

- [7] Die  $^1\text{H}$ -NMR-NH-Spektren wurden mit einem Bruker-Avance-500-MHz-DRX-Spektrometer aufgenommen unter Anregungsmodellierung (excitation sculpting) zur Wasserunterdrückung: a) T.-L. Hwang, A. J. Shaka, *J. Magn. Reson. A* **1995**, *112*, 275–279; oder, alternativ dazu, mit einem Varian-Unity-500-Spektrometer unter Verwendung einer selektiven Anregungs-Refokussierungs-Sequenz (excitation refocusing sequence) mit selektiven Pulsen, die nach dem G4 (Anregung; b) L. Emsley, G. Bodenhausen, *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *165*, 469–476; 2.62 ms, rf-Amplitude: 1.74 kHz) und dem REBURP-Profil (Refokussierung; c) H. Geen, R. Freeman, *J. Magn. Reson.* **1991**, *93*, 93–141; 1.4 ms, rf-Amplitude: 4.47 kHz) moduliert wurden. Beide amplitudenmodulierten Pulse wurden auf 13 ppm zentriert. NMR-Probenvorbereitung:  $c = 0.2\text{--}0.3\text{ mm}$  Oligonucleotid; 25 mm Natriumarsenatpuffer, pH 7.4, 298 K,  $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O} = 9/1$ . Alle Proben wurden eine Minute auf  $90^\circ\text{C}$  erhitzt, rasch abgekühlt und eine Stunde äquilibriert. Die Proben wurden bei  $4^\circ\text{C}$  gelagert und nach einer Woche erneut gemessen. Dabei zeigten einige der Referenzsequenzen zu einem geringen Anteil Duplexformation.
- [8] Die NH-Spektren der Sequenzen **7** und **9** wurden zusätzlich bei einer Temperatur von 305 K und 288 K aufgenommen. Es zeigte sich keine wesentliche Veränderung der Gleichgewichtslage. Bei 274 K war eine leichte Verbreiterung der NH-Signale zu beobachten.
- [9] a) L. Marky, K. Breslauer, *Biopolymers* **1987**, *26*, 1601–1620; b) T. Xia, D. H. Mathews, D. H. Turner in *Comprehensive Natural Product Chemistry*, Vol. 8 (Hrsg.: D. Söhl, S. Nishimura, P. Moore), Elsevier, Oxford, UK, **1999**, S. 21–47; c) M. Petersheim, D. H. Turner, *Biochemistry* **1983**, *22*, 256–263.
- [10] Unerwarteterweise ist **1a** stabiler als **1b**, hingegen liegt das Konformer **1'** im Gleichgewicht dreimal weniger als **1''** vor. Eine mögliche Erklärung ist, dass der 3'-Überhang von **1'** vollständig komplementär zu seiner Schleife ist, und daher einen einfacheren Weg zu **1''** und eine schnellere Vorwärtsgeschwindigkeitskonstante bedingen kann. (Der 5'-Überhang von **1''** ist hingegen lediglich zu zweien der vier Basen in der Schleife komplementär.)
- [11] a) M. E. Burkard, D. H. Turner, I. Tinoco, Jr. in *The RNA World*, Second Edition (Hrsg.: R. F. Gesteland, T. R. Cech, J. F. Atkins), CSHL Press, New York, **1999**, S. 675–680; V. P. Antao, S. Y. Lai, I. Tinoco, Jr., *Nucleic Acids Res.* **1991**, *19*, 5901–5905; c) R. Kirchner, M. Vogtherr, S. Limmer, M. Sprinzl, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* **1998**, *8*, 507–516.
- [12] Für einen thermodynamischen Stabilitätsvergleich unterschiedlicher nicht nucleotidischer Verbrückungen vgl.: W. Pils, R. Micura, *Nucleic Acids Res.* **2000**, *28*, 1859–1863.
