

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.

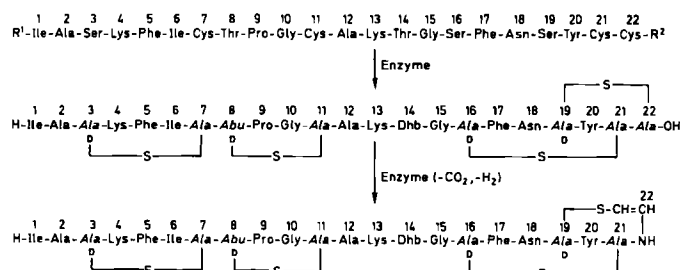


Abb. 3. Mögliche Biosynthese von Epidermin aus einem postulierten ribosomalen Precursor. Die Reihenfolge der Schritte – Dehydratisierung von Serin und Threonin, Addition der SH-Gruppe von Cystein unter Bildung der Schwefelbrücken, Abspaltung von CO₂ und H₂, C-terminale Bildung von S-(2-Aminovinyl)-D-cystein – 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.

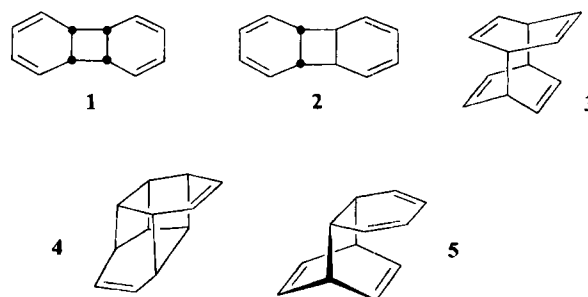
Eingegangen am 29. Juli 1985 [Z 1403]

- [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-

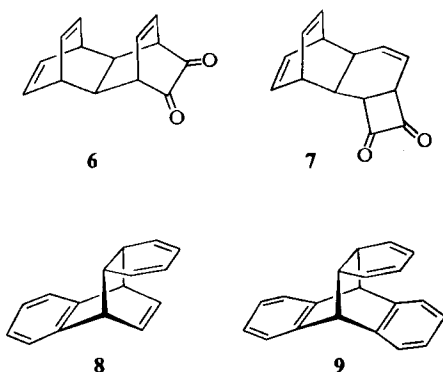


[*] Prof. Dr. H.-D. Martin, Dipl.-Chem. R. Braun, Dipl.-Chem. M. Kummer
Institut für Organische Chemie I der Universität
Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf
Prof. Dr. M. B. Rubin
Department of Chemistry
Technion – Israel Institute of Technology
Haifa (Israel)

[**] 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.

setzen, wurde – vermutlich wegen dessen geringer thermischer Stabilität – nur Benzol erhalten. Die Retro-Diels-Alder-Reaktion von **5** zu Benzol ist thermisch erlaubt. Wir berichten hier über die Darstellung von **5** durch Tieftemperatur-Photolyse und die Kinetik seiner thermischen Fragmentierung zu Benzol.

Das ungesättigte Diketon **6**, das durch [4+2]-Cycloaddition von Barrelen an *o*-Benzochinon in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von ca. 10% erhalten wurde^[4] [UV (Methylcyclohexan): $\lambda_{\max}=456\text{ nm}$ ($\epsilon=145$); IR (Methylcyclohexan:CH₂Cl₂ 1:1): $\nu_{\max}=1740\text{ cm}^{-1}$; Fp=126–129°C (Zers.); ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): $\delta=2.45$ (s, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.61 (m, 2H), 5.93 (t, 2H), 6.14 (t, 2H), 6.57 (t, 2H)], isomerisiert photochemisch ($\lambda=404$ oder 436 nm) wie erwartet^[5,6] zum Cyclobutandion-Derivat **7** [UV (Methylcyclohexan): $\lambda_{\max}=496\text{ nm}$ (110); IR (Methylcyclohexan:CH₂Cl₂ 1:1): $\nu_{\max}=1770, 1795\text{ cm}^{-1}$; isosbestische Punkte im frühen Reaktionsstadium bei $\lambda=305, 374$ und 482 nm].



Bestrahlung von **7** in Methylcyclohexan bei Raumtemperatur ($\lambda=496\text{ nm}$) ergibt, vermutlich via **5**, Benzol. Die Quantenausbeute dieser Reaktion ist größer als der maximale Wert, der für die Bildung von **7** aus **6** gemessen wurde. Belichtet man **7** im gleichen Solvens bei -80°C , so kann das Spektrum einer neuen Verbindung mit Maxima bei $\lambda=294, 282, 271$ und 260 (sh) nm registriert werden. Die Extinktionskoeffizienten sind von der Größenordnung 3000. Bei -80°C ist diese Verbindung unbegrenzt haltbar (vgl. Abb. 1).

