

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten von **1a**, **2**, **6** und **11–13**; 200- oder 400-MHz-<sup>1</sup>H- und 50- oder 100-MHz-<sup>13</sup>C-NMR-Spektren ( $\delta$ -Werte, Kopplungskonstanten in Hz).  $H_a$  = *Hanti*,  $H_s$  = *Hsyn*,  $H_c$  = *Hcis*,  $H_t$  = *Htrans*.

- 1a:** Öl. <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ): 2.32 (AA'-Teil eines AA'XX'-Spektrums,  $J(2syn,8syn) = -10.0$ ,  $J(2,2) = -6.1$ ,  $J(2syn,8anti) = +0.6$ ; 2.8- $H_s$ ) 2.73 (m; 2,8- $H_a$ ), 3.17 (dt,  $J(1,3) = 7.2$ ,  $J(2anti,3) = 2.5$ ; 3-H), 3.33 (br. dt,  $J(1,2anti) = 2.5$ ; 1-H), 3.78, 3.82 (jeweils s; 2 CH<sub>3</sub>), 7.19 (br. d,  $J(6,7) = 7.3$ ; 7-H), 7.46 (d, 6-H). <sup>13</sup>C-NMR ( $CDCl_3$ ): 44.9, 45.7 (jeweils d; C-1, 3), 52.2, 52.3 (jeweils q; 2 CH<sub>3</sub>), 62.5 (t; C-2,8), 119.8, 127.0 (jeweils d; C-6,7), 124.9, 125.5 (jeweils s; C-4,5), 152.8, 158.1 (jeweils s; C-3a,7a), 167.5, 168.6 (jeweils s; 2 C=O)
- 2:** Öl. MS (70 eV):  $m/z$  (%) 118 (35,  $M^{+}$ ), 117 (100), 116 (11), 115 (48), 103 (14), 91 (32), 77 (10), 65 (11), 51 (11), 39 (18). <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ): 1.80 (AA'-Teil eines AA'XX'-Spektrums,  $J(2syn,7syn) = -9.8$ ,  $J(2,2) = -5.9$ ,  $J(2syn,7anti) = +0.4$ ; 2-Hs), 2.54 (m; 2- $H_a$ ), 3.18 (br. t,  $J(1,2anti) = 2.7$ ; 1-H), 3.32 (pseudo-qui, Linienabstand 1.7 Hz; 5-H); 5.65 (br. pseudo-t, Linienabstand 1.7 Hz; 4-H) [a]. <sup>13</sup>C-NMR ( $CDCl_3$ ): 42.2 (d; C-1,3), 46.1 (t; C-5), 50.3 (t; C-2,7), 111.5 (d; C-4,6), 155.6 (s; C-3a,6a)
- 6:** Öl. MS (70 eV):  $m/z$  (%) 106 (30,  $M^{+}$ ), 105 (36), 91 (100), 79 (41), 78 (43), 77 (34), 65 (22), 51 (24), 39 (35), 27 (23). <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ): 2.28 (m; 5,6-Hs), 2.62 (m; 5,6- $H_a$ , 4-H), 2.97 (m; 1-H), 4.99 (ddd,  $J(7,8cis) = 10.6$ ,  $J(8,8) = 1.5$ ,  $J(3,8cis) = 0.6$ ; 8-Hc), 5.18 (ddd,  $J(7,8trans) = 17.4$ ,  $J(3,8trans) = 0.9$ ; 8-Ht), 6.54 (dd; 7-H), 6.69 (br. s; 3-H) [a]. <sup>13</sup>C-NMR ( $CDCl_3$ ): 42.2 (d; C-1), 43.2 (d; C-4), 64.6 (t; C-5,6), 111.1 (t; C-8), 131.8 (d; C-7), 139.3 (d; C-3), 156.2 (s; C-2); Zuordnung aufgrund einer <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-Korrelation
- 11:**  $F_p = 74-76$  °C. <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ): 0.95 (dd,  $J(2syn,11syn) = 10.3$ ,  $J(11,11) = 6.7$ ; 11-Hs), 2.25 (br. dt,  $J(1,11anti) = J(3,11anti) = 3.2$ ; 11- $H_a$ ), 2.30 (dt,  $J(2,2) = 7.4$ ,  $J(1,2anti) = J(2anti,3) = 2.7$ ; 2- $H_a$ ), 2.63 (dd; 2-Hs), 2.90 (dd,  $J(5,5) = 19.1$ ,  $J(5a,5a) = 7.9$ ,  $J(4,5a) = 3.4$ ;  $J(3,5a$  oder  $11anti,5a) = 0.9$ ; 5-Hs), 3.00 (m; 3-H), 3.03 (s; CH<sub>3</sub>), 3.12 (dt,  $J(1,3) = 5.9$ ; 1-H), 3.32 (br. dt,  $J(4,5p) \approx 2$ ; 5-Hs), 4.86 (dd;  $J(5p,5a) = 1.9$ ; 5a-H), 5.64 (br. d; 4-H). <sup>13</sup>C-NMR ( $CDCl_3$ ): 25.9 (q; CH<sub>3</sub>), 42.2, 44.1, 44.4 (jeweils t; C-2,5,11), 43.1, 44.1 (jeweils d; C-1,3), 66.8 (d; C-5a), 94.0 (s; C-10a), 121.9 (s; C-4), 152.7 (s; C-3a), 161.2, 161.9 (jeweils s; C-7,9)
- 12:** <sup>13</sup>C-NMR ( $[D_{10}]-1,2$ -Dimethoxyethan): 43.5 (d; C-1,3), 66.4 (t; C-2,7), 94.9 (d; C-5), 96.1 (d; C-4,6), 133.9 (s; C-3a,6a)
- 13:** <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ): 1.65 (dq,  $J(9,9) = 9.0$ ,  $J(4,9syn) \approx J(7,9syn) \approx 1.7$ ; 9-Hs), 2.18 (br.d; 9- $H_a$ ), 2.31 (dd,  $J(2syn,8syn) = 10.0$ ,  $J(2,2$  oder  $8.8) = 5.1$ ), 3.19 (dd,  $J(8,8$  oder  $2.2) = 6.1$ ; 2,8-Hs), 2.68, 2.87 (jeweils dt,  $J(1,3) = 7.1$ ,  $J(1,2anti) = J(1,8anti) = J(2anti,3) = J(3,8anti) = 2.3$ ; 1,3-H), 2.82 (dt,  $J(2,2$  oder  $8.8) = 5.1$ ), 3.05 (br. dt,  $J(8,8$  oder  $2.2) = 6.1$ ; 2,8- $H_a$ ), 3.64 (br. s; 4-H), 3.66 (m; 7-H), 3.72 (dd,  $J(5,6) = 5.6$ ,  $J(5,9syn) = 2.0$ ; 5-H), 4.35 (dd,  $J(6,7) = 3.1$ ; 6-H), 7.50–7.90 (m; 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

