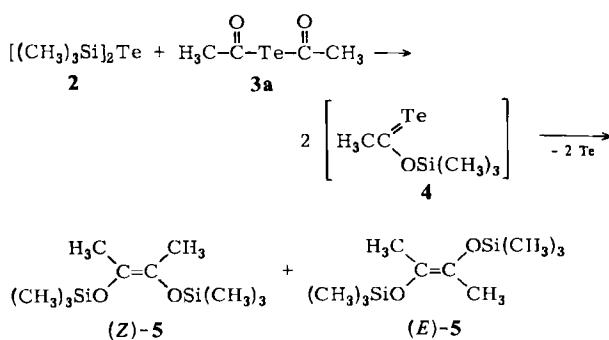


für treten neue Peaks auf, die von Telluroessigsäuretrime-thylsilylester **4** stammen (m/z 246, M^+ für ^{130}Te). Der Zer-fall von **4** und die Bildung der Endprodukte (*E*)- und (*Z*)-**5** wurden massenspektroskopisch verfolgt^[8].



Die Bildung von **4** wird durch die Knüpfung der Si—O-Bindung begünstigt^[9]. Nach 12–15 h bei Raumtemperatur ist die NMR-spektroskopisch bestimmte Ausbeute an **5** (Isomerengemisch, (*E*)-**5** : (*Z*)-**5** ≈ 55 : 45) praktisch quantitativ (Ausbeute nach Destillation ($K_p = 68\text{--}78^\circ\text{C}/20 \text{ mbar}$): 60–70%)^[10]. Die 2-Butenderivate **5** bilden sich auch, wenn man **2** mit äquimolaren Mengen an Acetylchlorid **1a** umsetzt (Ausbeute nach Destillation: ca. 70%); in exothermer Reaktion scheidet sich Tellur ab, und es tritt eine blaue Farbe auf. Demnach reagiert Acetylchlorid **1a** mit **2** im Sinne einer Acyloinkondensation, die wie im System $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}/\text{Na}$ zum Endiodidisilylether führt^[11]. Die tiefblaue Farbe röhrt von der labilen Zwischenstufe **4** her, die eine C=Te-Bindung hat. Bei der Reaktion von **2** mit äquimolaren Mengen an Pivaloylchlorid **1b** (oder auch an **3b**) lässt sich der entsprechende Telluroester $t\text{BuC}(\text{=Te})\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ im Gemisch nachweisen^[12]; im UV/VIS-Spektrum erkennt man die für die C=Te-Gruppe charakteristischen Absorptionen bei $\lambda = 624$ und 350 nm (blaue Lösung in *n*-Pentan)^[11]. In diesem Fall tritt – wahrscheinlich aus sterischen Gründen – keine acyloinartige C,C-Verknüpfung ein^[12].

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 $\text{RC}(\text{=S})\text{OR}'$ ^[13, 14].

Arbeitsvorschrift

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 verminderter 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].

Eingegangen am 29. Juli,
veränderte Fassung am 4. September 1985 [Z 1401]

- [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 $(\text{R},\text{M})_2\text{S}$ ($\text{M} = \text{Si, Sn}$) reagieren mit Ketonen zu Thioketonen.
- [5] Synthese eines Tellrophthalsäureanhydrids: J. Bergmann, L. Engman, *Org. Prep. Proced. Int.* 10 (1978) 289.

[6] **3a**: gelbe Flüssigkeit; $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , TMS ext.): $\delta = 2.1$; MS (70 eV, 70°C): m/z 216 (38%, M^+), 188 (1, $M^+ - \text{CO}$), 174 (4, $\text{CH}_3\text{COTeH}^+$), 173 (4, CH_3COTe^+), 143 (7, CH_3Te^+), 130 (26, Te^+), 44 (38, CH_3COH^+), 43 (100, CH_3CO^+), 42 (56, CH_2CO^+); korrekte Elementaranalyse: IR (CsI/Film): $\nu = 260$ (m), 460 (w), 555 (vs), 800 (w), 845 (w), 910 (m), 942 (m), 1073 (s), 1090 (sh), 1122 (w), 1226 (w), 1260 (w), 1342 (m), 1410 (m), 1712 (vs), 1756 (m), 1822 (w), 2915 (w), 2990 (w), 3410 (w) cm^{-1} . – **3b**: gelb-grünliche Flüssigkeit, $^1\text{H-NMR}$ (C_6H_6 , TMS ext.): $\delta = 1.7$; MS (70 eV, 70°C): m/z 300 (5%, M^+), 272 (5, $M^+ - \text{CO}$), 216 (2, $\text{C}_4\text{H}_9\text{COTeH}^+$), 130 (8, Te^+), 86 (38, $\text{C}_4\text{H}_9\text{COH}^+$), 85 (100, $\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}^+$); korrekte Elementaranalyse: IR (CsI/Nujol): $\nu = 1705$ (vs), 1752 (m) cm^{-1} .

