

ergibt ähnliche Bindungslängen wie bei **2** und belegt die inverse Stabilisierung sowie die zwitterionische Struktur des Sulfens (Abb. 2). Im Gegensatz zu **2** hydrolysiert **5** rasch, und es entsteht (Difluormethyl)triethylammonium-hydrogensulfat **6**^[14].

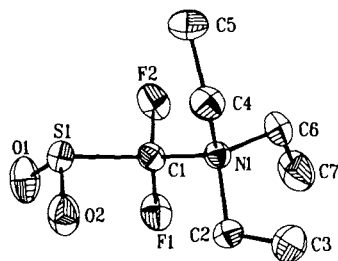


Abb. 2. Struktur von **5** im Kristall. Wichtige Abstände [Å] und Winkel [°]: S1-O 1.471(1), 1.470(2), S1-C1 1.949(2), C1-N1 1.521(2), C1-F 1.349(2), 1.346(2); O1-S1-O2 112.4(1), O1-S1-C1 96.7(1), O2-S1-C1 102.9(1), S1-C1-N1 120.3(1), S1-C1-F1 109.5(1), S1-C1-F2 106.5(1), N1-C1-F, 107.0(1), F1-C1-F2 105.7(1).

Somit konnte der Beweis erbracht werden, daß Sulfene in der Regel von Aminen normal am S-Atom koordiniert werden, in den Addukten eine C-S-Doppelbindung aufweisen und aus den Addukten wieder freigesetzt werden können. Die beiden Sulfene $\text{FHC}=\text{SO}_2$ und $\text{F}_2\text{C}=\text{SO}_2$ – gleiches darf von $\text{H}_2\text{C}=\text{SO}_2$ erwartet werden, bei dem die Strukturanalyse des Addukts noch aussteht^[15] – werden dagegen invers am C-Atom aminstabilisiert. Sie liegen dann als Zwitterionen vor, haben dadurch den Bezug zum ursprünglichen Sulfen verloren und reagieren beim Versuch erneuter Sulfen-Freisetzung unter Spaltung der C-S-Bindung.

Eingegangen am 17. August 1989 [Z 3509]

CAS-Registry-Nummern:

1, 42497-69-8; 2, 124462-75-5; 3, 124481-52-3; 4, 73090-23-0; 5, 124462-76-6; 6, 124462-78-8.

- [1] B. G. Lenz, B. Zwanenburg in *Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie, Band E11*, Thieme, Stuttgart 1985, S. 1326.
- [2] G. Opitz, D. Bücher, *Tetrahedron Lett.* 1966, 5263.
- [3] U. Hartwig, H. Pritzkow, W. Sundermeyer, *Chem. Ber.* 121 (1988) 1435.
- [4] J. Waldis, *Dissertation*, Universität Heidelberg 1989.
- [5] U. Hartwig, H. Pritzkow, K. Rall, W. Sundermeyer, *Angew. Chem.* 101 (1989) 224; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 221.
- [6] G. Opitz, *Angew. Chem.* 79 (1967) 161; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 107.
- [7] L. A. Paquette, J. P. Freeman, R. W. Houser, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 2901.
- [8] T. Kempe, T. Norin, *Acta Chem. Scand. Ser. B* 28 (1974) 609.
- [9] U. Rheude, W. Sundermeyer, *Chem. Ber.* 118 (1985) 2208.
- [10] R. Allmann, W. Hanefeld, M. Krestel, B. Spangenberg, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1175; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1133.
- [11] 2: Raumgruppe $Pc2_1$; $a = 11.981(2)$, $b = 12.260(2)$, $c = 13.544(3)$ Å, $V = 1989$ Å³, $Z = 8$. 2349 beobachtete Reflexe ($I \geq \sigma_I$, Zweikreisdiffraktometer, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, ω -Scan). Die Verfeinerung (S,F,O,N,C anisotrop, H isotrop) ergab $R = 0.058$, $R_w = 0.059$ [16]. – 200MHz-¹H-NMR (CDCl_3): vier Signale im Verhältnis 9:6:1 bei $\delta = 1.36(\text{t})$, 3.40(q), 3.75(q), 4.30(d, $^2J_{\text{HF}} = 46.6$ Hz).
- [12] 3: Ausb. 81%; Fp = 193–194°C – 90MHz-¹H-NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): drei Signale im Verhältnis 9:6:1 bei $\delta = 1.36(\text{t})$, 3.75(m), 6.06(d, $^2J_{\text{HF}} = 43.1$ Hz). – 84.7MHz-¹⁹F-NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = -161.8(\text{d})$, $^2J_{\text{HF}} = 43.1$ Hz).
- [13] 5: Raumgruppe $P2_12_12_1$; $a = 8.460(5)$, $b = 9.161(5)$, $c = 12.989(7)$ Å, $V = 1007$ Å³, $Z = 4$. 1807 beobachtete Reflexe ($I \geq 2\sigma_I$, Vierkreisdiffrak-