- [13] Ein eindrucksvolles Beispiel für eine RNA-Sequenz, die unterschiedliche Faltungen einnimmt und dabei unterschiedliche katalytische Aktivität ausübt: a) E. A. Schultes, D. P. Bartel, *Science* **2000**, *448*–452. Weitere Beispiele für alternative stabile RNA-Konformere: b) J. Pan, D. Thirumalai, S. A. Woodson, *J. Mol. Biol.* **1997**, *273*, 7–13; c) D. K. Treiber, M. S. Rock, P. P. Zarrinkar, J. R. Williamson, *Science* **1998**, *279*, 1943–1946; Hepatitis-Delta-Virus(HDV)-Ribozym: d) A. T. Perrotta, M. D. Been, *J. Mol. Biol.* **1998**, *279*, 361–373; tRNAs: e) E. Madone, C. Florentz, R. Giegé, J. Lapointe, *Nucleic Acids Res.* **1999**, *27*, 3583–3588; f) V. Serebrov, R. J. Clarke, H. J. Gross, L. Kisselev, *Biochemistry* **2001**, *40*, 6688–6698; HIV-1-Leader-RNA: H. Huthoff, B. Berkhout, *Nucleic Acids Res.* **2001**, *29*, 2594–2600; RNA-Phage-MS2: D. van Meerten, G. Girard, J. van Duin, *RNA* **2001**, *7*, 483–494; g) J. Flinders, T. Dieckmann, *J. Mol. Biol.* **2001**, *308*, 665–679.
- [14] a) M. Wu, I. Tinoco, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 11555–11560; b) K. A. LeCuyer, D. M. Crothers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 3373–3377; c) T. C. Gluick, R. B. Gerstner, D. E. Draper, *J. Mol. Biol.* **1997**, *270*, 451–463.
- [15] Für computersimulierte RNA-Gleichgewichte vgl.: a) C. Flamm, I. L. Hofacker, S. Maurer-Stroh, P. F. Stadler, M. Zehl, *RNA* **2001**, *7*, 254–265; b) S. Wuchty, W. Fontana, I. L. Hofacker, P. Schuster, *Biopolymers* **1999**, *49*, 145–165.
- [16] a) P. Brion, E. Westhof, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1997**, *26*, 113–137; b) I. Tinoco, Jr., C. Bustamante, *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 271–281.
- [17] Für eine rRNA-Datenbank siehe z.B.: Y. Van de Peer, P. Rijk, J. Winkelmans, R. De Wachter, *Nucleic Acids Res.* **2000**, *28*, 175–176.
- [18] In der Literatur ist dokumentiert, dass in *E. coli* Mutationen der rRNA-Dimethylase ksgAp die  $\text{m}^6\text{Am}^6\text{A}$ -Dimethylierung in der 16S-rRNA blockieren, jedoch die RNA-Prozessierung nicht verhindern. Damit ist die kleine ribosomale Untereinheit der rRNA ohne die entsprechende Modifikation in der Helix 45 zugänglich. Allerdings erfolgt das Wachstum der mutierten Stämme mit reduzierter Rate. Die unmodifizierten Ribosomen sind in verschiedenen Aspekten der Translation in vitro mangelhaft; vgl. a) P. H. van Knippenberg in *Structure, Function, and Genetics of Ribosomes* (Hrsg.: B. Hardesty, G. Kramer), Springer, New York, NY, **1986**, S. 412–424; b) D. Nègre, C. Weizmann, J. Ofengand, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 4902–4906; c) D. L. J. Lafontaine, D. Tollervey in *Modification and Editing of RNA* (Hrsg.: H. Grosjean, R. Benne), ASM, Washington, DC, **1998**, S. 281–288.