[7] Ähnlich verläuft die Hydrolyse von Dibenzoylselenid zu Dibenzoyldiselenid: H. Ishihara, S. Kato, *Tetrahedron Lett.* 1972, 3751. Diacylditelluride entstehen auch bei Reaktionen von Na_2Te mit Acylhalogeniden: W.-W. du Mont, T. Severengiz, unveröffentlicht.

[8] MS-Daten von **4** (70 eV, 70°C): m/z 246 (10%, M^+), 117 (92, $M^+ - \text{Te} + 1$), 75 (40, $(\text{CH}_3)_2\text{SiOH}^+$), 73 (100, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}^+$), 45 (56%, CH_3CHOH), 43 (48%, CH_3CO^+). Die Signale von **3a** nehmen zugunsten der Signale von (*E*)- und (*Z*)-**5** (m/z 232 (M^+)) ab; bereits nach 2–3 h bei Raumtemperatur hat der überwiegende Teil von **4** zu **5** reagiert.

[9] Zur Rolle der Si-O-Verknüpfung bei Thio- und Selenoestern: a) S. Kato, W. Akada, M. Mizuta, Y. Ishii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 46 (1973) 244; b) M. Mikolajczyk, P. Kielbasinski, H. M. Schiebel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1976, 564; c) [7].

[10] a) Über die Synthese von (*Z*)-**5** wurde berichtet: I. Ugi, R. Schwarz, *Angew. Chem.* 93 (1981) 836; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 789 ($^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.09$ (18 H), 1.63 (6 H); $K_p = 64^\circ\text{C}/12 \text{ mbar}$); b) (*Z*)-**5**/*(E*)-**5**: $^1\text{H-NMR}$ (C_6H_6): $\delta = 0.29$ und 0.38 (je 18 H), 1.83 und 2.0 (je 6 H); $K_p = 68\text{--}78^\circ\text{C}/20 \text{ mbar}$; MS: m/z 232 (0.5%, M^+).

[11] K. Rühlmann, *Synthesis* 1971, 236.

[12] $t\text{BuC}(\text{=Te})\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$: MS (70 eV, 70°C): m/z 288 (5%, M^+ mit ^{130}Te), 216 (1, $\text{C}_4\text{H}_9\text{COTeH}^+$), 159 (100, $\text{C}_4\text{H}_9\text{COHSi}(\text{CH}_3)_3 \triangleq M^+ - \text{Te} + 1$), 130 (4, Te^+), 86 (80, $\text{C}_4\text{H}_9\text{COH}^+$), 85 (100, $\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}^+$), 73 (100, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}^+$). Versuche zur Reinigung sind im Gange. Destillation liefert folgende Zersetzungsprodukte: $K_p = 25\text{--}27^\circ\text{C}/1 \text{ mbar}$: **2** [$^1\text{H-NMR}$ (C_6H_6): $\delta = 0.65$; MS: m/z 276 (M^+)] und $t\text{Bu}_2\text{Te}$ [$^1\text{H-NMR}$ (C_6H_6): $\delta = 1.75$; MS: m/z 244 (M^+)]; $K_p = 50\text{--}52^\circ\text{C}/1 \text{ mbar}$: $t\text{Bu}_2\text{Te}_2$ [$^1\text{H-NMR}$ (C_6H_6): $\delta = 1.7$; MS: m/z 374 (M^+ für 2 · ^{130}Te) und $(\text{CH}_3)_3\text{Si-Te-t-C}_4\text{H}_9$, $^1\text{H-NMR}$ (C_6H_6): $\delta = 0.39$, 1.25; MS: m/z 260 (M^+)]. Zusammen etwa 70% Ausbeute bezogen auf **2** und **3b**. Der Vorlauf enthält $(\text{CH}_3)_3\text{Si}_2\text{O}$ (m/z 147 (M^+ – 15)).

[13] U. Schmidt, K. H. Kabitzke, *Angew. Chem.* 76 (1964) 687; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 3 (1964) 641.

[14] Anmerkung bei der Korrektur (6. November 1985): Ein verwandter Reaktionstyp ist die Zersetzung des instabilen $(\text{EtO}_2\text{C})_2\text{C=S=O}$, die unter anderem zum Olefin $(\text{EtO}_2\text{C})_2\text{C=C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ führt: R. W. Saalfrank, W. Rost, *Angew. Chem.* 97 (1985) 870; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 855.

