

CH₃), 22.50 (*o*-CH₃), 128.6 (*m*-Mes), 129.1 (*p*-C₆H₃), 134.0 (*m*-C₆H₃), 136.5 (*o*-C₆H₃), 137.0 (*o*-Mes), 137.4 (*o*-Mes), 140.2 (*i*-Mes), 149.6 (*p*-Mes), 201.5 (*i*-C₆H₃); korrekte C,H-Analyse.

2: Eine Suspension von LiAlH₄ (1.5 g, 39.5 mmol) in Et₂O (30 mL) wurde bei 0°C zu einer kräftig gerührten Lösung von **1** (3.41 g, 3.75 mmol) in Toluol (40 mL) gegeben. Die Lösung wurde sofort nach Zugabe des LiAlH₄ schwarz. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Benzol (60 mL) aufgenommen, die resultierende, rote Lösung wurde abdekantiert und bis auf ca. 5 mL eingeengt, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Dieser wurde in Hexan (50 mL) aufgenommen und das Gemisch soweit erwärmt, bis sich der Feststoff fast vollständig gelöst hatte. Die warme Lösung (60°C) wurde abdekantiert und langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei für die Kristallstrukturuntersuchung geeignete, farblose Einkristalle von **2** erhalten wurden. Ausbeute 0.96 g, 29.3%; Schmp.: beim Erhitzen werden die Kristalle zunächst rot (130°C) und dann violett (139°C, Zersetzung); IR: $\tilde{\nu}$ = 1759 cm⁻¹ (s, Bi-H); ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 1.85 (s, 12H; *o*-CH₃), 1.88 (s, 12H; *o*-CH₃), 2.24 (s, 12H; *p*-CH₃), 6.81, 6.82 (8H; *m*-Mes), 6.84 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 4H; *m*-C₆H₃), 7.01 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.6 Hz, 2H; *p*-C₆H₃); ¹³C[¹H]-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 21.29 (*p*-CH₃), 21.87 (*o*-CH₃), 126.396 (*m*-C₆H₃), 128.306 (*p*-C₆H₃), 129.09 (*m*-Mes), 135.79 (*o*-Mes), 136.62 (*o*-C₆H₃), 144.3 (*i*-Mes), 150.9 (*p*-Mes), 153.2 (*i*-C₆H₃); korrekte C,H-Analyse.

3: LiAlD₄ (0.25 g, 5.95 mmol) wurde als Feststoff zu einer Lösung von **1** (5.27 g, 5.8 mmol) in Toluol (40 mL) bei -78°C gegeben. Die Lösung wurde über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 h gerührt, wobei die Lösung rot wurde. Die Lösung wurde anschließend filtriert und im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde mit Hexan/Toluol (3/1) extrahiert (3 × 80 mL). Aus dieser Lösung wurden bei -20°C farblose, für die Kristallstrukturanalyse geeignete Kristalle von **3** erhalten. Ausbeute 0.52 g, 10%; Schmp.: beim Erhitzen werden die Kristalle zunächst rot (132°C) und dann violett (139°C, Zersetzung); IR: $\tilde{\nu}$ = 1260 cm⁻¹ (s, Bi-D); ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 1.85 (s, 12H; *o*-CH₃), 1.88 (s, 12H; *o*-CH₃), 2.24 (s, 12H; *p*-CH₃), 6.81, 6.82 (8H; *m*-Mes), 6.84 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 4H; *m*-C₆H₃), 7.01 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.6 Hz, 2H; *p*-C₆H₃); ¹³C[¹H]-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 21.29 (*p*-CH₃), 21.87 (*o*-CH₃), 126.396 (*m*-C₆H₃), 128.306 (*p*-C₆H₃), 129.09 (*m*-Mes), 135.79 (*o*-Mes), 136.62 (*o*-C₆H₃), 144.3 (*i*-Mes), 150.9 (*p*-Mes), 153.2 (*i*-C₆H₃); korrekte C,H-Analyse.