[a] Zuordnung aufgrund von NOE-Messungen.

zwei Ladungseinheiten nur wenig stärker entschirmt als die von **12**.

Die Anellierung von Arenen an Bicyclo[2.1.1]hexan (C-5:  $\delta = 39.4$ <sup>[2b]</sup>) führt also zu starken Entschirmungen der Methylen-C-Atome, die ähnlich groß sind wie die Differenz der chemischen Verschiebungen von C-5 in Bicyclo[2.1.1]hexan und -hexen ( $\Delta\delta = 28.7$ )<sup>[2b]</sup>. Dieser Effekt wird durch Rechnungen mit der IGLO-Methode korrekt reproduziert<sup>[13]</sup>. Das Ergebnis der oben erwähnten Berechnung des Werts von C-2 in **1**<sup>[5]</sup> fällt, wenn man **1a**, **b** als Modelle gelten lässt, um 30 % zu niedrig aus.

Eingegangen am 17. April 1990 [Z 3915]

CAS-Registry-Nummern:

**1a:** 128600-87-3; **1b:** 128600-95-3; **2:** 128600-88-4; **3:** 5164-64-7; **4:** 128600-89-5; **5:** 128600-90-8; **6:** 128600-91-9; **7:** 128600-92-0; **8:** 128600-93-1; **9:** 128600-94-2; **11:** 128600-96-4; **12:** 128600-97-5; **13:** 128600-98-6;  $CB_{13}$ , 558-13-4;  $HCBr_3$ , 75-25-2;  $CH_3CO_2C \equiv CCO_2CH_3$ , 762-42-5.

- [1] a) W. L. Jorgensen, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 6649; b) R. Gleiter, P. Bischof, K. Gubernator, M. Christl, L. Schwager, P. Vogel, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 5064, zit. Lit.; c) L. A. Paquette, J. Dressel in A. de Meijere, S. Blechert (Hrsg.): *Strain and its Implications in Organic Chemistry*, Kluwer, Dordrecht 1989, S. 77, zit. Lit.
- [2] a) M. Christl, R. Herbert, *Chem. Ber.* 112 (1979) 2022; b) M. Christl, C. Herzog, *ibid.* 119 (1986) 3067, zit. Lit.
- [3] a) R. Huisgen, P. H. J. Ooms, M. Mingin, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3951; b) F. Lanzendorfer, M. Christl, *Angew. Chem.* 95 (1983) 896; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 871, zit. Lit.
- [4] a) M. Pomerantz, R. N. Wilke, G. W. Gruber, U. Roy, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 2752; b) Y. Hata, H. Tanida, *ibid.* 91 (1969) 1170.