## Akashine A, B und C: Neuartige chlorierte Indigoglycoside aus *Streptomyces* sp. GW 48/1497\*\*

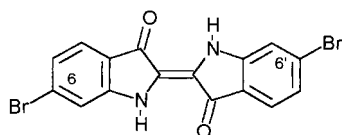
Rajendra P. Maskey, Iris Grün-Wollny,  
Herbert H. Fiebig und Hartmut Laatsch\*

Professor Wolfgang Lüttke gewidmet

Indigo und sein Dibromderivat Purpur **1a** gehören sicherlich zu den wichtigsten Farbstoffen überhaupt. Sie wurden bereits in den frühen Hochkulturen genutzt,<sup>[1]</sup> und bis heute hat Indigo eine erhebliche industrielle Bedeutung beibehalten. Zahlreiche Derivate wurden für Anwendungen nicht nur in der Textilfärbung synthetisiert, aber auch wichtige theoretische Untersuchungen befassen sich mit den chromophoren Eigenschaften des Indigos. Das Pigment lässt sich aus verschiedenen höheren Pflanzen wie *Baphicacanthus cusia* (Acanthaceae), *Calanthe veratrifolia* (Orchidaceae), *Isatis tinctoria* (Brassicaceae) und *Polygonum tinctorium* (Polygonaceae) gewinnen, bei deren Aufarbeitung es aus Vorstufen wie Indican und Isatan entsteht. Indigo wurde auch aus Pilzen (*Schizophyllum commune*,<sup>[2]</sup> *Agaricus campester*<sup>[3]</sup>) isoliert und sogar im Urin, Blutplasma und Hämofiltrat bei Menschen<sup>[4]</sup> mit Stoffwechselstörungen (Blue-Diaper-Syndrom) nachgewiesen. Während von fast allen natürlichen Chromophoren zahlreiche Derivate in der Natur vorkommen, gibt es vom blauen Indigo-Isomer (Indigotin) nur drei: Neben dem berühmten tyrischen Purpur (6,6'-Dibromindigo **1a**)<sup>[5]</sup> aus der Purpurschnecke sind bisher nur die Bromderivate **2a** und

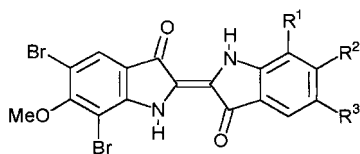
[\*] Prof. Dr. H. Laatsch, Dr. R. P. Maskey  
Institut für Organische Chemie  
Georg-August-Universität Göttingen  
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)  
Fax: (+49) 551-399660  
E-mail: HLAATSC@gwdg.de  
Dr. I. Grün-Wollny  
Fa. bioLeads, Heidelberg (Deutschland)  
Prof. Dr. H. H. Fiebig  
Oncotest GmbH, Freiburg (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt. R.P.M. dankt dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) für ein Promotionsstipendium.



1a

1b: 5,5'-Cl statt 6,6'-Br


2a: R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = Br

2b: R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> = Br, R<sup>2</sup> = OMe

**2b** aus dem marinen Invertebraten *Ptychodera flava laysanica* bekannt geworden.<sup>[6]</sup>

Wir haben nun in dem terrestrischen Streptomyceten GW 48/1497 erstmals Derivate des als Naturstoff unbekannten 5,5'-Dichlorindigos **1b** entdeckt, bei denen der Chromophor über das N<sup>1</sup>-Atom unsymmetrisch monoglycosyliert ist. Selbst synthetische N-Glycoside des Indigos wurden bisher nicht beschrieben. Außer Daidzein und Genistein-7-methylether, die vermutlich aus dem Nährmedium stammen, haben wir noch 2-(3-Indolyl)ethanol isoliert.

Die (+)- und (-)-ESI-Massenspektren der Akashine A, B und C genannten Verbindungen<sup>[7]</sup> ergaben Molmassen von 475, 517 und 545 Dalton, wobei das Isotopenmuster der Moleküle je zwei Chloratome im Molekül anzeigte. Die typischen UV-Spektren, die chemischen Verschiebungen der sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatome, die Kopplungskonstanten der Arenprotonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sowie die H,H-COSY-, HMQC- und HMBC-Korrelationen führten zur Struktur des Aglycons (Abbildung 1), was mit der Masse eines in allen drei

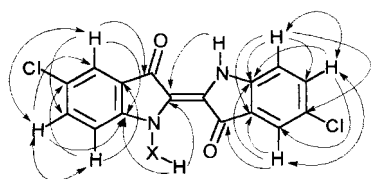


Abbildung 1. H,H-COSY- (↔) und HMBC-Kopplungen (H→C) im Aglycon der Akashine; X = Zuckerrest.

