

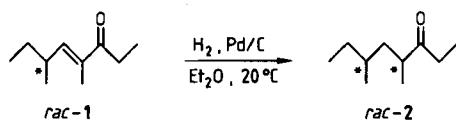
Autoren, die eine „Zuschrift“ veröffentlichen wollen, sollten vor der Abfassung ihres Manuskripts unbedingt die „Hinweise für Autoren“ lesen, die jeweils im Januarheft eines Jahrgangs nach dem Inhaltsverzeichnis gedruckt sind; auf Anforderung können sie auch von der Redaktion erhalten werden.

Die absolute Konfiguration des Ameisen-Alarmpheromons Manicon**

Von Hans Jürgen Bestmann*, Athula B. Attygalle,
Jürgen Glasbrenner, Roland Riemer und Otto Vostrowsky

Manicon, (*4E*)-4,6-Dimethyl-4-octen-3-on **1**, ist schon vor 15 Jahren als pheromonwirksamer Inhaltsstoff der Mandibeldrüse bei den nordamerikanischen Ameisenarten *Manica mutica* und *M. bradleyi* (Hymenoptera: Formicidae) nachgewiesen worden^[2]; die absolute Konfiguration des chiralen Naturstoffes ließ sich aber nicht bestimmen. In der einzigen eurasiatischen *Manica*-Art, *Manica rubida* Latr., konnten wir **1** mit ca. 2–3 µg/Insekt ebenfalls als Hauptpheromon im Mandibeldrüsensekret identifizieren^[3,4]. Die Konfigurationszuordnung des chiralen Ketons **1** gelang nun auf indirektem Weg unter Zuhilfenahme der Komplexierungsgaschromatographie^[5] mit chiralen Phasen. Dabei wurden für die Aufklärung der Stereochemie von **1** insgesamt nur etwa zehn Tiere benötigt. Die Methodik sei im folgenden beschrieben.

Hydrierung der Doppelbindung von synthetischem, racemischem Manicon **rac-1** mit Pd/Aktivkohle führte zur Bildung eines neuen Chiralitätszentrums und zur Entstehung jeweils zweier Diastereomerpaare von Dihydromanicon **rac-2**. Diese vier Isomere ließen sich durch Komplexierungsgaschromatographie^[5] auf Nickel(II)-bis[3-heptafluorbutyryl-(1*R*)-campherat]^[5,6] trennen (Abb. 1A). **rac-1** konnte nicht aufgetrennt werden.



Die gleiche Reaktion wurde mit natürlichem Manicon **1** durchgeführt, indem man die Inhaltsstoffe von zwei Köpfen von *M.-rubida*-Arbeiterinnen durch Reaktionsgaschromatographie (Feststoffprobengeber^[7,8], H₂ als Trägergas, 1% Pd-Katalysator im GC-Einspritzblock) hydrierte und das entstandene Dihydromanicon **2** nach der GC-Trennung in gekühlten Glaskapillaren kondensierte^[9]. Das Kondensat wurde anschließend neuerlich auf der optisch

aktiven Ni^{II}-Phase aufgetrennt. Dabei traten nur zwei Diastereomere Hydrierungsprodukte **2** im Gaschromatogramm auf (Abb. 1B), die den Isomeren **1** und **4** in Abbildung 1A entsprechen.

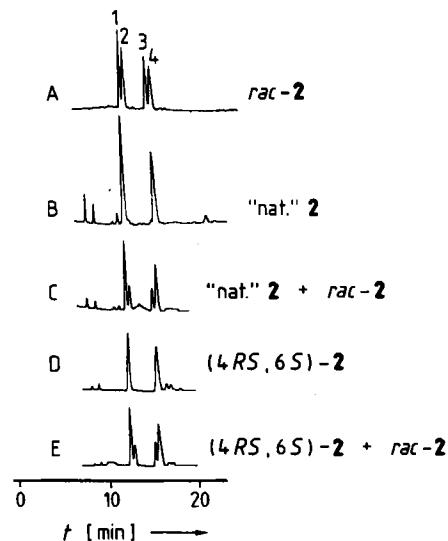
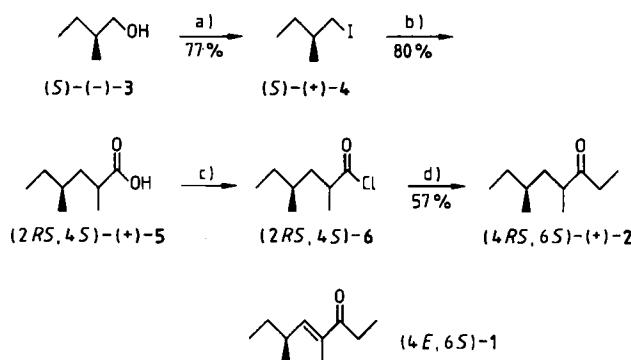