Diese Absorptionen werden aus folgenden Gründen *o,p'*-Dibenzol **5** zugeordnet: Zum einen ist dieses Spektrum nahezu identisch mit demjenigen des Benzol-Naphthalin-Addukts^[7,8], zum anderen entsteht beim Aufwärmen rasch und quantitativ Benzol. Die Kinetik dieser Retro-Diels-Alder-Reaktion wurde durch das Verschwinden der oben erwähnten Maxima bei fünf Temperaturen (-68 bis -52°C) gemessen. In allen Fällen handelt es sich um eine Reaktion 1. Ordnung, und bei gegebener Temperatur erhält man aus Messungen bei verschiedenen Wellenlängen identische Geschwindigkeitskonstanten. Die *k*-Werte erfüllen folgende Arrhenius-Gleichung:

$$\lg k[\text{s}^{-1}] = (11.78 \pm 0.5) - \frac{(14.7 \pm 0.4)}{2.303 RT} [\text{kcal mol}^{-1}]$$

mit $\Delta H^\ddagger = 14.3\text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -6\text{ cal mol}^{-1}\text{ K}^{-1}$, $\Delta G^\ddagger = 15.6\text{ kcal mol}^{-1}$ (Fehler sind doppelte Standardabweichungen). Die geringfügige Entropieänderung ist in Einklang mit einem geordneten Übergangszustand für diese exotherme Reaktion. Der Vergleich dieser Parameter mit jenen, die für den thermischen Zerfall der formalen

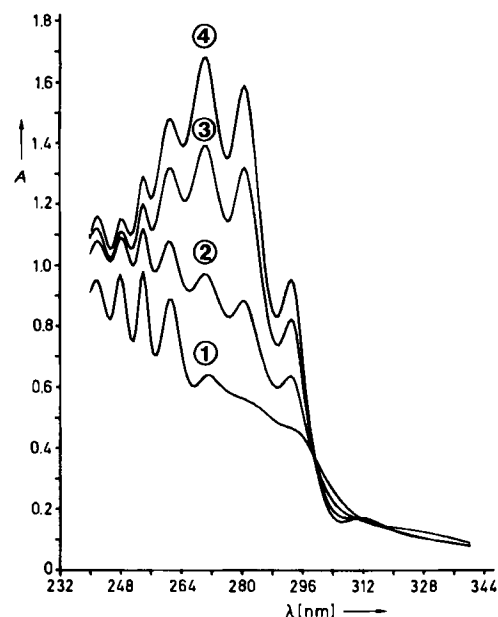


Abb. 1. UV-spektroskopische Verfolgung der Bildung von **5** aus **7** bei -80°C . Spektren nach 10 b **2**, 30 **3** und 60 min **4** Einstrahlung bei $\lambda > 380\text{ nm}$. **1**: Spektrum nach Aufwärmen auf -50°C (vollständiger Zerfall von **5** zu Benzol).

[4+2]-Addukte von Benzol an Naphthalin **8**^[7] und an Anthracen **9**^[8] gemessen wurden, ist aufschlußreich: Die Aktivierungsentropien (25°C) für **8** und **9** sind mit -5 bzw. $-3\text{ cal mol}^{-1}\text{ K}^{-1}$ praktisch genauso groß, die Aktivierungsenergien (**8**: 19.5, **9**: 24.9 kcal mol⁻¹) unterscheiden sich jedoch deutlich, was daran liegt, daß aus **5** zwei Benzolmoleküle und aus **8** bzw. **9** Benzol und Naphthalin bzw. Benzol und Anthracen entstehen. Es ist bemerkenswert, daß die Halbwertszeit von **2** bei 40°C mit 5.75 h angegeben wurde^[2a], während sich für **5** bei dieser Temperatur ein Wert von ca. 5 ms ergibt. Wird **5** bei -80°C durch einen Quarzfilter bestrahlt, zerfällt es nahezu quantitativ ($>95\%$, UV-spektroskopisch) zu Benzol. Zusätzlich werden wenig intensive Banden bei $\lambda=355, 379$ und 390 nm beobachtet. Die photochemische Reaktion von **5** liefert somit in einem möglicherweise nicht-konzertierten Verlauf das gleiche Produkt wie die thermische Reaktion, obwohl der angeregte Zustand prinzipiell auf mehreren Wegen weiterreagieren könnte.

Eingegangen am 30. Juli,
veränderte Fassung am 23. September 1985 [Z 1407]

CAS-Registry-Nummern:

5: 7322-47-6 / **6**: 99096-99-8 / **7**: 99097-00-4 / Benzol: 71-43-2 / Barreleu: 500-24-3 / *o*-Benzochinon: 583-63-1.

- [1] D. Bryce-Smith, *Chem. Commun.* 1969, 806; R. Engelke, P. J. Hay, D. A. Kleier, W. E. Wadt, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5439.
- [2] a) H. Röttle, W. Martin, J. Oth, G. Schröder, *Chem. Ber.* 102 (1969) 3985; J. A. Berson, R. F. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 3658; b) H.-D. Martin, P. Pföhler, *Angew. Chem.* 90 (1978) 901; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 847.
- [3] W. Grimme, E. Schneider, *Angew. Chem.* 89 (1977) 754; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 717.
- [4] R. Braun, *Diplomarbeit*, Universität Düsseldorf 1982; R. Braun, H.-D. Martin, unveröffentlicht.
- [5] M. B. Rubin, M. Weiner, H. D. Scharf, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 5699; M. B. Rubin, *Top. Curr. Chem.* 129 (1985) 1.
- [6] Quantenausbeuten für diese Reaktion sind wellenlängen-, konzentrations-, temperatur- und lösungsmittelabhängig (vgl. M. B. Rubin in *Xth IUPAC Symposium on Photochemistry* (Interlaken, Juli 1984), Presses Polytechniques Romandes, Lausanne 1984, S. 173. Optimale Ausbeuten an **7** wurden durch Bestrahlung einer ca. 0.001 M Lösung in Methylcyclohexan bei 50°C und 436 nm erhalten.
- [7] W. Grimme, H. G. Köser, *Angew. Chem.* 92 (1980) 307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 307.
- [8] N. C. Yang, M. J. Chen, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 7310.