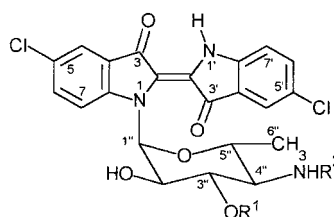
Pigmenten gefundenen Fragmentations bei *m/z* = 330 und seiner durch Hochauflösung bestimmten Bruttoformel C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> übereinstimmt. Die Akashine sind demnach Derivate des 5,5'-Dichlorindigos **1b**, in denen über das Stickstoffatom der einen Chromophorhälfte zusätzlich ein Zuckerrest N-glycosidisch gebunden ist, wie weitere Fernkopplungen zeigten. Erstaunlicherweise wird die UV/Vis-Absorption dadurch gegenüber 5,5'-Dichlorindigo<sup>[8]</sup> geringfügig hypsochrom verschoben, was nach den Untersuchungen an *N,N'*-Dimethylindigo<sup>[9]</sup> nicht zu erwarten war.

Der Vergleich der Kopplungskonstanten der Akashine (<sup>3</sup>*J* = 8.6–15.8 Hz) mit Literaturdaten für die Bagougeramine A und B<sup>[10]</sup> (<sup>3</sup>*J*<sub>ax,ax</sub> = 9.3–10.7 Hz), Spicamycintetraacetat<sup>[11]</sup> (<sup>3</sup>*J*<sub>ax,ax</sub> = 10.5 Hz) und Methyl-2,3-di-*O*-acetyl-4,6-didesoxy-4-(*N,N'*-dimethylamino)- $\alpha$ -D-mannopyranosid<sup>[12]</sup> (<sup>3</sup>*J*<sub>ax,ax</sub> = 8.2 Hz) legt nahe, dass alle Ringprotonen im Zuckerteil von **3a–3c** axiale Positionen einnehmen. Dies wird durch die kleineren Axial/äquatorial- und Äquatorial/äquatorial-Kopplungskonstanten, z. B. in Spicamycintetraacetat<sup>[11]</sup> (<sup>3</sup>*J* = 3.0 und 3.5 Hz) und Methyl-4-brom-4,6-dideoxy- $\alpha$ -D-talopyranosid<sup>[13]</sup> (<sup>3</sup>*J* = 1.5–4.1 Hz), bestätigt. Zur weiteren Absicherung der Konfiguration des Zuckers wurde mit HUNTER<sup>[14]</sup> das absolute Energieminimum für **3a** gesucht. Eine Berechnung der Kopplungskonstanten mit PCModel ergab für die berechnete Konformation mit dem Experiment sehr gut übereinstimmende Werte.

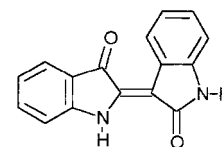
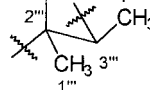
Bei dem Zuckerrest handelt es sich um 4-Acetamido-4,6-dideoxy-glucopyranose; der entsprechende Aminozucker ist Bestandteil von über 120 Naturstoffen, z. B. der Tallysomicine,<sup>[15]</sup> Amicetin,<sup>[16]</sup> Calicheamicine<sup>[17]</sup> und Norplicacetin<sup>[18]</sup> und kommt dort sowohl in der D- wie auch in der L-Konfiguration vor. Welche Form in den Akashinen vorliegt, konnte bisher aus Substanzmangel nicht geklärt werden. Ob die extrem hohen Drehwerte der Akashine auf einer helicalen Verdrillung des Chromophors beruhen, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

5,5'-Dichlorindigo **1b** ist wie Indigo selbst in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln in der Kälte kaum löslich. Die Akashine lösen sich in unpolaren Solventien noch weniger als **1b**, besser dagegen in Methanol und Dimethylsulfoxid, nicht aber in Wasser.

Während Indigo selbst biologisch keine Aktivität zeigt, sind die Akashine **3a–c** gegen verschiedene Humantumorzelllinien (CNCL SF268, LCL H460, MACL; Koloncarinom CCL HT29, Melanom MEXF 514L, Lungencarcinome LXFA 526L, LXFL und 529L, Brustkrebs MCF-7, Nierentumore PRCL PC3M und RXF 631L) mit IC<sub>50</sub>-Werten um 2.8  $\mu$ g mL<sup>-1</sup> und IC<sub>70</sub>-Werten bei > 3  $\mu$ g mL<sup>-1</sup> recht wirksam. Sie ähneln damit


3a: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H

3b: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = COCH<sub>3</sub>

3c: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = HO


4

dem 2,3-verknüpften Indirubin **4**, einem Bestandteil der chinesischen Droge Danggui Longhui Wan, für den ebenfalls eine starke Antitumor-Aktivität gefunden wurde.<sup>[19]</sup> Im Un-

terschied zu Indigo werden die Akashine allerdings nicht von roten Isomeren begleitet.

