	-0, 2471(22)	0, 1128(14)	0, 062(5)	
C(20)	0, 3578(7)	-0, 1831(22)	0, 0625(14)	0, 065(5)	
C(21)	0, 3420(7)	-0, 1323(23)	-0, 0542(14)	0, 064(5)	
C(22)	0, 4743(13)	-0, 1954(36)	-0, 2809(28)	0, 140(10)	
C(23)	0, 4802(20)	-0, 3128(59)	-0, 3446(48)	0, 253(22)	
C(24)	0, 4988(17)	-0, 0907(46)	-0, 3386(35)	0, 179(14)	
O(25)	0, 4414(4)	0, 0141(19)	0, 0679(10)	0, 074(3)	
O(26)	0, 3093(5)	-0, 1850(19)	-0, 1228(12)	0, 092(4)	
C(27)	0, 2455(7)	0, 0016(26)	0, 0844(17)	0, 094(6)	
O(28)	0, 3124(4)	-0, 4038(18)	0, 2380(10)	0, 074(3)	
C(29)	0, 3395(12)	-0, 5082(34)	0, 2664(24)	0, 126(9)	
O(30)a	0, 3852(15)	-0, 4913(43)	0, 3308(45)	0, 164(19)	(62 %)
O(30)b	0, 3810(20)	-0, 5082(62)	0, 2233(61)	0, 123(31)	(38 %)
C(31)	0, 3094(11)	-0, 6156(33)	0, 2838(23)	0, 120(8)	
O(32)	0, 3249(4)	-0, 2641(18)	0, 4184(10)	0, 074(3)	
C(33)	0, 2948(8)	-0, 2286(24)	0, 4945(16)	0, 075(5)	
O(34)	0, 2653(5)	-0, 1480(20)	0, 4736(10)	0, 092(4)	
C(35)	0, 3015(9)	-0, 3230(28)	0, 5856(19)	0, 097(7)	

dem SHELX-Programmsystem [6] durch das Verfahren der kleinsten Quadrate und Differenzsynthesen. Das im Kristall eingeschlossene Benzol trat in Differenzsynthesen als scheibenförmige Elektronendichte in speziellen kristallographischen Lagen in Erscheinung. In der Verfeinerung wurden die beiden Lösungsmittelmolekeln mit Zentrum bei (0, 0, 0) mit zweizähliger Achse durch C(1)a ··· C(4)a, und mit Zentrum bei (0, y, $\frac{1}{2}$) mit zweizähliger Achse durch das Ringzentrum beschrieben. Die Koordinaten und die verfeinerten Parameter der Benzolmolekeln sind in *Tabelle 3* aufgeführt.

Die Acetoxygruppe an C(18) ist ungeordnet. Die Carbonylgruppe C(29)=O(30) nimmt zwei um etwa 60° um die Achse O(28) ··· C(31) verdrehte Lagen ein. Während für O(30) zwei alternative Lagen verfeinert wurden, konnten diese für C(29) nicht aufgelöst werden. Für alle Atome wurden isotrope Temperaturfaktoren verwendet.

Die H-Atome wurden an berechneten Lagen eingegeben, wobei die Torsionswinkel der Methyl-H-atome um die C,C-Bindungen als Variablen verfeinert wurden. Mit diesen Annahmen und Gewichten von $1/\sigma(F)$ ergab sich ein abschliessender *R*-Faktor von 0,134 ($R_w = 0,151$).

Die Kristallkoordinaten sind in *Tabelle 4* zusammengestellt²⁾.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Laatsch & H. Anke*, Liebigs Ann. Chem., im Druck.
- [2] *W. Heberle, W. Löffler & W. A. König*, Arch. Microbiol. 100, 73 (1974).
- [3] *W. Keller-Schierlein & E. Kupfer*, Helv. Chim. Acta 62, 1501 (1979).
- [4] *M. Binder & Ch. Tamm*, Angew. Chem. 85, 369 (1973).
- [5] *P. Main*, 'MULTAN 80', University of York, England 1980.
- [6] *G. M. Sheldrick*, 'SHELX 76, Program for Crystal Structure Determination', University of Cambridge, England 1976.

2) Listen mit Strukturparametern und Koordinaten von H-Atomen stehen auf Verlangen zur Verfügung.