

- [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][BH<sub>3</sub>(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<sup>[1]</sup>. Es gehört damit zu den interzellulären Signalsubstanzen, von denen der A-Faktor (Khokhlov-Faktor) die bisher bekannteste ist<sup>[2]</sup>. Hormaomycin unterscheidet sich in seiner Struktur von diesem vergleichsweise einfachen  $\gamma$ -Lacton jedoch grundlegend. Für das Verständnis des mikrobiellen Sekundärstoffwechsels gewinnen solche Signalsubstanzen zunehmend an Interesse<sup>[3]</sup>. Wir berichten nun über die Aufklärung der Struktur von Hormaomycin.

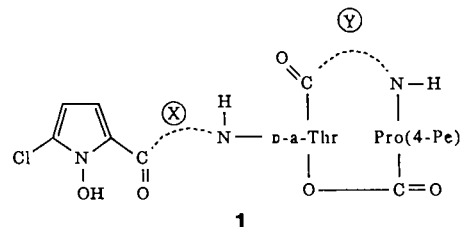
Hormaomycin, C<sub>55</sub>H<sub>69</sub>ClN<sub>10</sub>O<sub>14</sub>, enthält die bekannten Aminosäuren *allo*-Threonin (a-Thr), Isoleucin (Ile) und (3-Methyl)phenylalanin (Phe(3-Me)) sowie die neuen Aminosäuren 4-[(*Z*)-Propenyl]prolin (Pro(4-Pe)) und 3-(2-Nitrocyclopropyl)alanin (Ala(3-Ncp)). Phe(3-Me) 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<sup>[1]</sup>.

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)<sub>2</sub>O gaschromatographisch an Chirasil-Val<sup>[4]</sup> oder XE-60-Val- $\alpha$ -pea<sup>[5]</sup> analysiert und so *D*-*allo*-Threonin, *L*-Isoleucin und zweimal *L*-threo-(3-Methyl)phenylalanin identifiziert<sup>[1b]</sup>. 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  $\beta$ -CH-Signals des a-Thr-Bausteins ( $\delta$  = 5.35) im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Hormaomycin. Die mit dem C-Terminus an der Lactonbindung beteiligte Aminosäure wurde durch Reduktion der Estergruppe mit LiAlH<sub>4</sub> (vier Moläquiv. LiAlH<sub>4</sub>, 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*]<sup>+</sup>), 206 ([*M* – CH<sub>2</sub>OCOCF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>). 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 ( $m/z$ )
<i>N</i> -Tfa-Phe(3-Me) · Ile-OCH <sub>3</sub>	402 [ <i>M</i> ] <sup>+</sup> , 230 [ <i>M</i> – (OC-Ile-OCH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>
<i>N</i> , <i>O</i> -Bis(Tfa)-a-Thr · Phe(3-Me)-OCH <sub>3</sub>	427 [ <i>M</i> – COOCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> , 266 [ <i>M</i> – (OC-Phe(3-Me)-OCH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup> , 192 [Phe(3-Me)-OCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
<i>N</i> -Tfa-Phe(3-Me) · Ile · Pro(4-Pe)-OCH <sub>3</sub>	539 [ <i>M</i> ] <sup>+</sup> , 371 [ <i>M</i> – (Pro(4-Pe)-OCH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup> , 230 [ <i>M</i> – (OC-Ile · Pro(4-Pe)-OCH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup> , 168 [Pro(4-Pe)-OCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>

Der offenkettige Hormaomycinmethylester 2 (siehe Schema 1), der keine mit Hormaomycin vergleichbare biologische Aktivität mehr aufweist<sup>[1a]</sup>, erwies sich als wichtiges Derivat für die massenspektrometrische Untersuchung. 2 ist leicht aus Hormaomycin erhältlich (Methanol, katalytische Mengen K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Raumtemperatur, 12 h)<sup>[1a]</sup>. Sein FAB-Massenspektrum weist Sequenz-Ionen auf, die lückenlos interpretiert werden können (Schema 1). Die aufeinanderfolgende Abspaltung von Pro(4-Pe)-OCH<sub>3</sub>, 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-

