

$$\begin{array}{c}
 \text{[(CH}_3\text{)}_3\text{Si)}_2\text{Te} + \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Te}-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_3 \longrightarrow \\
 \textbf{2} \qquad \qquad \qquad \textbf{3a}
 \end{array}$$

$$2 \left[\begin{array}{c} \text{Te} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C} \\ \backslash \\ \text{OSi(CH}_3\text{)}_3 \end{array} \right] \xrightarrow{-2\text{Te}}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{C} \qquad \qquad \text{CH}_3 \\
 \backslash \qquad \qquad / \\
 \text{(CH}_3\text{)}_3\text{SiO}-\text{C}=\text{C}-\text{OSi(CH}_3\text{)}_3 \\
 \textbf{(Z)-5}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{C} \qquad \qquad \text{OSi(CH}_3\text{)}_3 \\
 \backslash \qquad \qquad / \\
 \text{(CH}_3\text{)}_3\text{SiO}-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3 \\
 \textbf{(E)-5}
 \end{array}$$

Der spontane Zerfall des von sperrigen Substituenten freien Esters **4** bei Raumtemperatur unter Bildung einer C=C-Bindung und Abscheidung von elementarem Chalkogen ist in der Carbonylchemie ohne Vorbild. Formal ähnelt diese Reaktion der photochemischen Entschwefelung von Thioestern $RC(=S)OR^{(13,14)}$

3a: Zu 3.58 g (45.6 mmol) **1a** gibt man bei –30°C unter Argon tropfenweise 2.26 g (8.3 mmol) **2**. Danach wird die braune Suspension noch 30 min bei –30°C gerührt, und dann werden bei 0°C Chlortrimethylsilan und überschüssiges Acetylchlorid unter vermindertem Druck entfernt. Es bleiben 1.3 g (74%) **3a** als gelborange Flüssigkeit zurück [6]. – Entsprechend erhält man aus 3.2 g (26.5 mmol) **1b** bei –10 bis –20°C mit 1.5 g (5.5 mmol) **2** 1.4 g (85%) **3b** als türkisfarbene Flüssigkeit [6].

- [1] A. G. M. Barrett, D. H. R. Barton, R. W. Read, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 645.
- [2] L. Lange, W.-W. du Mont, *J. Organomet. Chem.* 286 (1985) C 1.
- [3] D. Lenoir, D. Malwitz, B. Meyer, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2965; D. Lenoir, *Synthesis* 1977, 553.
- [4] K. Steliou, M. Mrani, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3104: Verbindungen des Typs $(R,M)_2S$ ($M = Si, Sn$) reagieren mit Ketonen zu Thioketonen.
- [5] Synthese eines Telluorophthalsäureanhydrids: J. Bergmann, L. Engman, *Org. Prep. Proced. Int.* 10 (1978) 289.

- Das saure Totalhydrolysat von Epidermin enthielt dreizehn Proteinamino-säuren, zwei Lanthionine und ein 3-Methyl-lanthionin. Die *meso*- bzw. (2*S*,3*S*,6*R*)-Konfiguration

[*] Prof. Dr. G. Jung, Dr. H. Allgaier
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen
Priv.-Doz. Dr. R. G. Werner
Abteilung Biotechnische Verfahren der Dr. Karl Thomae GmbH
D-7950 Biberach
Prof. Dr. H. Zähner, Dr. U. Schneider
Institut für Biologie, Mikrobiologie 1 der Universität
Auf der Morgenstelle 28, D-7400 Tübingen