tometer, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, ω -Scan). Die Verfeinerung (S,F,O,N,C anisotrop, H isotrop) ergab $R = 0.044$, $R_w = 0.044$ [16]; 90MHz-¹H-NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): zwei Signale im Verhältnis 9:6 bei $\delta = 1.36(\text{t})$, 3.78(q).

- [14] 6: 90MHz-¹H-NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): drei Signale im Verhältnis 9:6:1 bei $\delta = 1.38(\text{t})$, 3.72(q), 7.47(t, $^2J_{\text{HF}} = 57.1$ Hz). – 84.7MHz-¹⁹F-NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = -111.2(\text{d})$, $^2J_{\text{HF}} = 57.1$ Hz).
- [15] J. F. King, S. Skonieczny, *Phosphorus Sulfur* 1985, 11.
- [16] Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54097, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

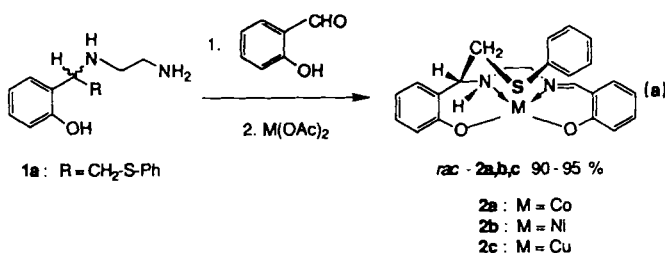
Sauerstoffaktivierung mit Übergangsmetallkomplexen: Nickelkatalysierte Oxidation eines pentakoordinierten Substrats**

Von Albrecht Berkessel*, Jan W. Bats und Christine Schwarz

Selektive Oxidationen, z. B. die Epoxidierung^[1] und Bis-Hydroxylierung^[2] nach Sharpless et al., gehören zu den wichtigen Methoden der modernen Organischen Synthese. Als Fernziel der Entwicklung von Methoden zur selektiven Oxidation kann die regio- und stereoselektive Funktionalisierung möglichst nicht aktivierter Substrate mit dem am leichtesten verfügbaren Oxidans, molekularem Sauerstoff, gesehen werden.

Hydroxylierungen mit Mikroorganismen^[3] oder mit isolierten Monooxygenasen wie Cytochrom P-450^[4] erfüllen die genannten Anforderungen, sind aber als enzymatische Umsetzungen z. B. wegen ihrer Substratspezifität nicht beliebig anwendbar. Eine Alternative ist die Entwicklung niedermolekularer Katalysatoren, die im Idealfall selektive Reaktionen an beliebigen Substraten möglich machen sollen („Enzym-Modelle“). Sowohl mit einigen Monooxygenase-Modellen^[5–7] als auch mit Modellverbindungen für Dioxygenasen wie der Catechol-Dioxygenase^[8a–c] konnte molekularer Sauerstoff bereits als selektives Oxidationsmittel verwendet werden. Wir haben nun das von Dioxygenasen und ihren Modellen genutzte Prinzip, durch Koordination von Sauerstoff und Substrat an ein geeignetes Übergangsmetall-Ion die Sauerstoffübertragung einzuleiten oder zu steuern^[8,9], auf eine Oxidationsreaktion ohne natürliches Vorbild an einem für Oxygenasen bislang unbekannten Metallzentrum (Ni^{2+}) erweitert.

Durch Umsetzung des Diamins **1a** mit Salicylaldehyd und dem Acetat von Co^{2+} , Ni^{2+} oder Cu^{2+} wurden die Chelatkomplexe **rac-2a–c** erhalten [Gl. (a)], von denen **rac-2b** und **rac-2c** kristallstrukturanalytisch untersucht wurden^[10].