Eingegangen am 13. März 2000 [Z14843]

- [1] N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements*, 2. Aufl., Butterworth-Heinemann, Oxford, **1987**, Kap. 3.
- [2] So ist Bismutan BiH₃ bei Temperaturen oberhalb -60°C instabil, über seine Chemie ist wenig bekannt: S. M. Godfrey, C. A. McAuliffe, A. G. Mackie, R. G. Pritchard, *Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth* (Hrsg.: N. C. Norman), Blackie-Chapman Hall, London, **1998**, Kap. 3.
- [3] J. Huheey, E. A. Keiter, R. L. Keiter, *Inorganic Chemistry Principles of Structure and Reactivity*, 4. Aufl., Harper Collins, New York, **1993**, Appendix E; W. E. Dasent *Inorganic Energetics*, 2. Aufl., Cambridge University Press, Cambridge, **1982**; „Thermochemistry of Organometallic Compounds“: J. F. Liebman, J. A. M. Simoes, S. W. Slayden in *The Chemistry of Organic Arsenic, Antimony and Bismuth Compounds* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, Chichester, **1994**, Kap. 4, S. 153–168.
- [4] Die Kristallstrukturdaten von **1** und **2** bei 90 K mit MoK_α-Strahlung (λ = 0.71073 Å): **1:** a = 12.3231(8), b = 20.3292(14), c = 16.137(11) Å, β = 102.977(2)°, Z = 4, Raumgruppe $P2_1/n$, $R1$ = 0.0596 für 3994 Daten mit $I > 2\sigma(I)$; **2:** a = 21.0073(12), b = 44.156(3), c = 8.1877(5) Å, Z = 8, Raumgruppe $Fdd2$, $R1$ = 0.046 für 2402 Daten mit $I > 2\sigma(I)$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-143879 und -143880 beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [5] D. M. Hawley, G. Ferguson, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 2059.

- [6] B. Murray, J. Hvoslef, H. Hope, P. P. Power, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 3421.
- [7] X.-W. Li, G. Lorberth, W. Massa, S. Wocadlo, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 485, 141.
- [8] K. H. Whitmire, D. Labahn, H. W. Roesky, M. Noltemeyer, G. M. Sheldrick, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 402, 55.
- [9] K. Balasubramanian, D. Dai, *J. Chem. Phys.* **1990**, 93, 1837.
- [10] Versuche zur Züchtung von Kristallen, die sich für Neutronenbeugungsexperimente eignen, werden derzeit durchgeführt.
- [11] P. Schwerdtfeger, L. J. Laakkonen, P. Pyykkö, *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 6807.
- [12] B. Twamley, C. D. Sofield, M. M. Olmstead, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3357.
- [13] N. Tokitoh, Y. Arai, R. Okazaki, S. Nagase, *Science* **1997**, 277, 78.
- [14] K. Ruhlandt-Senge, J. J. Ellison, R. J. Wehmschulte, F. Pauer, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11353.

Das erste niedermolekulare Antibiotikum aus lebensmitteltechnologisch eingesetzten Milchsäurebakterien: Reutericyclin, eine neue Tetramärsäure

Alexandra Höltzel, Michael G. Gänzle, Graeme J. Nicholson, Walter P. Hammes und Günther Jung*

Im Rahmen eines Screenings von Milchsäurebakterien aus Getreidefermentationen wurde für *Lactobacillus reuteri* LTH2584 eine inhibitorische Wirkung gegen Gram-positive Bakterien nachgewiesen.^[1] Dieser Stamm wurde als einer der dominierenden Fermentationskeime aus einem Sauerteig isoliert, der zur Produktion eines kommerziell erhältlichen Backmittels hergestellt wird.^[2] Wir beschreiben hier erstmals ein niedermolekulares Antibiotikum aus einem Milchsäurebakterium, Reutericyclin **1**.

