

Über die Struktur des "Chromophors" im Antibiotikum Moenomycin

R.Tschesche\*, D.Lenoir\* und H.L.Weidenmüller\*\*

\*Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn und

\*\*Farbwerke Hoechst A.G., Frankfurt/Main.

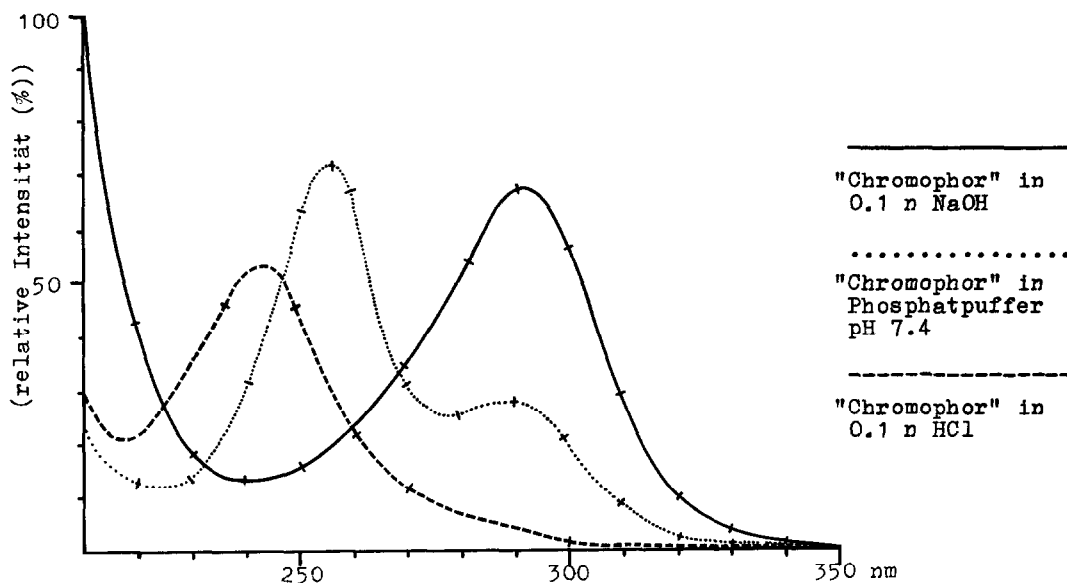
(Received in Germany 3 December 1968; received in UK for publication 8 December 1968)

Es ist bekannt, daß die Hauptkomponente des Moenomycin-Komplexes<sup>1</sup>, das Moenomycin A, eine UV-Absorption mit einem ausgeprägten Maximum bei 258 nm besitzt. Zugabe von Alkali hat keinen Einfluß auf Bandenlage und Intensität, während bei der Messung in 0.1 n HCl eine hypsochrome Verschiebung nach 245 nm bei gleichzeitiger Abnahme der Bandenintensität um 30% eintritt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Aufklärung dieses Molekülteils, der im folgenden kurz als "Chromophor" bezeichnet wird. Diese Verbindung läßt sich durch Behandlung von Moenomycin mit siedender 2 n HCl aus dem Molekülverband herauspalten und durch Ionenaustauscher-Chromatographie abtrennen. Die UV-Absorption des Gesamthydrolysats bleibt bezüglich Bandenlage und Intensität während der ersten 3 Stunden der Hydrolyse weitgehend unverändert; damit wird gezeigt, daß der Chromophorteil selbst unter den angewandten Bedingungen keine Veränderung erleidet. - Der "Chromophor" läßt sich aus dem 2,5 Stdn.-Hydrolysats mit 1-2%iger Ausbeute isolieren. Die geringe Ausbeute hat ihre Ursache darin, daß einmal die Hydrolyse nicht vollständig ist, denn es entstehen hierbei sehr viele grössere Molekülbruchstücke, die noch den "Chromophor" enthalten, zum anderen, daß diese Verbindung am Ionenaustauscher teilweise zersetzt wird.

Alle Versuche, den freigesetzten "Chromophor" durch Eindampfen aus seiner Lösung in Substanz zu isolieren, scheiterten, da hierbei stets stark gefärbte Umwandlungsprodukte entstehen. Dagegen ist er in wässriger, schwach salzsaurer Lösung hinreichend beständig, um einige Zeit aufbewahrt werden zu können. In neutraler und alkalischer Lösung tritt hingegen unter Verfärbung sofort Veränderung ein.

Der "Chromophor" kann in seiner Lösung folgendermassen nachgewiesen werden:

a) papierchromatographisch (durch Besprühen mit Ninhydrin kann er durch Violett-färbung sichtbar gemacht werden), b) durch Reaktion mit Eisen-III-chlorid, wobei eine intensive, beständige Rotfärbung auftritt, c) durch Reaktion mit Tillmanns Reagenz, das in saurer Lösung spontan entfärbt wird, d) durch Reaktion mit 2.4-Dinitrophenyl-hydrazin, das nach einiger Zeit ein rot gefärbtes schwer lösliches 2.4-Dinitrophenyl-hydrazon liefert, e) durch das UV-Spektrum, das eine starke Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung aufweist ( siehe Fig. ).



Im alkalischen Bereich ist das UV-Maximum nach 290 nm verschoben; dies weist auf die Fähigkeit zur Enolatbildung einer enolisierten  $\beta$ -Dicarbonylgruppe hin. Der "Chromophor" zeigt außerdem die für  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen charakteristische "Onium-Halochromie"<sup>2</sup>: Bei der Messung in 70%-iger Schwefelsäure beobachtet man die von einem Oxonium-Kation herrührende Absorptionsbande bei 298 nm.