[5] C. F. Wilcox, Jr., R. Gleiter, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 2688.

[6] F. T. Bond, H. L. Jones, L. Scerbo, *Org. Photochem. Synth.* 1 (1971) 33; W. Trautmann, *Dissertation*, Universität Karlsruhe 1976.

[7] Zur Methode: A. R. Chamberlin, E. L. Liotta, F. T. Bond, *Org. Synth.* 61 (1983) 141; R. M. Adlington, A. G. M. Barrett, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 55.

[8] Die Strukturen der neuen Verbindungen stehen mit den analytischen und spektroskopischen Daten im Einklang (Tabelle 1).

[9] a) L. A. Paquette, M. Gugelchuk, M. L. McLaughlin, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 4732; b) L. A. Paquette, C.-C. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1159, zit. Lit.

[10] C. A. Johnson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1135.

[11] H. Mayr, U. W. Heigl, *Angew. Chem.* 97 (1985) 567; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 579; L. W. Jenneskens, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt, *ibid.* 97 (1985) 568 bzw. 24 (1985) 585.

[12] K. Komatsu, H. Akamatsu, K. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5889.

[13] W. Kutzelnigg, U. Fleischer, M. Schindler, *NMR Basic Princ. Prog.* 23 (1990), im Druck. Wir danken Herrn Dr. Schindler für die Überlassung dieser Ergebnisse vor der Veröffentlichung.

## Eine neuartige Ringkontraktion als nicht-enzymatischer Schritt der späten Urdamycin-H-Biosynthese \*\*

Von Jürgen Rohr \*

Unter „Biosynthese von Sekundärmetaboliten“ versteht man im allgemeinen den enzymatischen Aufbau hochkomplexer Moleküle aus Verbindungen, die aus dem Primärstoffwechsel stammen<sup>[1, 2]</sup>. Als Hinweise darauf, daß an der Biosynthese von Naturstoffen nicht-enzymatische Schritte stärker beteiligt sind, als bislang allgemein angenommen wird, können die vergebliche Suche nach bestimmten Biosynthese-Enzymen und die zu geringe Größe von Enzymen, denen die Katalyse einer großen Anzahl von Reaktionsschritten zugeschrieben wird<sup>[3]</sup>, gesehen werden. Unsere Untersuchungen der späten Biosyntheseschritte am Angucyclin-Antibiotika-Komplex<sup>[4]</sup> der Urdamycine liefern weitere Belege für diese Hypothese. So wurde bereits über die wesentliche Beteiligung nicht-enzymatischer Schritte an der späten Biosynthese der drei Urdamycine C, D und E berichtet<sup>[5]</sup>. Diese Zuschrift behandelt als einen weiteren nicht-enzymatischen Reaktionsschritt den, der zur Bildung von Urdamycin H **1** führt.

Urdamycin H **1** wurde als neueste Komponente der Urdamycin-Familie<sup>[6]</sup> bei der Suche nach Zwischenprodukten der Umwandlung von Urdamycin A in Urdamycin C/D entdeckt, noch bevor deren Bildungsmechanismus als weitgehend nicht-enzymatisch abgeleitet werden konnte<sup>[5]</sup>. Die Struktur von **1** ähnelt der von Urdamycin C **2** stark, allerdings ist das tetracyclische Angucyclin-Gerüst um ein (4-Hydroxyphenyl)furan-System anstelle des (4-Hydroxyphenyl)- $\delta$ -lacton-Systems von **2** erweitert, d. h. **1** ist um eine C=O-Gruppe kleiner als **2**<sup>[7]</sup>.

Erste Biosynthese-Untersuchungen ergaben, daß die 4-Hydroxyphenyl-Gruppe bei **1**, wie bei **2**, aus Tyrosin und nicht aus (4-Hydroxyphenyl)glycin stammt. Dieser Befund und die Struktur von **1** allgemein schlossen aus, daß es sich bei ihm um das erhoffte Zwischenprodukt auf dem Weg von Urdamycin A zu **2** handelte. Sie ließen sogar das Gegenteil, daß nämlich **2** eine Vorstufe von **1** sein könnte, wahrscheinlich werden. Allerdings konnte diese Hypothese durch kei-

[\*] Dr. J. Rohr

Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der NATO (Stipendium Nr. 0368/88) und dem Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium Nr. 635 050) gefördert.

nen offensichtlichen Mechanismus für das Herausschleusen der C=O-Einheit von **2** nach **1** belegt werden<sup>[17]</sup>.