* Dr. A. Berkessel, Dr. J. W. Bats [*], Dr. C. Schwarz [* * *]
Institut für Organische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

[*] Röntgenstrukturanalyse

[* *] Neue Adresse:
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung
Heisenbergstraße 1, D-7000 Stuttgart 80

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

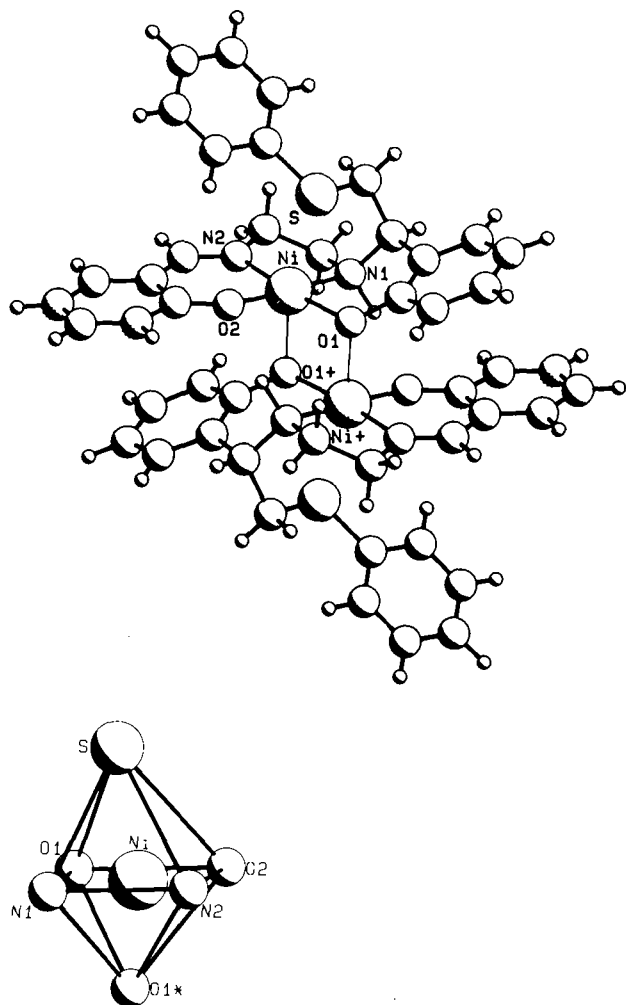


Abb. 1. Oben: Struktur von *rac-2b* im Kristall, intermolekulare O-Ni-Koordination ist durch dünne Linien angedeutet. Unten: Koordinationssphäre des Nickel-Ions (PLUTO-Plot).

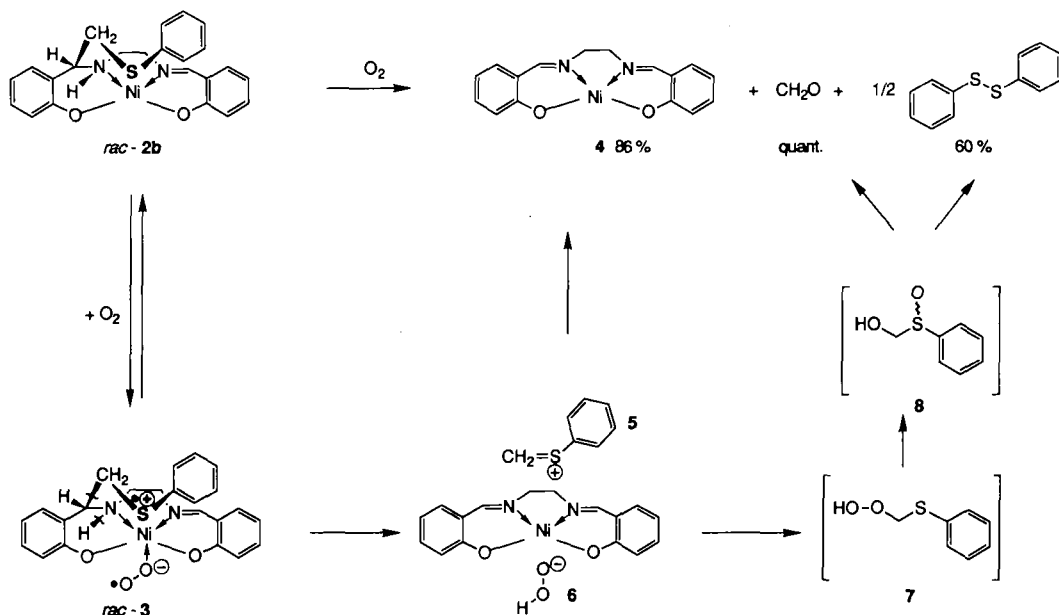
Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse von *rac-2b*. Das Nickel-Ion ist von den O- und N-Atomen

des Liganden äquatorial koordiniert, das S-Atom der Thioetherseitenkette besetzt eine axiale Position. Im Kristall wird die oktaedrische Koordination des Metall-Ions durch ein Phenolat-O-Atom eines zweiten (zum ersten enantiomeren) Moleküls vervollständigt (Abb. 1).