### Experimentelles

Der terrestrische Streptomycet GW 48/1497 stammt aus der Sammlung von bioLeads, Heidelberg. Er wurde unter üblichen Bedingungen<sup>[20]</sup> auf Soja-Mannit-Medium (Schüttelkultur, 15 L verteilt auf 75 1 L-Schikane-Kolben) 3 Tage bei 28 °C, 110 Upm) fermentiert und aufgearbeitet.

Nach Vortrennungen an Kieselgel wurden die blauen Pigmentfraktionen durch präparative Dünnschichtchromatographie (PDC) (CHCl<sub>3</sub>/15 % MeOH/0.1 % AcOH) nachgereinigt. Aus der Zone mit einem R<sub>f</sub>-Wert von 0.15 (R<sub>f</sub>=0.11, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10 % MeOH) fielen beim Einengen des Eluats 35.6 mg **3a** als ein in Methanol schwerlöslicher blauer Feststoff aus. Zwei weitere Fraktionen ergaben bei der Nachtrennung (Sephadex LH-20, 3 × 70 cm, CHCl<sub>3</sub>/40 % MeOH) 6 mg **3b** (R<sub>f</sub>=0.48, CHCl<sub>3</sub>/17 % MeOH/0.2 % AcOH; R<sub>f</sub>=0.22, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10 % MeOH) und (Sephadex LH-20 und PDC 20 × 20 cm, CHCl<sub>3</sub>/10 % MeOH) 5 mg **3c** (R<sub>f</sub>=0.49 (CHCl<sub>3</sub>/17 % MeOH/0.2 % AcOH; R<sub>f</sub>=0.52 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10 % MeOH) als dunkelblaue Feststoffe.

Akashin A **3a**: <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz): δ = 11.01 (s br, H/D-austauschbar, 1H; N'-H), 7.75 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H; 4-H), 7.65 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H; 6-H), 7.60, 7.59, 7.57 (m, 3H; 4-, 7-, 6'-H), 7.44 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>5</sup>J = 0.6 Hz; 1H, 7'-H), 5.80 (d, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 1H; 1''-H), 5.64 (s br, H/D-austauschbar, 1H; OH), 5.11 (d, H/D-austauschbar, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H; OH), 3.79 (qd, <sup>3</sup>J = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H; 5''-H), 3.62 (dd, <sup>3</sup>J = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H; 2''-H), 3.30 (dd, <sup>3</sup>J = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, 1H; 3''-H), 2.81 (t, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, 1H; 4''-H), 1.43 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 3H; 6''-H<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 125.7 MHz): δ = 186.4 (CO-3), 185.3 (CO-3'), 150.6 (C-7a'), 148.7 (C-7a), 135.6 (CH-6'), 134.5 (CH-6), 126.4 (C-5), 124.7 (C-5'), 124.3 (C-2), 123.9 (C-2'), 123.8 (C-3a), 123.0 (CH-4'), 122.5 (CH-4), 120.0 (C-3a') 117.7 (CH-7), 115.0 (CH-7'), 87.6 (CH-1''), 74 (CH-3''), 72.1 (CH-5''), 69.7 (CH-2''), 57.3 (CH-4''), 18.0 (5''-Me); (+)-ESI-MS: m/z (%): 976 (47) [2M+Na], 974 (87) [2M+Na], 972 (65) [2M+Na], 502 (10) [M+], 500 (60) [M+], 498 (98) [M+], 480 (8) [M+1], 478 (32) [M+1], 476 (48) [M+1], 335 (11) [M-Zucker], 333 (65) [M-Zucker], 331 (100) [M-Zucker], 146 (84) [Zucker]; (-)-ESI-MS: m/z (%): 478 (33) [M-1], 476 (100) [M-1], 474 (98) [M-1]; UV/VIS (MeOH): λ<sub>max</sub> (lgε) = 241 (4.33), 290 (4.23), 619 (4.01) nm; IR (KBr): ν̄ = 3426, 2927, 1636 (CO), 1610, 1463, 1386, 1306, 1259, 1180, 1120, 1084, 1048, 883, 829, 764, 710, 649, 623, 585 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2560° (c = 12.5 μg mL<sup>-1</sup>, MeOH); C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (M-Zucker + H) ber. 329.9962, gef. 329.9962.