1 wurde als gelbbraunes Öl aus Zellextrakt und aus Kulturrüberstand von *L. reuteri* LTH2584 in einer Ausbeute von ca. 1 mg L⁻¹ isoliert.^[1, 3] Die Summenformel von **1** wurde durch hochauflösende ESI-FT-ICR-Massenspektrometrie (ICR = Ionencyclotronresonanz) anhand des Quasi-Molekülions [M+H⁺] bei *m/z* 350.23210 zu C₂₀H₃₁NO₄ (ber.: 350.23257) bestimmt. Das UV/Vis-Spektrum (Acetonitril) wies Absorptionsmaxima bei 238 und 286 nm auf. Eine

[*] Prof. Dr. G. Jung, Dr. A. Höltzel, G. J. Nicholson
Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen (Deutschland)
Fax: (+49) 7071-29-5560
E-mail: guenther.jung@uni-tuebingen.de

Dr. M. G. Gänzle,^[+] Prof. Dr. W. P. Hammes
Institut für Lebensmitteltechnologie der Universität Hohenheim
(Deutschland)

[+] Derzeitige Adresse:
Lehrstuhl für Technische Mikrobiologie
Institut für Brauereitechnologie und Mikrobiologie
TU München in Freising-Weihenstephan (Deutschland)

intensive Absorption bei 1726 cm^{-1} sowie weitere starke Banden zwischen 1657 und 1617 cm^{-1} im IR-Spektrum (Film) belegten das Vorliegen mehrerer Carbonylgruppen im Molekül. Die Strukturaufklärung von **1** erfolgte auf der Basis von NMR-spektroskopischen Experimenten sowie der GC-MS-Analyse von Methanolyseprodukten.

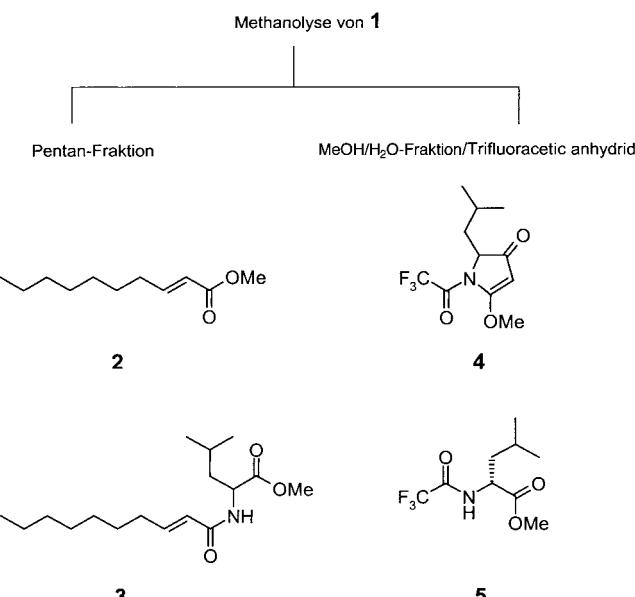
Im HSQC-NMR-Spektrum wurden Signale für vier Methyl-, sieben Methylen- sowie zwei aliphatische und zwei olefinische Methingruppen identifiziert. Im ^{13}C -NMR-Spektrum traten zusätzlich Signale für fünf quartäre Kohlenstoffatome auf, von denen zwei als zu Ketogruppen und zwei als zu Säure-, Ester- oder Amidfunktionen gehörig klassifiziert wurden (Tabelle 1). Über TOCSY-Experimente (unter Ver-

Tabelle 1. ^1H - und ^{13}C -NMR-Verschiebungen sowie HMBC-Korrelationen von **1** ($[\text{D}_3]\text{Acetonitril}, 298\text{ K}$). Für einige Kerne wurden aufgrund der auftretenden Keto-Enol-Tautomerie (**1a** zu 60%, **1b/1c** zu 40%) zwei Signalsätze detektiert.

