

- [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. Wilts in [14a], Vol. 1, S. 398; d) J. K. Kochi in [14a], Vol. 2, S. 665.
- [15] Analog hierzu werden aus Arylalkylsulfoxiden und *N*-Alkyldienaren-sulfinamiden 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. Yockovich, *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, *Jusius Liebigs Ann. Chem.* 602 (1957) 135.
- [19] Geringe Anteile Benzoesäuremethylester konnten chromatographisch ebenfalls isoliert werden.
- [20] P. Zanella, A. Cinquantini, *Transition Met. Chem.* 10 (1985) 370.
- [21] Die Diamine **1a–c** wurden durch reduktive Aminierung der entsprechenden Ketone mit Ethylenediamin/ $\text{Na}[\text{BH}_3(\text{CN})]$ 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, $C_{55}H_{69}ClN_{10}O_{14}$, 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*-Hydroxypyrrrol-2-carbonsäure (Chpca) hin^[1].

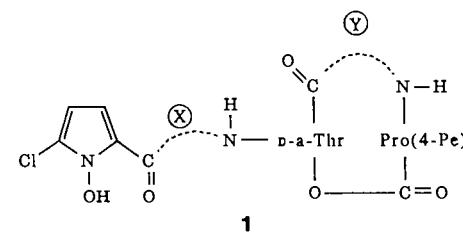
Zur Bestimmung der Stereochemie der bekannten Aminosäuren (a-Thr, Ile, Phe(3-Me)) wurde das saure Totalhydrolysat von Hormaomycin (6*n* HCl/Eisessig 1/1, 110 °C, 48 h) nach Veresterung mit Methanol/HCl und Acetylierung mit Trifluoressigsäureanhydrid (Tfa)₂O gaschromatographisch an Chirasil-Val^[4] oder XE-60-Val- α -pea^[5] analysiert und so *D*-*allo*-Threonin, *L*-Isoleucin und zweimal *L*-*threo*-(3-Methyl)phenylalanin identifiziert^[1a]. Die Aufklärung der Stereochemie der neuen Aminosäuren (2 × 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
Tammannstraße 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 ($\delta = 5.35$) 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 \textcircled{X} und \textcircled{Y} für Peptidketten aus insgesamt fünf Aminosäuren (*L*-Ile, 2 × *L*-*threo*-Phe(3-Me), 2 × Ala(3-Ncp)) stehen.

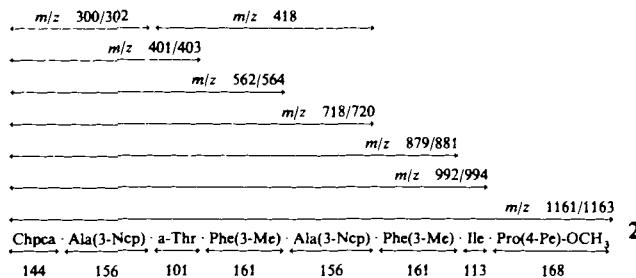


Die Sequenzen im Peptidlactonring und in der Seitenkette konnten durch die Kombination der Ergebnisse mehrerer massenspektrometrischer und NMR-spektroskopischer Untersuchungen geklärt werden. Partialhydrolysate von Hormaomycin (z. B. 12 *n* HCl/Eisessig 1/1, Raumtemperatur, 48 h) enthielten zwei Dipeptide 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 [M] [⊕] , 230 [M – (OC-Ile-OCH ₃)] [⊕]
<i>N,O</i> -Bis(Tfa)-a-Thr · Phe(3-Me)-OCH ₃	427 [M – COOCH ₃] [⊕] , 266 [M – (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 [M] [⊕] , 371 [M – (Pro(4-Pe)-OCH ₃)] [⊕] , 230 [M – (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^[1c], 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-



Schema 1. Sequenz-Ionen von Hormaomycinmethylester **2** im FAB-Massenpektrum (*m*-Nitrobenzylalkohol als Matrix, positive Ionen). Ionenpaare mit $\Delta(m/z) = 2$ belegen die Anwesenheit eines Cl-Atoms (m/z 1161, $[M + H]^{\oplus}$ für ^{35}Cl). Unten sind die Molmassen der einzelnen Bausteine angegeben.

stein, der in den Total- und Partialhydrolysaten von Hormaomycin bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Die so für den offenkettigen Methylester **2** abgeleitete Sequenz kann für den Naturstoff übernommen werden. Partialformel **1** ist also wie folgt zu ergänzen: $\otimes = \text{Ala}(3-\text{Ncp})$, $\odot = \text{Phe}(3-\text{Me}) \cdot \text{Ala}(3-\text{Ncp}) \cdot \text{Phe}(3-\text{Me}) \cdot \text{Ile}$.