Akashin B **3b**: <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 500 MHz): Acetat-Signal bei δ = 1.86 (s, 3H, NH-Ac), restliche Signale ähnlich wie in **3a**; <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 125.7 MHz): δ = 170.0 (NHCO-Me), 23.1 (NHCO-Me); sonst ähnlich wie **3a**; UV/VIS (MeOH): λ<sub>max</sub> (lgε) = 244 (4.34), 291 (4.28), 618 (4.03) nm; IR (KBr): ν̄ = 3430, 2929, 1641 (CO), 1610, 1558, 1464, 1384, 1305, 1259, 1182, 1087, 1053, 884, 824, 764, 709 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2840° (c = 14 μg mL<sup>-1</sup>, MeOH).

Akashin C **3c**: <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz): δ = 7.74 (d, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, H/D-austauschbar, 1H; N-H), 7.70 (d, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H; 4-H), 7.58 (m, 3H; 6-H, 7-H, 4'-H), 7.49 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H; 6'-H), 7.18 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H; 7'-H), 6.12 (d, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 1H; 1''-H), 3.97 (t, <sup>3</sup>J = 10.1, 1H; 2''-H), 3.95 (dq, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 1H; 5''-H), 3.92 (t, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, 1H; 3''-H), 2.82 (q, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1H; 3'''-H), 2.70 (t, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, 1H; 4''-H), 1.45 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H; 6''-H<sub>3</sub>), 1.20 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H; 4'''-H<sub>3</sub>), 1.18 (s, 3H; 1'''-H<sub>3</sub>); [D<sub>6</sub>]DMSO: zusätzlich δ = 10.98 (s, H/D-austauschbar, 1H; N'-H); <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 125.7 MHz): δ = 188.8 (CO-3), 187.4 (CO-3'), 152.0 (C-7a'), 150.5 (C-7a), 137.1 (CH-6'), 136.0 (CH-6), 129.9 (C-5), 129.0 (C-3a), 127.3 (C-5'), 126.6 (C-2'), 125.6 (C-2), 124.6 (CH-4'), 124.1 (CH-4), 122.0 (C-3a'), 118.7 (CH-7), 115.2 (CH-7'), 96.7 (C-2''), 89.7 (CH-1''), 75.1 (CH-5''), 75.0 (CH-3''), 69.2 (CH-2''), 62.9 (CH-4''), 59.2 (CH-3'''), 25.6 (1'''-Me), 18.0 (5''-Me), 16.3 (3'''-Me); (+)-ESI-MS: m/z (%): 570 (4) [M+Na], 568 (16) [M+Na], 546 (28) [M+1]; (-)-ESI-MS: m/z (%): 548 (54) [M-1], 546 (96) [M-1], 544 (100) [M-1]; UV/VIS (MeOH): λ<sub>max</sub> (lgε) = 241 (4.58), 290 (4.43), 619 (4.20) nm; IR (KBr): ν̄ = 3447, 1638 (C=O), 1610, 1467, 1390, 1308, 1260, 1180, 1080, 1049, 887, 829, 764, 710 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +3100° (c = 5.8 μg mL<sup>-1</sup>, MeOH).