Strukturaufklärung von Epidermin, einem ribosomal synthetisierten, heterodet tetracyclischen Polypeptid-Antibioticum

Von Hermann Allgaier, Günther Jung*, Rolf G. Werner, Ursula Schneider und Hans Zähner

Wir isolierten einen neuen Wirkstoff aus dem Kulturfiltrat von *Staphylococcus epidermidis* Tü 3298, der insbesondere gegen die bei Akneerkrankungen auftretenden Erreger *Propionibacterium acnes* sowie gegen Staphylokokken und Streptokokken hochwirksam ist (Abb. 1). Nach Adsorption an Amberlite XAD-8, Chromatographie an Sephadex LH-20 sowie zwei Reinigungsschritten durch multiplikative Gegenstromverteilung konnte das Antibioticum rein isoliert werden.

Das saure Totalhydrolysat von Epidermin enthielt dreizehn Proteinaminosäuren, zwei Lanthionine und ein 3-Methyllanthionin. 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

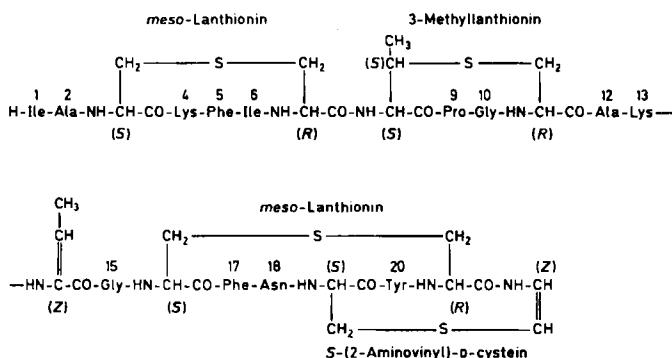


Abb. 1. Sequenz des heterodet cyclischen 22-Peptid-Antibioticums Epidermin. Trypsin spaltet hinter Lys¹³ in die Fragmente P1 und P2 (vgl. Abb. 2). Alle chiralen Aminosäuren ohne Konfigurationsangabe haben L-Konfiguration, das heißt, sie gehören der (S)-Reihe an (Ausnahmen sind schwefelhaltige Aminosäuren 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 Antibioticums waren zwei ungesättigte Aminosäuren zu detektieren, welche bei saurer Totalhydrolyse vollständig zerstört wurden (Tabelle 1).

Tabelle 1. Charakterisierungsdaten von Epidermin. Dhb = Dehydroaminoacidsäure (2-Amino-2,3-dihydrobuttersäure).

Aminosäurenzusammensetzung: 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): $\lambda_{max} = 267$ nm, $\epsilon_{max} = 11000$

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 Gasphasensequenator sequenziert wurde. Eine weitere Fragmentie-

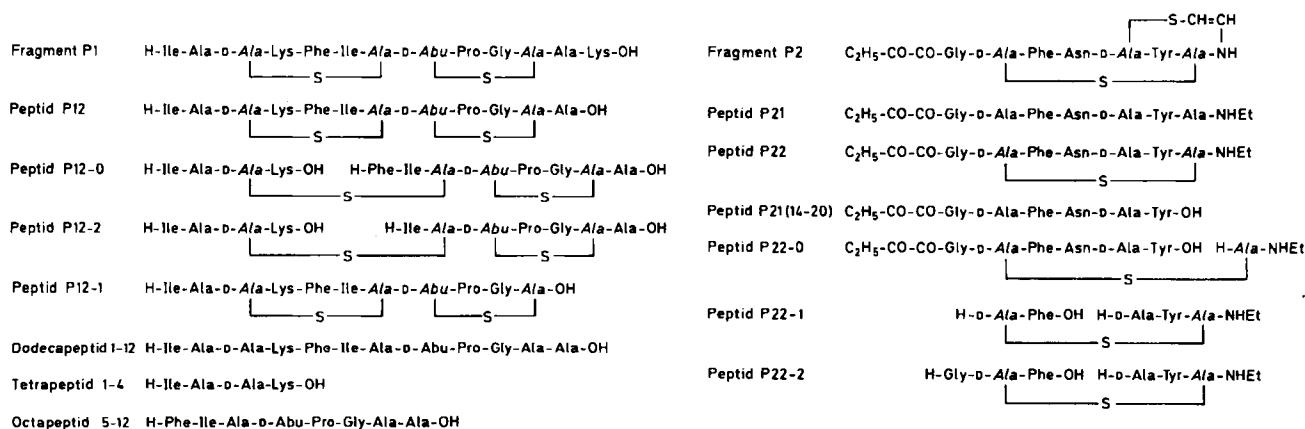
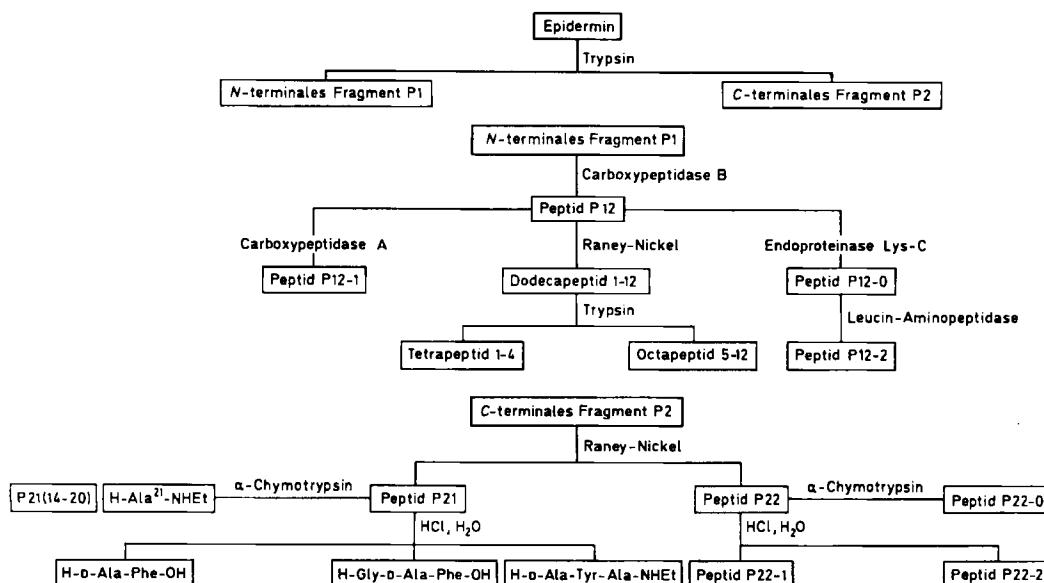