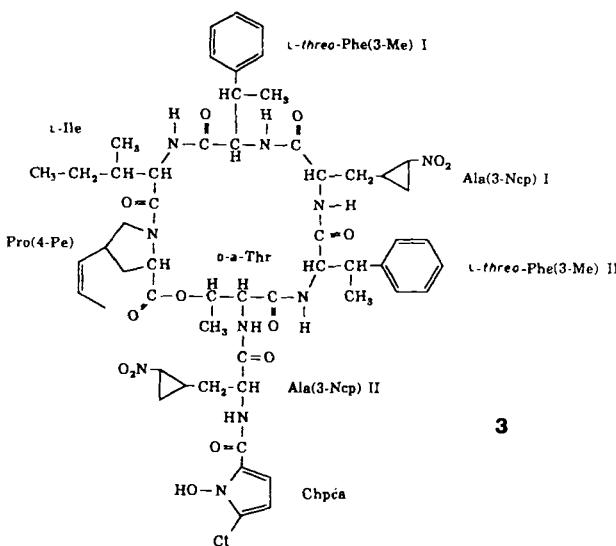
ROESY(Rotating-Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy)-NMR-Experimente^[16] am intakten Naturstoff konnten Teile der Sequenz unabhängig bestätigen. Die meisten der zahlreichen NOE-Effekte^[1b] sind für die Sequenzanalyse ohne Bedeutung, können aber für die noch anstehende Konformationsanalyse des Lactonringes hilfreich sein. Die sequenzbeweisenden NOE-Effekte aus dem ROESY-Spektrum von Hormaomycin sind in Tabelle 2

Tabelle 2. NOE-Effekte zwischen benachbarten Aminosäuren im ^1H -ROESY-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3) von Hormaomycin.

Aminosäure	δ_{H}	Aminosäure	δ_{H}
Ala(3-Ncp) I	3.49 (H _a)	Phe(3-Me) I	6.80 NH
Phe(3-Me) II	4.37 (H _a)	Ala(3-Ncp) I	6.58 (NH)
Ala(3-Ncp) II	5.15 (H _a)	a-Thr	9.08 (NH)
Ile	4.62 (H _a)	Pro(4-Pe)	3.98 (5-H _b)

zusammengefaßt, die Sequenz ließ sich auf diesem Weg jedoch nicht vollständig ableiten.

Aus der Kombination der angegebenen Daten ergibt sich die Konstitution **3** für Hormaomycin. Peptidlactone dieses



Strukturtyps sind als mikrobielle Sekundärstoffe bisher nicht beschrieben worden.

Eingegangen am 18. August 1989 [Z 3512]

CAS-Registry-Nummern:

2, 124177-47-5; *N*-Tfa-Phe(3-Me) · Ile-OCH₃, 124177-48-6; *N,O*-Bis(Tfa)-a-Thr · Phe(3-Me)-OCH₃, 124177-49-7; *N*-Tfa-Phe(3-Me) · Ile · Pro(4-Pe)-OCH₃, 124177-50-0; Hormaomycin, 121548-21-8.