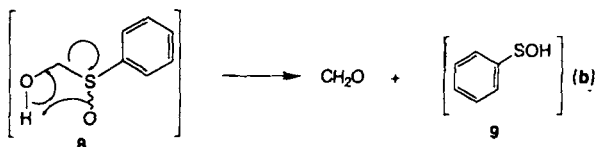
In Lösung kann diese sechste Koordinationsstelle entweder durch ein Lösungsmittelmolekül besetzt werden, oder es könnte molekularer Sauerstoff koordiniert werden. Tatsächlich reagiert der in kristallinem Zustand stabile Komplex *rac-2b* in Lösung rasch (ca. 2–3 h bei Raumtemperatur, wenige min in EtOH unter Rückfluß) mit Luftsauerstoff gemäß Schema 1 zum Ni(salen)-Komplex **4** ($H_2salen = \text{Bis(salicyliden)ethyldiamin}$). Die Thioetherseitenkette von *rac-2b* wird dabei zu Formaldehyd und Diphenyldisulfid abgebaut.

Schema 1 enthält auch eine mechanistische Interpretation der Oxidation, nach der zunächst Sauerstoff an die freie axiale Koordinationsstelle am Ni-Atom von *rac-2b* gebunden wird. Reversible Bindung von molekularem Sauerstoff ist für eine Fülle von Co^{2+} -Chelatkomplexen dokumentiert^[6, 11, 12], über die analoge Adduktbildung einer speziellen Gruppe makrocyclischer Ni^{2+} -Komplexe wurde ebenfalls berichtet^[13]. Wie aus ESR- und Strukturdaten hervorgeht^[6, 9, 11, 12], können O_2 -Addukte wie *rac-3* (Schema 1) als Komplexe des Hyperoxid-Anions mit dem Metall-Ion in der Oxidationsstufe $(n + 1)$ beschrieben werden. Im Fall von *rac-3* kann das Elektronendefizit am Metallzentrum vom axial koordinierten S-Liganden ausgeglichen werden. Radikalische Abstraktion des Amin-H-Atoms und anschließende homolytische β -Spaltung^[14] ergeben den salen-Komplex **4** sowie die ionischen Fragmente **5** und **6**. Deren Kombination zu (Phenylthio)methylhydroperoxid **7** und anschließende intramolekulare Sauerstoffübertragung liefern **8**, die Vorstufe von Formaldehyd und Diphenyldisulfid. Unter Verlust von Formaldehyd wird aus **8** Benzolsulfensäure **9** gebildet [Gl. (b)]^[15]. Diese ist nicht isolierbar und liefert wie zahlreiche andere instabile Arensulfensäuren – neben anderen Disproportionierungsprodukten^[16, 17] – das entsprechende Diaryldisulfid. Nur in Ausnahmefällen können Sulfensäuren isoliert werden^[16, 17].

Durch Deuterierung der dem S-Atom benachbarten Methylengruppe in *rac-2b* (Schema 1) und 2H - und 1H -NMR-

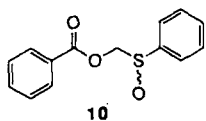


Schema 1. Mechanistische Interpretation der Oxidation von *rac-2b*. Die Ausbeuten an Diphenyldisulfid und **4** beziehen sich auf isoliertes, analysenreines Material; die Ausbeute an Formaldehyd wurde 1H - und 2H -NMR-spektroskopisch bestimmt.



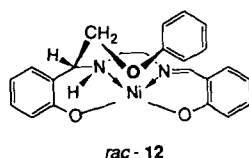
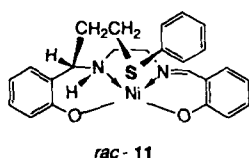
spektroskopische Verfolgung der Luftoxidation konnte gezeigt werden, daß diese CH_2 -Gruppe *ausschließlich* in Formaldehyd umgewandelt wird und daß sie die *einzige* Formaldehydquelle ist.

Die Annahme, daß das labile (Hydroxymethyl)phenylsulfonid **8** bei der Oxidation von *rac-2b* auftritt, konnte durch ein Kontrollexperiment mit dem stabilen benzoylgeschützten Derivat **10**^[18] gestützt werden: Die Hydrolyse von **10** mit Kaliumhydroxid in Methanol lieferte Formaldehyd (^1H -



NMR-spektroskopisch, quantitativ, als $\text{DO}-\text{CH}_2-\text{OCD}_3$ in CD_3OD) und Diphenyldisulfid (61 %) als einziges chromatographisch isolierbares Produkt^[19]. Die Ausbeuten an Formaldehyd und Diphenyldisulfid entsprachen dabei denen der Luftoxidation von *rac-2b* (Schema 1).