Abb. 1. Gaschromatographische Trennung von A) synthetischem racemischem Dihydromanicon **2**, B) „natürlichem“ **2**, aus den Köpfen von *M. rubida* durch Hydrierung erhalten, C) coinjiziertem „natürlichem“ **2** und **rac-2**, D) synthetischem (4RS,6S)-**2**; E) coinjiziertem synthetischem (4RS,6S)-**2** und **rac-2**. – Optisch aktive GC-Phase: Nickel(II)-bis[3-heptafluorbutyryl-(1*R*)-campherat]^[5,6]. Die Signale 1 und 4 entsprechen dem Diastereomeropaar (4RS,6S)-**2**, die Signale 2 und 3 entsprechen (4RS,6R)-**2**.

Aus käuflichem (*S*)-(–)-2-Methylbutanol **3** ließ sich entsprechend Schema 1 über (*S*)-(+)2-Methylbutyliodid **4**, (2RS,4S)-(+)2,4-Dimethylhexansäure **5** und deren Chlorid **6** ein Diastereomerenaar von Dihydromanicon **2** synthetisieren (Analysendaten und Spektren von **2** und **5** siehe Tabelle 1), das an C-6 (*S*-Konfiguration hat (Abb. 1D). Dieses (4RS,6S)-(+)**2** entspricht den Isomeren 1 und 4 des racemischen Dihydromanicons **2**, wie durch Coinjektion der beiden Proben bei der GC-Trennung gezeigt werden konnte (Abb. 1E, vgl. Abb. 1C). Die GC-Massenpektren der Diastereomeren, synthetischen Dihydromanicone (4RS,6S)-**2** waren sowohl mit denen der Hydrierungsprodukte von racemischem Manicon **rac-1** als auch mit denen der Diastereomeren Reduktionsprodukte des natürlichen Manicons **1** aus den Insektenköpfen identisch (Tabelle 1).



Schema 1. a) I₂, P(OPh)₃, CH₂Cl₂, 0°C, 2 h; b) CH₃-CHLi-COOLi, Tetrahydrofuran/Hexamethylphosphorsäuretriamid, –15°C, 2 h; c) SOCl₂, CHCl₃, 70°C, 2 h; d) LiCuEt₂, Ether, –78°C, 45 min.

[*] Prof. Dr. H. J. Bestmann, Dr. A. B. Attygalle,
Dipl.-Chem. J. Glasbrenner, Dipl.-Chem. R. Riemer,
Dr. O. Vostrowsky
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

[**] Pheromone, 61. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. A. B. A. dankt für ein Stipendium der Alexander-von-Humboldt-Stiftung. – 60. Mitteilung: [1].

Tabelle 1. Physikalische Daten von (4RS,6S)-2 und (2RS,4S)-5 [a].

- [2] IR (Film): $\bar{v} = 1735 \text{ cm}^{-1}$ (s); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.60-2.00$ (m, 17 H), 2.10-2.85 (m, 3 H); MS (70 eV): m/z 156 (M^+ , 0.3%), 127 (2), 99 (5), 86 (52), 71 (2), 69 (4), 57 (100), 43 (12), 41 (15); $[\alpha]_D^{25} = +10.3^\circ$ ($c = 4.90$ in Pentan); $K_p = 76-78^\circ\text{C}/18 \text{ Torr}$ (Kugelrohr)
- [5] IR (Film): $\bar{v} = 1710 \text{ cm}^{-1}$ (s); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.80-2.10$ (m, 14 H), 2.20-2.90 (m, 1 H), 12.25 (s, 1 H); MS (70 eV): m/z 144 (M^+ , 2%), 129 (2), 126 (4), 115 (23), 101 (24), 74 (100), 71 (98); $[\alpha]_D^{25} = +13.3^\circ$ ($c = 6.00$ in CH_3OH); $K_p = 81-83^\circ\text{C}/0.5 \text{ Torr}$ (Kugelrohr)

[a] Korrekte Elementaranalysen.