- [1] a) N. Andres, H. Wolf, H. Zähner, E. Rössner, A. Zeeck, W. A. König, V. Sirnwell, *Helv. Chim. Acta* 72 (1989) 426; b) E. Rössner, *Dissertation*, Universität Göttingen 1989; c) N. Andres, *Dissertation*, Universität Tübingen 1989.
- [2] a) A. S. Khokhlov, L. N. Anisova, I. I. Tovarova, E. M. Kleiner, I. V. Kovalenko, O. I. Krasilnikova, E. Y. Kornitskaya, S. A. Pliner, *Z. Allg. Mikrobiol.* 13 (1973) 647; b) E. M. Kleiner, S. A. Pliner, V. S. Soifer, V. V. Onoprienko, T. A. Balashova, B. V. Rosynov, A. S. Khokhlov, *Bioorg. Khim.* 2 (1976) 1142; c) K. Mori, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3431; d) *Tetrahedron* 39 (1983) 3107.
- [3] a) U. Gräfe, I. Errett, F. Hänel, W. Friedrich, M. Roth, B. Röder, E. J. Bornmann in H. Kleinkauf, H. von Döhren, H. Dornauer, G. Nesemann (Hrsg.): *Regulation of Secondary Metabolite Formation*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1986, S. 225; b) H. Ohashi, Y. Zheng, T. Nihsira, Y. Yamada, *J. Antibiot.* 42 (1989) 1191.
- [4] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr. Sci.* 15 (1977) 174.
- [5] I. Benecke, W. A. König, *Angew. Chem.* 94 (1982) 709; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 709; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 1605.
- [6] a) H. Kessler, C. Griesinger, R. Kersesbaum, K. Wagner, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 607; b) H. Kessler, M. Gehrke, C. Griesinger, *Angew. Chem.* 100 (1988) 507; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 490.

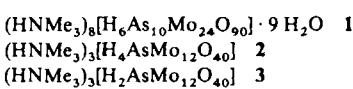
$[\text{H}_6\text{As}_{10}\text{Mo}_{24}\text{O}_{90}]^{8\ominus}$, ein Heteropolyanion aus zwei verknüpften Kugelfragmenten, und reduzierte Keggin-Anionen als Abbauprodukte **

Von Achim Müller*, Erich Krickemeyer, Michael Penk, Volker Wittneben und Joachim Döring

Professor Gerhard Fritz zum 70. Geburtstag gewidmet

Unser Interesse gilt $\text{V}^{\text{IV}}/\text{V}^{\text{V}}$ -, $\text{As}^{\text{III}}/\text{V}^{\text{IV}}/\text{V}^{\text{V}}$ -, $\text{As}^{\text{III}}/\text{Mo}^{\text{V}}$ -, Mo^{VI} - und $\text{Bi}^{\text{III}}/\text{Mo}^{\text{V}}/\text{Mo}^{\text{VI}}$ -Sauerstoff-Clustern und -Polyanionen wegen ihrer interessanten Strukturchemie und ihrer Bedeutung für die Katalyse^[11]. Beispiele sind ein Bismut-Molybdat-Katalysator^[1c] für selektive Oxidationen in der Petrochemie und der V^{IV} -Zentren enthaltende „ V_2O_5 “-Katalysator^[1a], die durch As deaktiviert werden. Von besonderem Interesse sind z. B. in der analytischen Chemie reduzierte Heteropolyanionen des Keggin-Typs (vgl. [2]). Über entsprechende kristalline gemischvalente Spezies sowie deren Strukturen und Elektronenstrukturen, die zum Verständnis der Elektronenspeicherfunktion von Metall-Clustern von allgemeiner Bedeutung sind, ist sehr wenig bekannt^[2b].

Wir konnten jetzt die blaue Titelverbindung **1**, deren Anion sich formal als $[\text{H}_6\text{As}_{10}\text{Mo}_8\text{Mo}_{16}\text{O}_{90}]^{8\ominus}$ formulieren läßt, synthetisieren. Durch Oxidation von **1** an Luft erhält man die ebenfalls blauen Salze **2** und **3** mit gemischvalenten Heteropolyanionen vom Keggin-Typ^[2] (ein bekanntes Keggin-Anion: $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3\ominus}$), die formal als $[\text{H}_4\text{As}^{\text{V}}\text{Mo}_4^{\text{V}}\text{Mo}_8^{\text{VI}}\text{O}_{40}]^{3\ominus}$ bzw. $[\text{H}_2\text{As}^{\text{V}}\text{Mo}_2^{\text{V}}\text{Mo}_1^{\text{VI}}\text{O}_{40}]^{3\ominus}$ aufgefaßt werden können.



[*] Prof. Dr. A. Müller, E. Krickemeyer, M. Penk, V. Wittneben, J. Döring
Fakultät für Chemie der Universität
Postfach 8640, D-4800 Bielefeld 1

[**] Wir danken Herrn Prof. Dr. M. T. Pope, Washington, DC, für sehr wesentliche Hinweise.