Zur weiteren Überprüfung des Mechanismus der *rac-2b*-Oxidation (Schema 1) wurden gemäß Gleichung (a) aus den Diaminen **1b** ($\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{Ph}$) und **1c** ($\text{R} = -\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ph}$) die entsprechenden Ni^{2+} -Komplexe *rac-11* und *rac-12* hergestellt. Beide Komplexe sind gegenüber Sauerstoff



stabil. Im Fall von *rac-11* sind die strukturellen Voraussetzungen für die Bildung des Sulfonium-Ions **5** durch homolytische β -Spaltung^[14] (wie im O_2 -Addukt *rac-3*, Schema 1) nicht gegeben, im Sauerstoff-Analogon *rac-12* kann O als axial koordiniertes Heteroatom nicht oxidiert werden.

Der Co-Komplex *rac-2a* erwies sich als luftoxidabel, wie die rasche Bildung von Diphenyldisulfid zeigte. Im Gegensatz dazu war der Cu-Komplex *rac-2c* – wie auch der metallfreie Ligand – inert gegenüber Sauerstoff. Die Struktur von *rac-2c* im Kristall entspricht im wesentlichen der des Ni-Komplexes *rac-2b* (Abb. 1), die Abstände zwischen dem Zentral-Ion und den axial koordinierten Heteroatomen sind jedoch – wie für ein d^9 -Ion zu erwarten – signifikant länger (Ni-S: 2.575(2), Cu-S: 2.896(2) Å; Ni-O_{ax}: 2.109(4), Cu-O_{ax}: 2.543(4) Å). Möglicherweise erklären diese Differenzen, insbesondere die unterschiedlichen M-S-Abstände, den Reaktivitätsunterschied. Bei gleichem Liganden wird für Kupferchelatekomplexe allerdings auch ein höheres Halbstufenpotential $\text{M}^{2+}/\text{M}^{3+}$ gefunden als für die entsprechenden Nickelkomplexe^[13,20]. Diese Eigenschaft ist der Sauerstoffkoordination^[6,11–13] und somit der Gesamtreaktion gemäß Schema 1 ebenfalls abträglich.

Experimentelles

Herstellung der Komplexe *rac-2a–c*, **11**, **12**: Zu einer Lösung von 0.50 mmol des Diamins **1**^[21] in 5 mL Ethanol wurden 61.0 mg (0.50 mmol) Salicylaldehyd gegeben. Die nun gelbe Lösung wurde unter Rühren in eine ca. 50 °C warme Lösung von 0.50 mmol des Metallacetats in 3 mL destilliertem H_2O getropft. Die beginnende Fällung wurde durch Zugabe von 30 mL H_2O vervollständigt. Nach Filtration und Trocknung über P_2O_5 im Vakuum wurden die Komplexe *rac-2*, **11**, **12** in 90–95 % Ausbeute als mikrokristalline Pulver erhalten. C, H, N-Analysen: $\Delta\% < 0.3$. Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle von *rac-2b* und *rac-2c* wurden durch langsames Abkühlen ihrer Lösungen in MeOH unter O_2 -Ausschluß erhalten.

Luftoxidation von *rac-2b*: 100 mg (0.223 mmol) des Komplexes wurden unter Rühren und Erwärmen in 5 mL Ethanol gelöst, bei Kontakt mit Sauerstoff wurde die Farbe der Lösung dabei dunkler (rot-braun). Nachdem die Farbvertiefung zum Stillstand gekommen war, wurden durch Einengen, Kühlen und Absaugen 62 mg (86 %) des Ni(salen)-Komplexes **4** als rot-braune Kristalle erhalten. Aus der Mutterlauge erhielt man durch Chromatographie an Kieselgel (Elution mit Dichlormethan/Hexan 1/1) 29 mg (60 %) Diphenyldisulfid.

Zum qualitativen Nachweis von Formaldehyd kann Luft durch eine Lösung von *rac-2b* in $\text{CHCl}_3-\text{CHCl}_3$ geblasen und in eine Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin oder 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (Dimedon) eingeleitet werden. Zur quantitativen NMR-spektroskopischen Formaldehyd-Bestimmung (als Hemiacetal) wurde die Luftoxidation von *rac-2b* in CDCl_3 mit 2 % EtOH (^1H -NMR) und von deuteriertem *rac-2b* in CHCl_3 (mit 2 % EtOH, ^1H -NMR) ausgeführt. Die so bestimmte Ausbeute an Formaldehyd war quantitativ. Die 1:1-Stöchiometrie der Umsetzung von *rac-2b* mit Sauerstoff wurde durch dosierte Luftzugabe bei UV/VIS-spektroskopischer Reaktionsverfolgung ermittelt.