	$\delta(^{13}\text{C})$		$\delta(^1\text{H})$		HMBC-Korrelationen
	1a	1b/1c	1a	1b/1c	
2	167.3	174.8	—	—	—
3	106.1	103.6	—	—	11-H
4	199.2	194.5	—	—	5-H, 6-H
5	60.2	64.1	4.68	4.41	6-H
6	39.8	—	1.81	1.76	5-H, 7-H, 8-H, 9-H
7	25.2	—	1.82	—	5-H, 6-H, 8-H, 9-H
8	23.8	—	0.88	—	9-H
9	22.6	—	0.93	—	8-H
10	195.6	189.3	—	—	11-H
11	22.8	20.2	2.51	—	—
12	165.9	165.5	—	—	13-H, 14-H
13	124.2	—	7.29	7.22	15-H
14	150.7	151.8	7.06	7.10	15-H, 16-H
15	33.3	33.2	2.28	2.29	13-H, 14-H, 16-H
16	28.8	—	1.50	—	14-H, 15-H
17	29.8	—	1.34	—	15-H, 16-H, 18-H
18	29.8	—	1.34	—	16-H, 17-H
19	32.5	—	1.30	—	20-H, 21-H
20	23.3	—	1.32	—	19-H, 21-H
21	14.3	—	0.90	—	20-H

wendung kurzer und langer Mischzeiten) wurden die Signale zweier Spinsysteme, die jeweils 5-H bis 9-H und 13-H bis 21-H umfassen, zugeordnet. Die *E*-Konfiguration der Doppelbindung zwischen C-13 und C-14 wurde durch die vicinale Kopplungskonstante $^3J(13\text{-H}, 14\text{-H}) = 15.4\text{ Hz}$ angezeigt. Die im HMBC-Spektrum beobachteten Konnektivitäten (Tabelle 1) ermöglichen die Erweiterung der beiden Strukturfragmente um die quartären Kohlenstoffatome C-4 und C-12. Ein drittes Fragment ergab sich aus den HMBC-Korrelationen der Methylprotonen 11-H zu den quartären Kohlenstoffatomen C-3 und C-10, wobei die ^1H -NMR-Verschiebung der Methylprotonen $\delta(11\text{-H}) = 2.51$ für die direkte Nachbarschaft von Methylgruppe und Ketofunktion sprach. HMBC-Korrelationen zwischen den etablierten Fragmenten oder zu einem weiteren Carbonylkohlenstoffatom (C-2) waren nicht vorhanden.

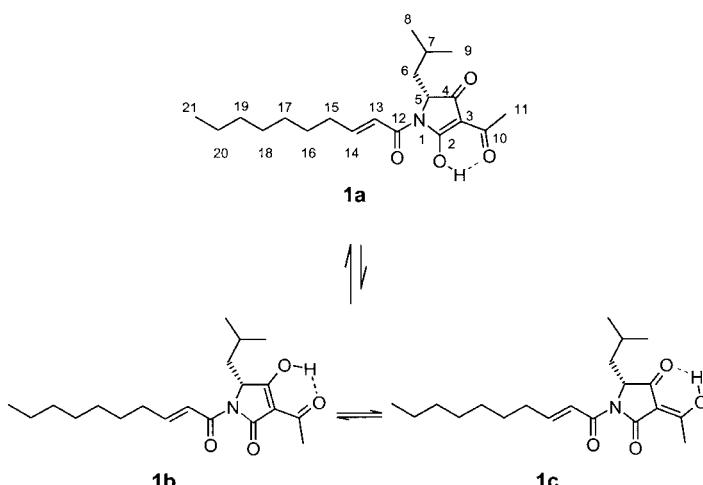
Das saure Methanolysat ($\text{CH}_3\text{OH}/1.5\text{ N HCl}, 110^\circ\text{C}, 15\text{ min}$) von **1** wurde nach Zusatz von Wasser mehrfach mit Pentan extrahiert (Schema 1). Die $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ -Fraktion wurde mit Trifluoracetanhydrid derivatisiert. Das GC-Massenspektrum der Pentanfraktion wies zwei Hauptpeaks auf.