Die Strukturaufklärung des "Chromophors" gelang durch folgende Reaktionen:

1. Bei der katalytischen Hydrierung der salzsauren Chromophorlösung über Pt-Katalysator konnte Cyclopentylamin-hydrochlorid als Reaktionsprodukt isoliert

und identifiziert werden. Damit lag das Kohlenstoffgerüst fest.

2. Aus der eingeeengte Lösung ließ er sich durch Behandlung mit siedendem Acetanhydrid in Gegenwart von Spuren HCl zu einem stabilen, chemisch einheitlichen und kristallisierbaren Derivat umsetzen, das aus Chloroform/Cyclohexan-Gemisch in Form von farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 165-168° anfällt. Die Substanz ließ sich im Massenspektrometer unzersetzt verdampfen, durch Hochauflösung konnte ihre Summenformel zu  $C_7H_9NO_3$  bestimmt werden. Ihre Konstitution ließ sich dann durch die Interpretation des UV-, IR- und NMR-Spektrums als die eines N-Acetyl-2-amino-cyclopentandion-1.3 (IV) ableiten.

UV-Spektrum:  $\lambda_{max} = 245 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 12000$ ) in MeOH.

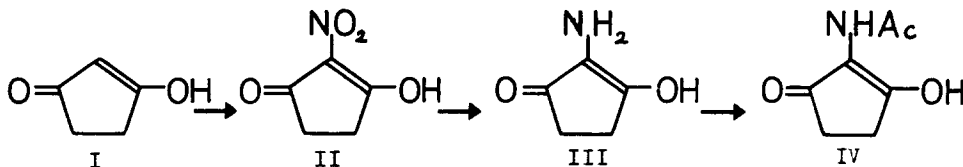
Die Bandenlage verändert sich nicht bei Zugabe von Salzsäure, Zugabe von Alkali führt zu einer reversiblen Bandenverschiebung nach 260 nm, wobei sich die Bandenintensität verdoppelt.

IR-Spektrum (in  $CCl_4$ ): Charakteristische Banden bei 3440 und 3300 (H-Brücken), 2920 und 2850 (aliph. C-H), 1750 und 1635  $cm^{-1}$  (Carbonyl).

NMR-Spektrum: a) in  $CDCl_3$  mit TMS als innerem Standard; Signale bei  $\tau = 7.81$  (s) [3H], 7.48 (s) [4H], 1.7 (breit) [1H], -3.5 (breit) [1H]. Die Protonen der Signale bei  $\tau = 1.7$  und -3.5 sind mit  $D_2O$  austauschbar. (Das Signal bei  $\tau = 7.48$  rührt von den vier H-Atomen der Methylengruppen C-4 und C-5 her, die infolge Tautomerisierung im zeitlichen Mittel chemisch und magnetisch äquivalent werden). b) in  $C_6D_6$  mit TMS als innerem Standard: Signale bei  $\tau = 8.48$  (breit) [4H], 8.09 (s) [3H]

Massenspektrum:  $m/e = 155$  (30%,  $M^+$ ), 137 (3%,  $M-H_2O$ ), 113 (100%,  $M - \text{Keten}$ ), 96 (8%,  $M - \text{Keten} - OH$ ), 85 (9%,  $M - \text{Keten} - CO$ ).

Die Struktur dieser Verbindung konnte dann durch seine Synthese auf folgendem Wege gesichert werden:



Cyclopentandion-1.3 (I), dargestellt nach einem modifizierten Verfahren von F.Merenyi und M.Nilson<sup>3</sup> lieferte bei der Behandlung mit nitrosen Gasen in Äther 2-Nitrocyclopentandion-1.3 (II), das über Pt-Katalysator in Eisessig mit Zusatz von 2 n HCl durch katalytische Hydrierung zum 2-Amino-cyclopentandion-1.3 (III) reduziert werden konnte. Dieses ließ sich zum N-Acetyl-2-amino-cyclopentandion-1.3 (IV) umsetzen. Das synthetisch gewonnene freie Aminoreduktion III ist in allen seinen Eigenschaften mit dem "Chromophor" identisch. Das gleiche gilt auch für die N-Acetyl-derivate (IV).

Durch geeignete Hydrolysebedingungen konnte aus Moenomycin A daneben ein einheitliches, chromophorhaltiges Spaltstück isoliert werden, das in Substanz stabil ist und sich hydrolytisch in freien "Chromophor" und Chinovosamin spalten ließ. (Über das Vorkommen dieses Zuckers im Moenomycin wurde bereits berichtet<sup>4</sup>) Der "Chromophor" muß daher über diesen Zucker mit dem Restmolekül verknüpft sein.

2-Aminocyclopentandion-1.3 ist unseres Wissens das erste in der Natur aufgefundene nicht-laktonartige Aminoreduktion. Die Instabilität der Verbindung III ist verständlich, denn auch die bisher synthetisch gewonnenen Aminoreduktone sind fast alle instabile, gegenüber Luftsauerstoff sehr empfindliche Substanzen, die sich leicht zu Dihydropyrazinen kondensieren, die dann sofort zu Pyrazin-Derivaten dehydriert werden<sup>5</sup>.

#### Literatur

- 1 G.Huber, U.Schacht, H.L.Weidenmüller, J.Schmidt-Thomé, I.Duphorn und R.Tschesche  
Antimicrobial Agents Chemotherapy 1965, 737 (C.A. 65, 11291 (1966))
- 2 B.Eistert, E.Merkel und R.Reiss, Chem.Ber. 87, 1515 (1954)
- 3 F.Merenyi und M.Nilson, Acta Chem.Scand. 17, 1801 (1963)
- 4 G.Huber, Liebigs Ann.Chem. 707, 170 (1967)
- 5 Zusammengefaßt in H.v.Euler-B.Eistert "Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate", Ferdinand Enke, Stuttgart, S. 246 (1957)