Eingegangen am 14. August 1989 [Z 3498]

- [1] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 5765.
- [2] E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 1968.
- [3] K. Kieslich: *Microbial Transformations of Non-Steroid Cyclic Compounds*, Thieme, Stuttgart 1976.
- [4] a) G. M. Whitesides, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **97** (1985) 617; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 617; b) H. Freitz, W.-D. Woggon, R. Voges, *Helv. Chim. Acta* **72** (1989) 391.
- [5] D. Mansuy, *Pure Appl. Chem.* **59** (1987) 759.
- [6] A. E. Martell, D. T. Sawyer (Hrsg.): *Oxygen Complexes and Oxygen Activation by Transition Metals*, Plenum, New York 1988.
- [7] a) I. Tabushi, K. Morimitsu, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 6871; b) I. Tabushi, M. Kodera, M. Yokoyama, *ibid.* **107** (1985) 4466; c) Y. Matsuda, S. Sakamoto, H. Koshima, Y. Murakami, *ibid.* **107** (1985) 6415; d) E. I. Karasevich, A. M. Khenkin, A. E. Shilov, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987** 731.
- [8] a) D. D. Cox, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 8085; b) L. Que, Jr., R. C. Kolanczyk, L. S. White, *ibid.* **109** (1987) 5373; c) L. Que, Jr., R. B. Lauffer, J. B. Lynch, B. P. Murch, J. W. Pyrz, *ibid.* **109** (1987) 5381; d) M. Kumar, G. J. Colpas, R. O. Day, M. J. Maroney, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 8323.
- [9] G. Henrici-Olivé, S. Olivé, *Angew. Chem.* **86** (1974) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **13** (1974) 29.
- [10] Röntgenstrukturanalysen: Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, $\text{Cu}_\text{K}\alpha$ -Strahlung, $2\theta = 100^\circ$; empirische Absorptionskorrektur basierend auf ψ -Scans; Strukturbestimmung durch Patterson- und Fourier-Methoden; die Wasserstoffatome zum Teil aus Differenz-Synthesen, zum Teil auf berechneten Positionen, wurden nicht verfeinert. – *rac-2b*: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\text{Ni}$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 13.647(9)$, $b = 6.977(2)$, $c = 20.822(8)$ Å, $\beta = 94.79(4)^\circ$, $V = 1976(3)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.510$ g cm⁻³; 2027 unabhängige Reflexe, davon 1894 mit $I > 0.1 \sigma(I)$ verwendet; $R = 0.055$, $R_w = 0.062$. Die Restdichte war geringer als 0.53 e Å^{-3} . – *rac-2c*: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCu}$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 13.778(8)$, $b = 6.931(8)$, $c = 21.08(2)$ Å, $\beta = 93.08(6)^\circ$, $V = 2011(5)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.499$ g cm⁻³; 2063 unabhängige Reflexe, davon 1897 mit $I > 0.1 \sigma(I)$ verwendet; $R = 0.057$, $R_w = 0.061$. Die Restdichte war geringer als 0.42 e Å^{-3} . – Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54056, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [11] a) R. D. Jones, D. A. Summerville, F. Basolo, *Chem. Rev.* **79** (1979) 139; b) G. B. Jameson, W. T. Robinson, G. A. Rodley, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1978**, 191; c) W. P. Schaefer, B. T. Huie, M. G. Kurilla, S. E. Ealick, *Inorg. Chem.* **19** (1980) 340.
- [12] R. A. Sheldon, J. K. Kochi: *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York 1981.
- [13] a) E. Kimura, A. Sakonaka, R. Machida, M. Kodama, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 4255; b) E. Kimura, R. Machida, M. Kodama, *ibid.* **106** (1984) 5497.