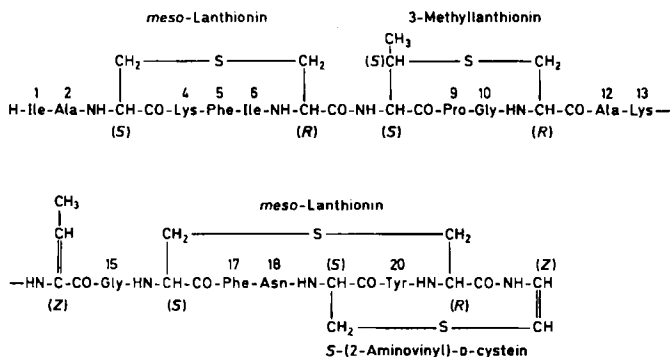


Abb. 1. Sequenz des heterodet cyclischen 22-Peptid-Antibiotikums Epidermin. Trypsin spaltet hinter Lys¹³ in die Fragmente P1 und P2 (vgl. Abb. 2). Alle chiralen Aminosäuren ohne Konfigurationsangabe haben L-Konfiguration, das heißt, sie gehören der (S)-Reihe an (Ausnahmen sind schwefelhaltige Aminosäuren wie Cystein: L-Cys ist (R)-konfiguriert).

von Lanthionin bzw. 3-Methyllanthionin wurde durch Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase bestimmt^[1]. In den Kernresonanzspektren des Antibiotikums waren zwei ungesättigte Aminosäuren zu detektieren, welche bei saurer Totalhydrolyse vollständig zerstört wurden (Tabelle 1).

Tabelle 1. Charakterisierungsdaten von Epidermin. Dhb = Dehydroaminobuttersäure (2-Amino-2,3-didehydrobuttersäure).

Aminosäurezusammensetzung: L-Asn (1), L-Pro (1), Gly (2), L-Ala (2), L-Ile (2), L-Tyr (1), L-Phe (2), L-Lys (2), Dhb (1), meso-Lanthionin (2), (2S,3S,6R)-3-Methyllanthionin (1), S-(2-Aminovinyl)-D-cystein (1)

Dünnschichtchromatographie (Kieselgel-Fertigplatten 60 F₂₅₄, Merck): Chloroform/Methanol/17proz. Ammoniak (2:2:1), R_f = 0.73; 1-Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:1), R_f = 0.05

Massenspektren: Fragment P1 [M + H]⁺: m/z 1302 (FAB-MS), Fragment P2 [M + Na]⁺: m/z 904 (FD-MS)

UV-Spektrum (c = 0.15 mg/mL, Wasser, pH = 7): λ_{max} = 267 nm, ε_{max} = 11000

Ausgangspunkt der Sequenzierung des komplexen basischen Polypeptids war die tryptische Spaltung in ein N-terminales Fragment P1 und ein C-terminales Bruchstück P2. Beide Fragmente konnten leicht voneinander getrennt werden, da P2 bei der enzymatischen Spaltung von Epidermin ausfiel.

Vom tryptischen Fragment P1 konnte C-terminales Lysin durch Umsetzung mit Carboxypeptidase B abgetrennt werden (Abb. 2). Eine anschließende Entschwefelung mit Raney-Nickel^[2] ergab ein brückenfreies Dodecapeptid 1-12, das durch FAB-MS und Edman-Abbau im Gasphasensequenzator sequenziert wurde. Eine weitere Fragmentie-