Schema 1. Durch GC-MS-Analyse identifizierte Methanolyseprodukte von Reutericyclin, detektiert bei m/z 184 (**2**), 297 (**3**), 265 (**4**) und 241 (**5**).

Der Peak bei m/z 184 wurde als 2-Decensäuremethylester **2** identifiziert, während der zweite Peak bei m/z 297 aufgrund charakteristischer Fragmentierungen *N*-(2-Decenoyl)leucin-methylester **3** zugeordnet wurde. Mit der Identifizierung von **3** im Methanolysat von **1** war die Verknüpfung von C-5 und C-12 über N-1 im nativen Molekül aufgeklärt. Aufgrund der ^{13}C -NMR-Verschiebungen ergab sich nur eine Möglichkeit für die Anordnung des verbliebenen Fragmentes sowie der Carbonylgruppe C-2. Die Formulierung von **1** als 3-Acyltetra-msäure wurde bestätigt durch die Identifizierung von Verbindung **4** als Hauptkomponente der $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ -Fraktion des Methanolysates. Die Deacylierung von 3-Acyltetra-msäuren unter sauren Bedingungen ist seit langem bekannt,^[4] ebenso ist die O-Alkylierung von Tetra-msäuren belegt.^[5] Die absolute Konfiguration von ebenfalls in der $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ -Fraktion detektiertem *N*-Trifluoracetylleucin-methylester **5** (bestimmt durch GC-MS-Analyse an Chirasil-Val^[6]) lässt auf die (5*R*)-Konfiguration von **1** schließen. Die Methanolyseprodukte **3** und **5**, deren Identifizierung entscheidend zur Strukturaufklärung von **1** beitrug, sind insofern außergewöhnlich, als dass ihre Bildung die Spaltung einer C-C-Bindung erfordert. Bislang ist nur die Freisetzung einer Aminosäure aus 3-Acyltetra-msäuren durch den Einsatz von Oxidationsmitteln beschrieben.^[4] Sowohl die Struktur als auch die Ergebnisse der Methanolyse von **1** wurden durch Synthese des Racemats von **1** validiert.^[7]

Die Formulierung von **1** als (5*R*)-3-Acetyl-1-(2-decenoyl)-2-hydroxy-5-isobutyl- Δ^2 -pyrrolin-4-on entspricht dem nach Analyse der ^{13}C -NMR-Verschiebungen (Tabelle 1) in Acetonitril überwiegend (60%) vorliegenden Tautomer **1a** (Schema 2). Die ^{13}C -NMR-Daten des zweiten Signalsatzes sprechen für ein ausgeglichenes Verhältnis der internen Tautomere **1b** und **1c** (jeweils 20%). Damit unterscheidet sich **1** bezüglich seiner Tautomerieverhältnisse von allen anderen natürlich auftretenden 3-Acyltetra-msäuren, welche in Lösung nahezu ausschließlich die Pyrrolidin-2,4-dion-Form bevorzu-



Schema 2. Reutericyclin unterliegt in Lösung der Keto-Enol-Tautomerie. In $[D_3]$ Acetonitril bei 298 K liegt **1a** zu 60% und **1b** sowie **1c** zu jeweils 20% vor.

gen.^[8, 9] Die exzentrische Präferenz der Δ^2 -Pyrrolin-4-on-Form in **1** ist auf den 2-Decenoylsubstituenten an N-1 zurückzuführen, welcher nicht nur die H-Brückenacceptoreigenschaften der Carbonylgruppe C-2 verringert, sondern auch die endocyclische Doppelbindung durch Konjugation stabilisiert.