- [14] a) J. K. Kochi (Hrsg.): *Free Radicals*, Wiley, New York 1973; b) K. U. Ingold in [14a], Vol. 1, S. 99; c) J. W. Wilt in [14a], Vol. 1, S. 398; d) J. K. Kochi in [14a], Vol. 2, S. 665.
- [15] Analog hierzu werden aus Arylalkylsulfoxiden und *N*-Alkyldenaren-sulfonamiden durch Thermolyse Arensulfensäuren und Olefine bzw. Nitrile gebildet [16, 17].
- [16] a) F. A. Davis, L. A. Jenkins, R. L. Billmers, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 1033; b) F. A. Davis, R. L. Billmers, *ibid.* 50 (1985) 2593; c) F. A. Davis, R. H. Jenkins, Jr., S. Q. A. Rizvi, S. G. Yocklovich, *ibid.* 46 (1981) 3467; d) F. A. Davis, R. H. Jenkins, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7967.
- [17] a) D. R. Hogg in D. Barton, W. D. Ollis, D. N. Jones (Hrsg.): *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 3, Pergamon, New York 1979, S. 261 (*Sulphenic Acids and Their Derivatives*); b) J. L. Kice, *Adv. Phys. Org. Chem.* 17 (1980) 65.
- [18] L. Horner, E. Jürgens, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 602 (1957) 135.
- [19] Geringe Anteile Benzoesäuremethylester konnten chromatographisch ebenfalls isoliert werden.
- [20] P. Zanello, A. Cinquantini, *Transition Met. Chem.* 10 (1985) 370.
- [21] Die Diamine 1a–c wurden durch reduktive Aminierung der entsprechenden Ketone mit Ethylendiamin/[Na][BH₃(CN)] in Methanol erhalten.

Aufklärung der Struktur von Hormaomycin**

Von Ellen Rössner, Axel Zeeck* und Wilfried A. König

Professor Hans Zähner zum 60. Geburtstag gewidmet

Das von *Streptomyces griseoflavus* produzierte Hormaomycin ist ein neuartiges Peptidlacton, das eine selektive Wirkung gegen einige Gram-positive Bakterien zeigt und die Luftmycelbildung sowie die Sekundärstoffproduktion bei Streptomyceten beeinflusst^[1]. Es gehört damit zu den interzellulären Signalsubstanzen, von denen der A-Faktor (Khokhlov-Faktor) die bisher bekannteste ist^[2]. Hormaomycin unterscheidet sich in seiner Struktur von diesem vergleichsweise einfachen γ -Lacton jedoch grundlegend. Für das Verständnis des mikrobiellen Sekundärstoffwechsels gewinnen solche Signalsubstanzen zunehmend an Interesse^[3]. Wir berichten nun über die Aufklärung der Struktur von Hormaomycin.

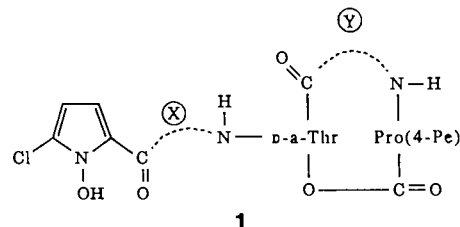
Hormaomycin, C₅₅H₆₉ClN₁₀O₁₄, enthält die bekannten Aminosäuren *allo*-Threonin (a-Thr), Isoleucin (Ile) und (3-Methyl)phenylalanin (Phe(3-Me)) sowie die neuen Aminosäuren 4-[(*Z*)-Propenyl]prolin (Pro(4-Pe)) und 3-(2-Nitrocyclopropyl)alanin (Ala(3-Ncp)). Phe(3-Me) und Ala(3-Ncp) kommen jeweils zweimal im Molekül vor. NMR- und Massenspektren weisen auf eine Acylierung des N-Terminus der Peptidkette durch eine Cl-haltige *N*-Hydroxypyrrol-2-carbonsäure (Chpca) hin^[1].

Zur Bestimmung der Stereochemie der bekannten Aminosäuren (a-Thr, Ile, Phe(3-Me)) wurde das saure Totalhydrolysat von Hormaomycin (6N HCl/Eisessig 1/1, 110 °C, 48 h) nach Veresterung mit Methanol/HCl und Acetylierung mit Trifluoressigsäureanhydrid (Tfa)₂O gaschromatographisch an Chirasil-Val^[4] oder XE-60-Val- α -pea^[5] analysiert und so *D*-*allo*-Threonin, *L*-Isoleucin und zweimal *L*-threo-(3-Methyl)phenylalanin identifiziert^[1b]. Die Aufklärung der Stereochemie der neuen Aminosäuren (2 \times Ala(3-Ncp), Pro(4-Pe)) nach dieser Methode ist ohne die Synthese geeigneter Vergleichssubstanzen nicht möglich.

[*] Prof. Dr. A. Zeeck, Dr. E. Rössner
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammanstraße 2, D-3400 Göttingen
Prof. Dr. W. A. König
Institut für Organische Chemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ze 120/14-1) gefördert. Wir danken Priv.-Doz. Dr. H. Wolf, Stuttgart, und Dr. N. Andres, Tübingen, für die Überlassung der Hormaomycin-Rohprodukte sowie Herrn Dipl.-Chem. R. Machinek für die ROESY-Spektren.