Abb. 2. Strukturaufklärung von Epidermin. Die den N-Termini näherstehenden Hälften der Thioetheraminosäuren sind jeweils an C_a D-konfiguriert (vgl. Abb. 1). Ohne diese exzessive Fragmentierung des Moleküls ist die Zuordnung der Thioetherbrücken nicht möglich. D-Ala: meso-Lanthionin; D-Abu: (2S,3S,6R)-3-Methyllanthionin;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

lung 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 entschwefeln, 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 heterodot polycyclischen Peptid-Antibiotika. 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 heterodot polycyclische Peptid Ancovenin^[6] wirkt nicht antibiotisch, hemmt jedoch das Angiotensin-I-konvertierende Enzym ACE.

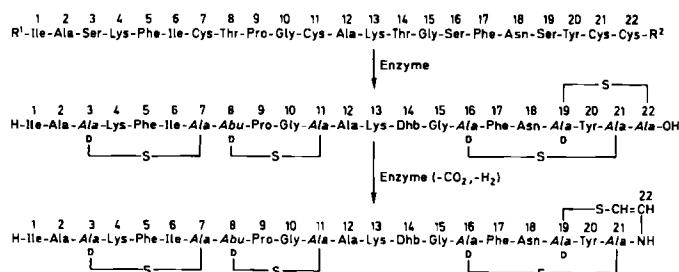


Abb. 3. Mögliche Biosynthese von Epidermin aus einem postulierten ribosomalen Precursor. Die Reihenfolge der Schritte - Dehydratisierung von Serin und Threonin, Addition der SH-Gruppe von Cystein unter Bildung der Schwefelbrücken, Abspaltung von CO_2 und H_2 , C-terminale Bildung von S-(2-Aminovinyl)-D-cystein - 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 Antibiotika-Produktion vollständig. Epidermin gehört demnach zu den wenigen Antibiotika, die aus einem ribosomal synthetisierten Vorläufer (Abb. 3) durch posttranskriptionale, 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-Methylanthionin. 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.

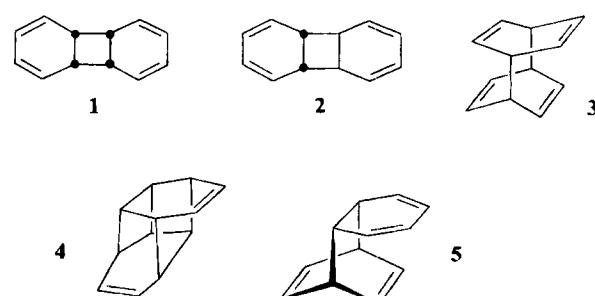
Eingegangen am 29. Juli 1985 [Z 1403]

- [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 $(\text{CH})_{12}$ -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 Schnerring, *Chem. Ber.*, im Druck.