Im Hinblick auf die in der Natur auftretenden Tetramäuren,^[9, 10] die sich durch ein breites Spektrum biologischer Aktivität auszeichnen, ist die Struktur von **1** in chemischer Hinsicht interessant wegen der einzigartigen Acylierung des Ringstickstoffatoms mit einer α, β -ungesättigten Fettsäure. Für eine mögliche Anwendung von **1** als Antibiotikum muss der Tatsache Bedeutung beigemessen werden, dass *L. reuteri* in Lebensmittelfermentationen eingesetzt wird^[2] und als stabiler Organismus der Intestinalflora von Mensch und Tier beschrieben wurde.^[11] Untersuchungen zum Wirkungsspektrum von **1** und dessen Bildung durch *L. reuteri* LTH2584 erlauben die Schlussfolgerung, dass die amphiphile Verbindung in Sauerteigfermentationen mit *L. reuteri* in wirksamer Konzentration vorliegt.^[1, 12] Milchsäurebakterien bilden eine Vielzahl von niedermolekularen Verbindungen (überwiegend Nebenprodukte des Kohlenhydratstoffwechsels), welche die Hemmwirkung der Milchsäure unterstützen.^[13] Bei den bislang bekannten Antibiotika aus Milchsäurebakterien handelt es sich jedoch ausschließlich um Bakteriozine, deren inhibitorische Wirkung sich auf nahe verwandte Organismen beschränkt und deren Potential für eine Anwendung in Lebensmitteln daher beschränkt ist.^[14] In jüngerer Zeit stand zunehmend auch ein positiver Effekt von Milchsäurebakterien auf die menschliche Gesundheit im Mittelpunkt der Forschung (Probiotika). Im Tierversuch konnte eine schützende Wirkung von antimikrobiellen Substanzen aus Laktozillen gegen *Helicobacter*- und *Salmonella*-Infektionen nachgewiesen werden,^[15] jedoch ist bislang keiner dieser Wirkstoffe chemisch charakterisiert. Da sich **1** in seinen chemischen und biologischen Eigenschaften von jedem anderen antimikrobiellen Wirkstoff, der von Milchsäurebakterien gebildet wird, unterscheidet, eröffnet diese Naturstoffstrukturaufklärung eine neue Dimension in der Diskussion

zur Anwendung von Milchsäurebakterien und deren antimikrobiellen Metaboliten zur Lebensmittelkonservierung oder zur gezielten Beeinflussung der menschlichen Intestinalflora.

Ein eingegangen am 11. Februar 2000 [Z 14692]