Die OH-Gruppe von *D*-*allo*-Threonin ist verestert, erkennbar an der Tieffeldlage des β -CH-Signals des a-Thr-Bausteins (δ = 5.35) im ¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃) von Hormaomycin. Die mit dem C-Terminus an der Lactonbindung beteiligte Aminosäure wurde durch Reduktion der Estergruppe mit LiAlH₄ (vier Moläquiv. LiAlH₄, THF, 0 °C, 3 h) bestimmt. In der GC/MS-Analyse des hydrolysierten Reduktionsproduktes konnte nach Derivatisierung *N*,*O*-Bis(trifluoracetyl)-4-[(*Z*)-propenyl]prolinol nachgewiesen werden (*m/z* 333 ([*M*]⁺), 206 ([*M* – CH₂OCOCF₃]⁺). Die bisherigen Ergebnisse der Strukturaufklärung lassen sich zur Partialformel 1 zusammenfassen, in der ⊗ und ⊙ für Peptidketten aus insgesamt fünf Aminosäuren (*L*-Ile, 2 \times *L*-threo-Phe(3-Me), 2 \times Ala(3-Ncp)) stehen.



Die Sequenzen im Peptidlactonring und in der Seitenkette konnten durch die Kombination der Ergebnisse mehrerer massenspektrometrischer und NMR-spektroskopischer Untersuchungen geklärt werden. Partialhydrolysate von Hormaomycin (z. B. 12 N HCl/Eisessig 1/1, Raumtemperatur, 48 h) enthielten zwei Dipeptide und ein Tripeptid, die als trifluoracetylierte Methylester durch GC/MS-Kopplung identifiziert wurden (Tabelle 1).

Tabelle 1. In Partialhydrolysaten von Hormaomycin enthaltene Peptide (zu trifluoracetylierten Methylestern derivatisiert).

| Peptid | charakteristische Ionen im EI-Massenspektrum (<i>m/z</i>) |
|--|--|
| <i>N</i> -Tfa-Phe(3-Me) · Ile-OCH ₃ | 402 [<i>M</i>] ⁺ , 230 [<i>M</i> – (OC-Ile-OCH ₃)] ⁺ |
| <i>N</i> , <i>O</i> -Bis(Tfa)-a-Thr · Phe(3-Me)-OCH ₃ | 427 [<i>M</i> – COOCH ₃] ⁺ , 266 [<i>M</i> – (OC-Phe(3-Me)-OCH ₃)] ⁺ , 192 [Phe(3-Me)-OCH ₃] ⁺ |
| <i>N</i> -Tfa-Phe(3-Me) · Ile · Pro(4-Pe)-OCH ₃ | 539 [<i>M</i>] ⁺ , 371 [<i>M</i> – (Pro(4-Pe)-OCH ₃)] ⁺ , 230 [<i>M</i> – (OC-Ile · Pro(4-Pe)-OCH ₃)] ⁺ , 168 [Pro(4-Pe)-OCH ₃] ⁺ |

Der offenkettige Hormaomycinmethylester 2 (siehe Schema 1), der keine mit Hormaomycin vergleichbare biologische Aktivität mehr aufweist^[1a], erwies sich als wichtiges Derivat für die massenspektrometrische Untersuchung. 2 ist leicht aus Hormaomycin erhältlich (Methanol, katalytische Mengen K₂CO₃, Raumtemperatur, 12 h)^[1a]. Sein FAB-Massenspektrum weist Sequenz-Ionen auf, die lückenlos interpretiert werden können (Schema 1). Die aufeinanderfolgende Abspaltung von Pro(4-Pe)-OCH₃, Ile und Phe(3-Me) ausgehend vom veresterten C-Terminus der Peptidkette bestätigt die Sequenz des im Partialhydrolysat nachgewiesenen Tripeptids Phe(3-Me) · Ile · Pro(4-Pe). Alle angegebenen Fragment-Ionen weisen bis auf das Bruchstück *m/z* 418 die für ein Cl-Atom typische Isotopenverteilung auf. Das Fragment *m/z* 418 entsteht, wie aus Schema 1 zu entnehmen ist, durch Spaltung der Amidbindungen, die von den beiden Ala(3-Ncp)-Bausteinen ausgehen. Im FAB-Massenspektrum taucht außerdem ein Fragment-Ion hoher Intensität bei *m/z* 144/146 auf. Es stammt vom Cl-haltigen Chpca-Bau-