Ausgehend von der Beobachtung, daß die Urdamycin-H produzierende Mutante während der Fermentation den alkalischen Bereich zeitlich früher erreicht als der Wildstamm, war es einleuchtend, eine alkalische Spaltung des  $\delta$ -Lactons in **2** als ersten Schritt der Umlagerungskaskade anzunehmen. Ein intramolekularer nucleophiler Angriff der freigesetzten 12-OH-Gruppe auf das  $\alpha$ -C-Atom der gebildeten  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Säure (ehemals C-3' von **2**), gefolgt von Protonenwanderungen und einer oxidativen Decarboxylierung, vervollständigt den Bildungsmechanismus von Urdamycin H **1** (Schema 1). Daß diese Reaktion nicht-enzyma-

H<sup>[17]</sup>. Ein Zwischenprodukt, z. B. **3** (Schema 1), konnte nicht isoliert werden. Da der Versuch mit Methanol oder THF anstatt DMSO als Lösungsvermittler ebenso funktioniert und kein reduziertes **2** im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden kann, kommt weder DMSO noch **2**, sondern nur Luftsauerstoff als Oxidans in Frage.

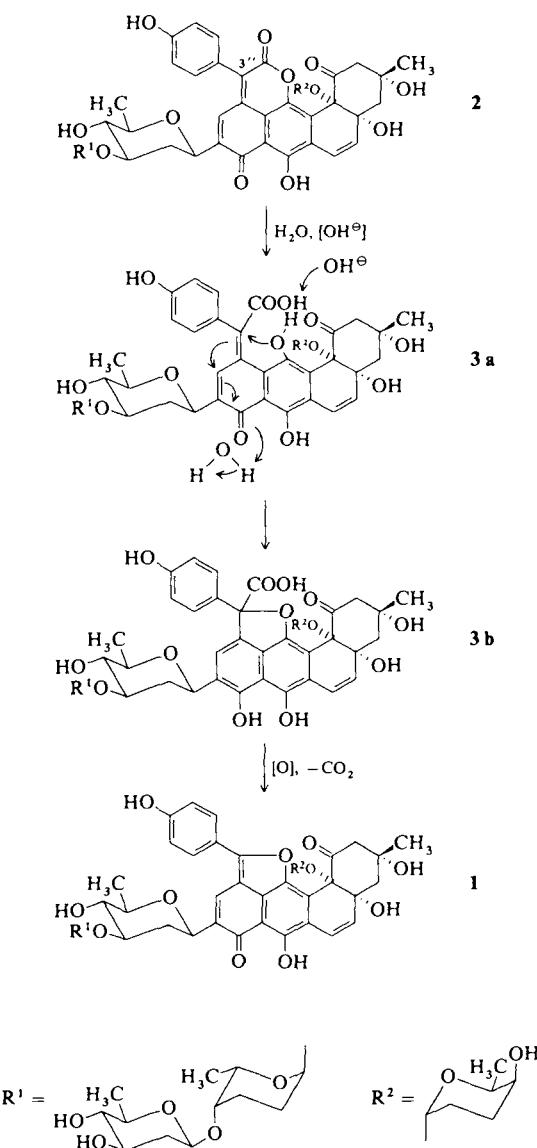
Da für die Bildung von **1** lediglich ein schwach alkalischer pH (7–8) und Luftsauerstoff notwendig sind, d. h. Bedingungen, wie sie auch während der Endphase der Fermentation gegeben sind, könnte man versucht sein, **1** als Artefakt zu bezeichnen; denn seine Bildung würde unterbleiben, wenn die Fermentation im Fermenter mit einer pH-Sperre durchgeführt würde. Allerdings werden in der Regel Schüttelkolben zur Fermentation von *Streptomyces fradiae* benutzt, bei denen eine pH-Kontrolle nicht möglich ist, so daß auch die Bildung von **1** nicht vermieden werden kann. Dies unterscheidet die Reaktion gemäß Schema 1 von Reaktionen, die erst während der Aufarbeitung stattfinden und prinzipiell immer vermieden werden können, wie es z. B. kürzlich für die Bildung des Vasodilators FK409 beschrieben worden ist<sup>[18]</sup>. Unabhängig davon, ob man Urdamycin H **1** als Artefakt ansehen sollte oder nicht, ist die mit seiner Entstehung verknüpfte Ringverengungsreaktion eines arylsubstituierten  $\delta$ -Lactons zum Furan-Ring ungewöhnlich und neuartig; sie ist sicherlich nur durch die Nachbarschaft des Chinomethan-Systems zu erklären, das die notwendigen H-Umlagerungen und Oxidationen – wie in Schema 1 gezeigt – ermöglicht.