- [1] M. G. Gänzle, C. Hertel, W. P. Hammes in *Beijerinck Centennial. Microbial physiology and gene regulation* (Hrsg.: W. A. Scheffers, J. P. van Dijken), Delft University Press, Delft, **1995**, S. 380–381.
- [2] G. Böcker, P. Stoltz, W. P. Hammes, *Getreide Mehl Brot* **1995**, 49, 370–374.
- [3] Die Isolierung von **1** aus Zellen umfasste die Extraktion mit einem 70/30-Gemisch aus Phosphatpuffer (50 mM, pH 6.5) und Isopropanol, gefolgt von Gelpermeationschromatographie an Superdex S30 (Pharmacia, 75/25-Gemisch aus Triethylaminpuffer (50 mM, pH 7.2) und Isopropanol) und Mitteldruckchromatographie an einer Umkehrphase (Pharmacia, 15 µm, Eluent A: $H_2O/0.1$ -proz. Trifluoressigsäure (TFA)-Lösung, Eluent B: Isopropanol/0.1-proz. TFA-Lösung, Gradient: von 25 nach 50% B in 20 min). Die Isolierung von **1** aus Kulturüberstand erfolgte nach einer leicht modifizierten Vorschrift. In beiden Fällen wurde **1** durch HPLC (Advanced Separation Technologies, C₁₈-Säule, 5 µm, Eluent A: Acetonitril/0.1-proz. TFA-Lösung, Eluent B: $H_2O/0.1$ -proz. TFA-Lösung, A/B = 85/15) aufgereinigt.
- [4] C. E. Stickings, *Biochem. J.* **1959**, 72, 332–340.
- [5] a) H.-D. Stachel, K. K. Harigel, H. Poschenrieder, H. Burghard, *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 1195–1199; b) K. Inami, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2009–2012. Als Methylierungsprodukte von Tetramäuren wurden sowohl das 4-Methoxy-Derivat als auch eine Mischung aus dem 2- und dem 4-Methoxy-Derivat beschrieben. In Schema 1 ist das Methanolyseprodukt von **1** als 2-Methoxy- Δ^2 -pyrrolin-4-on formuliert, da der im Massenspektrum von **4** beobachtete Hauptpeak bei *m/z* 209 durch eine McLafferty-Umlagerung entsteht, welche eine Carbonylgruppe in Position 4 erfordert.
- [6] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* **1978**, 167, 187–196.
- [7] U. Marquardt, D. Schmid, G. Jung, *Synlett*, im Druck.
- [8] Die bislang bekannten natürlich auftretenden 3-Acyltetramäuren sind – mit Ausnahme von Magnesidin A und B – an N-1 entweder unsubstituiert oder alkyliert. Für diese Verbindungen wurde die Dominanz der Pyrrolidin-2,4-dion-Form, in welcher die Amidcarbonylgruppe als H-Brückenacceptor fungiert, durch eine umfassende, empirische Analyse der ¹³C-NMR-Verschiebungen abgeleitet: a) P. S. Steyn, P. L. Wessels, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 47, 4707–4710; b) M. J. Nolte, P. S. Steyn, P. L. Wessels, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1057–1065.
- [9] Magnesidin A und B weisen als Haupttautomer in Lösung die Δ^3 -Pyrrolin-2-on-Form auf: N. Imamura, K. Adachi, H. Sano, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 257–261.
- [10] B. J. L. Royles, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1981–2001. Natürlich auftretende N-Acyltetramäuren sind (mit Ausnahme von Magnesidin A und B) bisher nur als 4-Methoxy- Δ^3 -pyrrolin-2-one bekannt.
- [11] I. A. Casas, W. J. Dobrogosz, *Microecol. Ther.* **1997**, 26, 221–231.
- [12] a) Die optimalen Bedingungen in Bezug auf Temperatur, pH-Wert und Substratangebot entsprechen den während der Sauerteigfermentation vorliegenden Bedingungen: M. G. Gänzle, Dissertation, Universität Hohenheim, **1998**. b) Zudem konnte nachgewiesen werden, dass Reutericyclin-empfindliche Stämme bei Cofermentation in Teig mit *L. reuteri* LTH2584 im Wachstum gehemmt oder gar abgetötet werden: W. P. Hammes, J. Walter, unveröffentlichte Ergebnisse; M. G. Gänzle, R. Vogel, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] a) P. A. Vandenberghe, *FEMS Microbiol. Rev.* **1993**, 12, 221–337; b) M.-L. Niku-Paavola, A. Laitila, T. Mattila-Sandholm, A. Haikara, *J. Appl. Microbiol.* **1999**, 86, 29–35.
- [14] a) R. W. Jack, J. R. Tagg, B. Ray, *Microbiol. Rev.* **1995**, 59, 171–200; b) R. W. Jack, F. Götz, G. Jung in *Biotechnology*, Vol. 7.2. Aufl. (Hrsg.: H. Kleinkauf, H. von Döhren), VCH, Weinheim, **1997**, S. 325–368.
- [15] a) M.-H. Coconnier, V. Liévin, E. Hemery, A. L. Servin, *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, 64, 4573–4580; b) M.-F. Bernet-Camard, V. Liévin, D. Brassart, J.-R. Neeser, A. L. Servin, S. Hudault, *Appl. Environ. Microbiol.* **1997**, 63, 2747–2753.