Daraus resultiert, daß Manicon 1 aus *M. rubida* an C-6 ebenfalls (S)-konfiguriert ist und somit als (4E,6S)-4,6-Dimethyl-4-octen-3-on vorliegt.

Eingegangen am 17. Februar 1987 [Z 2107]

- [1] H. J. Bestmann, A. B. Attygalle, J. Schwarz, O. Vostrowsky, W. Knauf, *J. Chem. Ecol.* 13 (1987), im Druck.
- [2] H. M. Fales, M. S. Blum, R. M. Crewe, J. M. Brand, *J. Insect Physiol.* 18 (1972) 1077.
- [3] A. B. Attygalle, O. Vostrowsky, H. J. Bestmann, E. D. Morgan, M. C. Cammaerts, *Proc. Int. Congr. Union Study Soc. Insects 10th* (1986), München, im Druck.
- [4] H. J. Bestmann, A. B. Attygalle, J. Glasbrenner, R. Riemer, O. Vostrowsky, M. G. Constantino, unveröffentlicht.
- [5] V. Schurig, *Chromatographia* 13 (1980) 263.
- [6] Packard United Technologies 438A, 25 m \times 0.2 mm FSCC OV 101 mit 0.1% Nickel(II)-bis[3-heptafluorbutyryl-(1R)-campheral], 80°C isotherm. Retentionszeiten der vier Isomere von rac-2: 12.12, 12.47, 14.75 und 15.21 min. Wir danken Herrn Prof. V. Schurig (Tübingen) für die leihweise Überlassung der GC-Säule.
- [7] A. B. Attygalle, M. Herrig, O. Vostrowsky, H. J. Bestmann, *J. Chem. Ecol.* 13 (1987) 1299.
- [8] E. D. Morgan, L. J. Wadham, *J. Chromatogr. Sci.* 10 (1972) 528.
- [9] A. B. Attygalle, E. D. Morgan, *Anal. Chem.* 55 (1983) 321.

Reduktion von 2-Enoaten und Alkanoaten mit Kohlenmonoxid oder Formiat, Viologenen und *Clostridium thermoaceticum* zu gesättigten Säuren und ungesättigten bzw. gesättigten Alkoholen**

Von Helmut Simon*, Hiltrud White, Herbert Lebertz und Iordanes Thanos

Alle bisher bekannten biologischen Reduktionen von Carboxylaten zu Aldehyden verlaufen über eine Aktivierung der Carboxygruppe. Das Paar Carboxylat/Aldehyd hat mit $E'_0 \approx -550 \text{ mV}$ ein stark negatives Redoxpotential. Die von Reduktasen üblicherweise verwendeten Cosubstrate oder prosthetischen Gruppen zeigen Redoxpotentiale von $E'_0 = -320 \text{ mV}$ (Pyridinnucleotide) oder bis zu $E'_0 = -400 \text{ mV}$ (einige Flavoenzyme oder Eisen-Schwertel-Cluster). Die Aktivierung besteht üblicherweise in der Bildung eines Thioesters, was in der Regel ein ATP erfordert. Diese Thioester sind mit NADH reduzierbar. Wir fanden nun ein vermutlich auch präparativ nutzbares System, das Carboxylate zu Alkoholen reduzieren kann. Aufgrund der pH-Abhängigkeit der Reduktion könnten auch die undissozierten Säuren das Substrat sein. Die Säuren oder Carboxylate werden dabei anscheinend nicht aktiviert. Bei dieser Reaktion muß die Aldehydstufe durchlaufen werden.