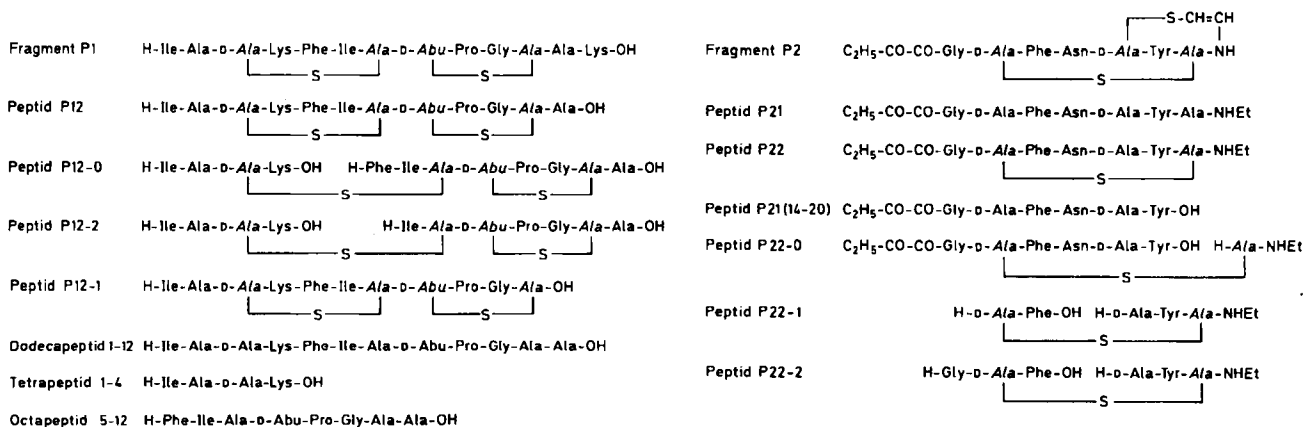
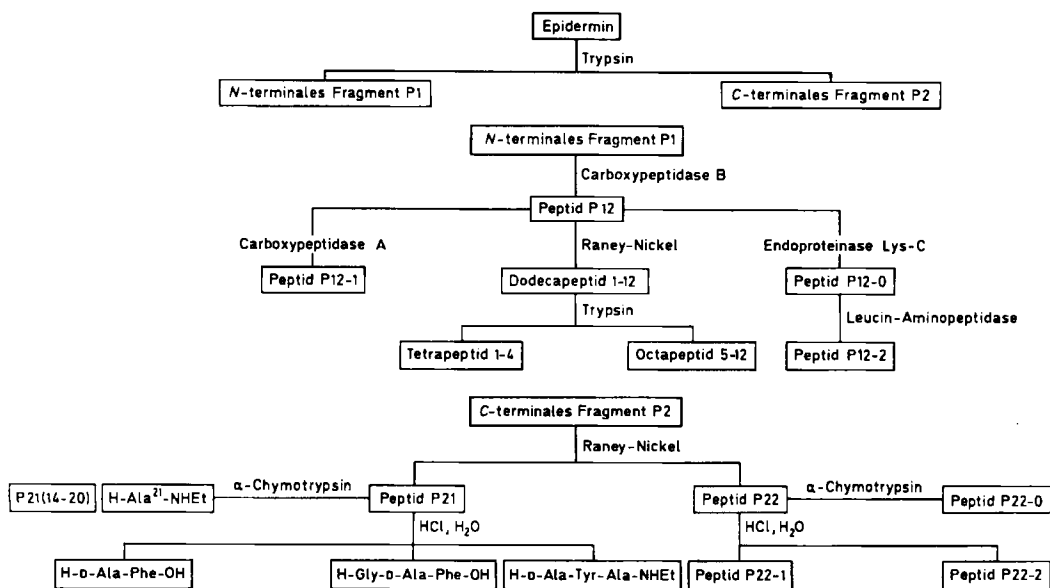


Abb. 2. Strukturaufklärung von Epidermin. Die den N-Termini näherstehenden Hälften der Thioetheramino-säuren sind jeweils an C_α D-konfiguriert (vgl. Abb. 1). Ohne diese exzessive Fragmentierung des Moleküls ist die Zuordnung der Thioetherbrücken nicht möglich. D-Ala: meso-Lanthionin; D-Abu: (2S,3S,6R)-3-Methyllanthionin; o-Ala: CH=CH-NH₂; S-(2-Aminovinyl)-D-cystein.

rung des Dodecapeptids in die Peptide 1–4 und 5–12 gelang durch nochmalige tryptische Spaltung. Die Lage der Schwefelbrücken in P1 konnte durch Reaktionen mit Carboxypeptidase A und B, Trypsin sowie Endoproteinase Lys-C in Kombination mit Edman-Abbau und FAB-MS bestimmt werden (Abb. 2).