Eingegangen am 30. Juli 2001 [Z17630]  
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

- [1] a) Z. Xia, M. H. Zenk, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2695–2697; b) H. Schweppe, *Handbuch der Naturfarben*, Ecomed, Landsberg/Lech, **1993**, S. 282–318; c) H.-H. Vogt, *Farben und ihre Geschichte: Von der Höhlenmalerei zur Farbchemie*, Franckh, Stuttgart, **1973**, S. 38–41.
- [2] a) P. G. Miles, H. Lund, J. R. Raper, *Arch. Biochem. Biophys.* **1956**, *62*, 1–5; b) T. Hosoe, K. Nozawa, N. Kawahara, K. Fukushima, K. Nishimura, M. Miyaji, K. Kawai, *Mycopathologia* **1999**, *146*, 9–12.
- [3] H. Falanghe, P. A. Bobbio, *Arch. Biochem. Biophys.* **1962**, *96*, 430–433.
- [4] H. Laatsch, H. Ludwig-Köhn, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1847–1853.
- [5] P. Friedländer, *Liebigs Ann. Chem.* **1906**, *351*, 390–397.
- [6] T. Higa, P. J. Scheuer, *Heterocycles* **1976**, *4*, 227–230.
- [7] Aus dem Nepalesischen akash = Himmel.
- [8] Herrn Prof. W. Lüttke danken wir für eine Probe von **1b**.
- [9] G. Miehe, P. Süße, V. Kupcik, E. Egert, M. Nieger, G. Kunz, R. Gerke, B. Knieriem, M. Niemeyer, W. Lüttke, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1008–1011; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 964–967.
- [10] A. Takahashi, D. Ikeda, H. Naganawa, Y. Okami, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1041–1046.
- [11] Y. Hayakawa, M. Nagakawa, H. Kawai, K. Tanabe, H. Nakayama, A. Shimazu, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 934–937.
- [12] C. L. Stevens, R. P. Glinski, K. G. Taylor, P. Blumbergs, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3160–3168.
- [13] L. Kenne, P. Unger, T. Wehler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1183–1186.
- [14] J. Weiser, M. C. Holthausen, L. Fitjer, *J. Comput. Chem.* **1997**, *18*, 1264–1281.
- [15] T. Miyaki, K.-I. Numata, Y. Nishiyama, O. Tenmyo, M. Hatori, H. Imanishi, M. Konishi, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 665–674.
- [16] T. Arai, Y. Takamizawa, *J. Antibiot.* **1954**, *7*, 165–168.
- [17] M. D. Lee, J. K. Manning, D. R. Williams, N. A. Kuck, R. T. Testa, D. B. Borders, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1070–1087.
- [18] J. R. Evans, G. Weare, *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 604–606.
- [19] a) G. Eisenbrand, WO EP3285 20000412, **2000**. b) R. Hoessel, S. Leclerc, J. A. Endicott, M. E. M. Nobel, A. Lawrie, P. Tunnah, M. Leost, E. Damiens, D. Marie, D. Marko, E. Niederberger, W. Tang, G. Eisenbrand, L. Meijer, *Nat. Cell Biol.* **1999**, *1*, 60–67.
- [20] 20 g entfettetes Sojamehl und 20 g Mannit in 1 L Leitungswasser aufnehmen, vor der Sterilisation pH 7.8 einstellen.

## Ein- und zweizählige Phosphinane – neue chirale Liganden und ihr Einsatz in der katalytischen asymmetrischen Hydrierung\*\*

Markus Ostermeier, Jan Prieß und Günter Helmchen\*

Professor Dieter Hoppe zum 60. Geburtstag gewidmet

Modular aufgebaute chirale Phosphane sind als Liganden für die asymmetrische Katalyse mit Übergangsmetallkomplexen wichtig. Zu den effektivsten Liganden, besonders bewährt in enantioselektiven Hydrierungen, gehören die von Burk et al. eingeführten Ethylen-verbrückten BPE-Liganden **2** und 1,2-Phenylen-verbrückten DuPHOS-Liganden<sup>[1]</sup> sowie

[\*] Prof. Dr. G. Helmchen, Dipl.-Chem. M. Ostermeier, Dr. J. Prieß  
Organisch-chemisches Institut, Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)  
Fax: (+49) 6221-54-4205  
E-mail: G.Helmchen@urz.uni-heidelberg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie (Kekulé-Stipendium für M.O.) gefördert. Herrn Dr. F. Rominger danken wir für die Röntgen-Kristallstrukturanalyse.