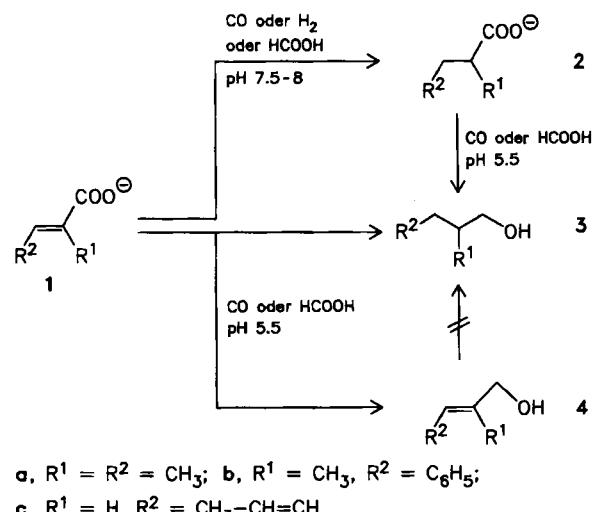
[*] Prof. Dr. H. Simon, Dr. H. White, Dr. H. Lebertz, Dr. I. Thanos
Lehrstuhl für Organische Chemie und Biochemie
der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 145) und den Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Herrn H. Leichmann für excellente Mitarbeit und den Herren Dr. P. Rauschenbach und F. Wendling für HPLC-Analysen.

Der Übergang vom Aldehyd zum Alkohol wird vermutlich von einem anderen Enzym katalysiert. Da für die in *Clostridium thermoaceticum* vorkommende Kohlenmonoxid-Dehydrogenase, die die Reaktion



katalysiert, ein Redoxpotential von -560 mV angegeben wird^[1], haben wir ruhende Zellen dieses Organismus mit ungesättigten Verbindungen in einer CO-Atmosphäre inkubiert. Eine Reaktion war kaum zu beobachten. Setzt man solchen Systemen^[2] jedoch 1 mM Methylviologen zu, so wird Kohlenmonoxid verbraucht, und es werden gesättigte und ungesättigte Carboxylate sehr unterschiedlicher Struktur zu Alkoholen reduziert. Gibt man kein Carboxylat oder keinen sonstigen Elektronenacceptor dazu, so entsteht aus dem Kohlenmonoxid Methanol (siehe^[4]). Bei 2-Enoaten kann die CC-Doppelbindung und/oder die Carboxylatgruppe reduziert werden.



- a, $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$; b, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$
c, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$

Tabelle 1. Substrate und ihre Reduktionsprodukte, die bei pH 5.5 unter den angegebenen Bedingungen [2] mit Kohlenmonoxid erhalten werden. v_{rel} = relative Geschwindigkeit.

Substrate	Produkte	v_{rel} [a]
Acetat	Ethanol	55
Propionat	1-Propanol	100
Butyrat	1-Butanol	65
(E)-2-Methyl-2-butenoat 1a	2-Methyl-2-buten-1-ol 4a und 2-Methyl-1-butanol 3a [b]	60
(R)-2-Methylbutyrat 2a	(R)-2-Methyl-1-butanol 3a	110
(R)-2-Methyl-3-phenyl-propionat 2b	(R)-2-Methyl-3-phenyl-1-propanol 3b [c]	—
(R)-Lactat	1,2-Propandiol [d]	10
(S)-Lactat	1,2-Propandiol [d]	7
Succinat	1,4-Butandiol	85
Glutarat	1,5-Pentandiol	106
Adipat	1,6-Hexandiol	175
Benzozat	Benzylalkohol	115
(RS)-2-Phenylbutyrat	(S)-2-Phenyl-1-butanol [e]	30
(RS)-3-Phenylbutyrat	3-Phenyl-1-butanol [f]	20
3-Butenoat	3-Buten-1-ol	15
Sorbinat 1c	Sorbinol 4c und (E)-4-Hexen-1-ol	—

[a] Zur besseren Vergleichbarkeit sind die relativen Geschwindigkeiten pro Elektronenpaar angegeben. Die Bildung von Ethanol erfordert zwei, die von 2-Methyl-1-butanol aus (E)-2-Methyl-2-butenoat drei und die von 1,4-Butandiol aus Succinat vier Elektronenpaare. Ein Strich bei v_{rel} bedeutet: Nicht unter vergleichbaren Bedingungen gemessen. [b] Der gesättigte Alkohol kann auch quantitativ erhalten werden (siehe nächstes Beispiel). [c] 3b wurde mit den gleichen Zellen aus 1b und H_2 bei pH 7 erhalten; > 95% ee, da stufenweise Reduktion 1b \rightarrow 2b \rightarrow 3b. [d] Enantiomerenüberschuß nicht bestimmt. [e] 62% ee. [f] Die Enantiomere wurden im Verhältnis 65:35 gebildet.