Das in Wasser unlösliche tryptische Fragment P2 war N-terminal mit 2-Oxobuttersäure und C-terminal durch die ϵ -Aminogruppe der Aminosäure S-(2-Aminovinyl)-D-cystein blockiert. Der 2-Oxobutyryl-Rest entstand bei der tryptischen Spaltung, bei der die nach Lys¹³ folgende Dehydroaminobuttersäure (Dhb) umgewandelt wurde^[3]. S-(2-Aminovinyl)-D-cystein, unter den Bedingungen der sauren Totalhydrolyse ebenfalls labil, ließ sich durch Hydrierung des nativen Antibiotikums in die stabile, durch Aminosäurenanalyse sowie mit massenspektrometrischen Methoden nachweisbare Aminosäure S-(2-Aminoethyl)-D-cystein überführen.

Schlüsselreaktion zur Strukturaufklärung von P2 war die Entschwefelung mit Raney-Nickel^[2]. S-(2-Aminovinyl)-D-cystein wurde dabei vollständig in D-Alanin und C-terminales N-Ethylamid überführt. Unter den gewählten Bedingungen war *meso*-Lanthionin nur teilweise zu entschweifeln, so daß das brückenfreie Peptid P21 und das Peptid P22 resultierten, welches noch eine *meso*-Lanthionin-Brücke enthielt (Abb. 2). Die Sequenzierung des C- und N-terminal blockierten Peptids P21 gelang durch saure Partialhydrolyse. Die Zuordnung der Schwefelbrücken in P2 wurde durch eine Kombination von enzymatischen und acidolytischen Spaltungen sowie FAB-MS erreicht.

Das 22-Peptid (Docosapeptid) Epidermin gehört wie Nisin^[4] und Subtilin^[5] zur Klasse der heterodet polycyclischen Peptid-Antibiotica. Von den letztgenannten unterscheidet es sich jedoch nicht nur erheblich in der Primärstruktur, sondern auch durch seine extrem starre Konformation, wie vergleichende CD-Untersuchungen zeigen. Das kürzlich beschriebene heterodet polycyclische Peptid Ancovenin^[6] wirkt nicht antibiotisch, hemmt jedoch das Angiotensin-I-konvertierende Enzym ACE.

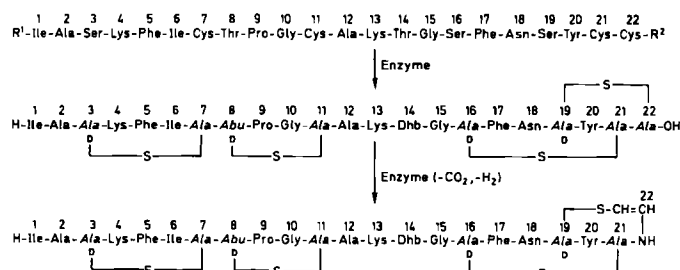


Abb. 3. Mögliche Biosynthese von Epidermin aus einem postulierten ribosomalen Precursor. Die Reihenfolge der Schritte – Dehydratisierung von Serin und Threonin, Addition der SH-Gruppe von Cystein unter Bildung der Schwefelbrücken, Abspaltung von CO₂ und H₂, C-terminale Bildung von S-(2-Aminovinyl)-D-cystein – wird zur Zeit durch Isolierung entsprechender Zwischenstufen überprüft (siehe Text). R¹ und R² wurden nicht definiert; *meso*-Lanthionin und 3-Methyllanthionin werden wie in Abb. 2 abgekürzt; die Konfigurationsbezeichnung D ist jedoch jeweils unter „Ala“ gesetzt.