Die Bildung von Urdamycin H **1** aus Urdamycin C **2** ist die dritte Interconversionsreaktion, die im Zuge der späten Urdamycin-Biosynthese unter Beteiligung nicht-enzymatischer Schritte abläuft. Damit ist die hier beschriebene Reaktion ein weiterer Beleg für die eingangs formulierte Hypothese, daß nicht-enzymatische Reaktionen bei der Bildung von Naturstoffen eine wichtige Rolle spielen können. Sie sollten daher bei künftigen Biosynthese-Untersuchungen stärker als Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Die dabei mögliche Entdeckung unerwarteter neuer Reaktionen macht die Untersuchung solcher Biosyntheseschritte noch reizvoller. Hinweise auf nicht-enzymatische Biosynthesereaktionen anderer Antibiotika-Komplexe sind in der Literatur z. B. für einige Ansamycine<sup>[19]</sup>, Naphthocyclinone<sup>[10]</sup> und die Esmeraldine<sup>[11]</sup> zu finden.

Eingegangen am 27. April 1990 [Z 3935]

CAS-Registry-Nummern:

Urdamycin H, 126121-78-6; Urdamycin C, 104443-43-8.



Schema 1. Mechanismus der nicht-enzymatischen Interconversion von Urdamycin C **2** in Urdamycin H **1**.

tisch abläuft, wurde durch einen in-vitro-Versuch belegt: 24 h Rühren von **2** in 0.1 M Phosphatpuffer/Dimethylsulfoxid(DMSO) (1/1) bei pH 8.0 in einem offenen Erlenmeyer-Kolben ergab neben unumgesetztem **2** als einziges Produkt 30% **1**, das in allen spektroskopischen Eigenschaften identisch war mit aus *Streptomyces fradiae* isoliertem Urdamycin

- [1] H. G. Floss, J. M. Beale, *Angew. Chem. 101* (1989) 147–179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 146–178.
- [2] J. Rohr, A. Zeeck in P. Präve (Hrsg.): *Jahrbuch der Biotechnologie 1988/89*, Carl Hanser Verlag, München 1988, S. 263.
- [3] T. Widlanski, S. L. Bender, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 2299–2300.
- [4] H. Drautz, H. Zähner, J. Rohr, A. Zeeck, *J. Antibiot.* 39 (1986) 1657–1669.
- [5] J. Rohr, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 492–493; *ibid.* 1990 113–114.
- [6] J. Rohr, A. Zeeck, *J. Antibiot.* 40 (1987) 459–467; J. Rohr, J. M. Beale, H. G. Floss, *ibid.* 42 (1989) 1151–1157; J. Rohr, A. Zeeck, H. G. Floss, *ibid.* 41 (1988) 126–129.
- [7] J. Rohr, *J. Antibiot.* 42 (1989) 1482–1488.
- [8] M. Hino, M. Iwami, M. Okamoto, K. Yoshida, H. Haruta, M. Okuhara, J. Hosoda, M. Koshaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* 42 (1989) 1578–1583; M. Hino, T. Ando, S. Takase, Y. Itoh, M. Okamoto, M. Koshaka, M. Aoki, H. Imanaka, *ibid.* 42 (1989) 1584–1588; M. Hino, S. Takase, Y. Itoh, I. Uchida, M. Okamoto, M. Koshaka, H. Aoki, H. Imanaka, *ibid.* 42 (1989) 1589–1592.
- [9] T. Okabe, B. D. Yuan, F. Isono, I. Sato, H. Fukazawa, T. Nishimura, N. Tanaka, *J. Antibiot.* 38 (1985) 230–235; T. Okabe, K. Suzuki, H. Suzuki, Y. Inouye, S. Nakamura, N. Tanaka, *ibid.* 39 (1986) 316–317.
- [10] B. Krone, A. Zeeck, H. G. Floss, *J. Org. Chem.* 42 (1982) 4721–4724.
- [11] W. Keller-Schierlein, A. Geiger, H. Zähner, M. Brandl, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 2058–2070; A. Geiger, W. Keller-Schierlein, M. Brandl, H. Zähner, *J. Antibiot.* 41 (1988) 1542–1551.