Die Zugabe von Inhibitoren der Protein- oder RNA-Synthese (Erythromycin, Rifampicin) zu Kulturen von *Staphylococcus epidermidis* unterband die Antibiotica-Produktion vollständig. Epidermin gehört demnach zu den wenigen Antibiotica, die aus einem ribosomal synthetisierten Vorläufer (Abb. 3) durch posttranslationale, enzymatische Modifikation gebildet werden^[7]. Durch Dehydratisierung von Ser³, Thr⁸, Thr¹⁴, Ser¹⁶ und Ser¹⁹ entstehen dabei

Dehydroalanin (Dha) und Dehydroaminobuttersäure (Dhb). Die anschließende oder synchrone Addition von Thiolgruppen der Cysteinreste in den Positionen 7, 11, 21 und 22 an die CC-Doppelbindungen von Dha und Dhb führt unter Bildung von Sulfidbrücken zu *meso*-Lanthionin und (2S,3S,6R)-3-Methyllanthionin. Die C-terminale neue Aminosäure S-(2-Aminovinyl)-D-cystein entsteht vermutlich durch enzymatische oxidative Decarboxylierung, während die mittelständige Dehydroaminobuttersäure nicht abgesättigt wird. Wir versuchen zur Zeit, Precursor-Proteine mit Hilfe von Antikörpern gegen synthetische Segmente der postulierten Prosequenz zu detektieren und zu isolieren, um diese Biosynthese experimentell nachvollziehen zu können.

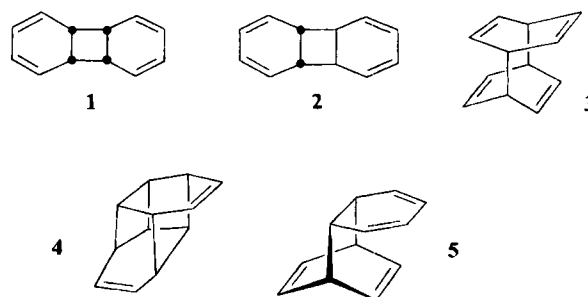
Eingegangen am 29. Juli 1985 [Z 1403]

- [1] E. Küsters, H. Allgaier, G. Jung, E. Bayer, *Chromatographia* 18 (1984) 287, zit. Lit.
- [2] M. T. Perlstein, M. Z. Atassi, S. H. Cheng, *Biochim. Biophys. Acta* 236 (1971) 174.
- [3] E. Nebelin, E. Gross, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 354 (1973) 807.
- [4] E. Gross, J. L. Morell, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 4634.
- [5] E. Gross, H. H. Kiltz, E. Nebelin, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 354 (1973) 810.
- [6] T. Wakamiya, Y. Ueki, T. Shiba, Y. Kido, Y. Motoki, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 665.
- [7] L. G. Ingram, *Biochim. Biophys. Acta* 184 (1969) 216.

o,p'-Dibenzol**

Von Ralf Braun, Matthias Kummer, Hans-Dieter Martin* und Mordecai B. Rubin*

Die Familie der (CH)₁₂-Kohlenwasserstoffe schließt eine Anzahl formaler Benzoldimere ein, zu welchen die [2+2]- und [4+4]-Addukte 1 und 2, bzw. 3 sowie Ansaradien 4 und das [4+2]-Dimer Tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-3,5,9,11-tetraen („*o,p'*-Dibenzol“) 5 gehören. Obwohl diese Dimere besonders im Hinblick auf ihre Cycloreversion zu Benzol theoretisches Interesse beanspruchen^[1], ist nur wenig über sie bekannt; lediglich 2^[2a] und 4^[2b] wurden beschrieben. 5 wurde in der Ligandsphäre eines Übergangsmetallkomplexes erzeugt^[3]; beim Versuch, 5 daraus freizu-



[*] Prof. Dr. H.-D. Martin, Dipl.-Chem. R. Braun, Dipl.-Chem. M. Kummer
Institut für Organische Chemie I der Universität
Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf
Prof. Dr. M. B. Rubin
Department of Chemistry
Technion – Israel Institute of Technology
Haifa (Israel)

[**] Kleine und mittlere Ringe, 55. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG sowie teilweise vom Technion-Fonds für Forschungsförderung unterstützt. M. K. dankt der Minerva Gesellschaft für ein Stipendium. – 54. Mitteilung: K. Beck, S. Hünig, G. Kleefeld, H.-D. Martin, K. Peters, F. Prokschy, H. G. von Schnering, *Chem. Ber.*, im Druck.