

DIE VERKNÜPFUNG VON MOENOCINOL, GLYCERINSAURE
UND PHOSPHORSAURE IM ANTIBIOTIKUM MOENOMYCIN A

P. Welzel, F.-J. Witteler und D. Müller

Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität

D-463 Bochum, Postfach 2148

(Received in Germany 17 March 1976, received in UK for publication 8 April 1976)

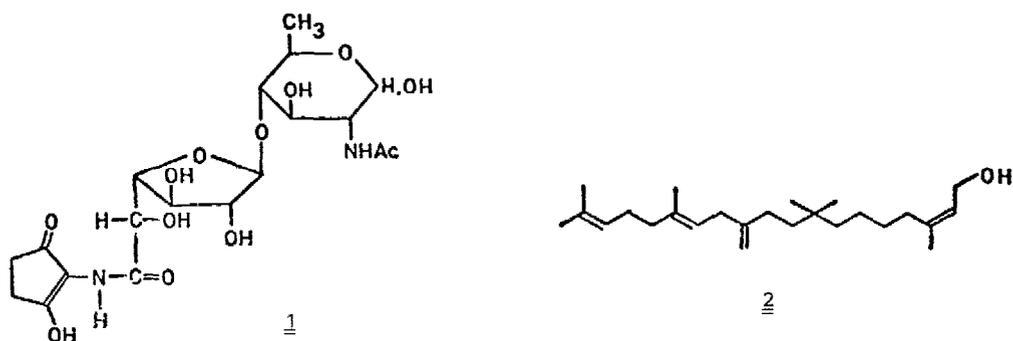
Antibiotika vom Typ des Moenomycins A sind in den letzten Jahren als Stoffwechselprodukte verschiedener Streptomyces-Arten aufgefunden worden. Von keiner dieser Verbindungen ist die vollständige Struktur bekannt ¹⁾. Moenomycin A enthält nach den bisherigen Untersuchungen den Baustein 1 ²⁾, D-Glucose ³⁾, N-Acetyl-D-Glucosamin ³⁾, 2- oder 3-Phosphoglycerinsäure ⁴⁾ und den C₂₅-Alkohol Moenocinol (2) ⁵⁻⁸⁾.

Die Antibiotika dieses Typs hemmen - in vivo vor allem bei grampositiven Bakterien - die Mureinbiosynthese ⁹⁾. Wahrscheinlich wird die Übertragung der N-Acetylglucosylaminyl-β-1,4-N-Acetylmuraminsäure-pentapeptid-Einheit auf die wachsende Oligosaccharidkette blockiert.

Es wurde vermutet, daß die Hemmwirkung auf der strukturellen Ähnlichkeit der Antibiotika mit der Mureinbiosynthese-Zwischenstufe beruhen konnte, in der das Disaccharidpentapeptid über Pyrophosphat mit einem C₅₅-Polyprenol verknüpft ist ^{10,11)}. Ermittlung der bisher unbekanntem Anknüpfung des C₂₅-Alkohols im Moenomycin A und verwandten Antibiotika ¹²⁾ kann deshalb vielleicht zu einem besseren Verständnis ihres Wirkungsmechanismus führen. Wir haben diesen Teil der Struktur des Moenomycins A aufgeklärt. Für die Untersuchung wurde im Moenocinolteil perhydriertes Moenomycin A ¹³⁾ verwendet, damit wurde die bekannte leichte Abspaltung des "Lipidteils" unter milden sauren Bedingungen zu einem Allylcarbokation vermieden, das zu Moenocinol, Iso-moenocinol und Moenocen abreagiert ¹⁴⁾

Nach Hydrolyse von hydriertem Moenomycin A mit Trifluoressigsäure, Verteilung der Hydrolyseprodukte zwischen Wasser und Benzol, Umsetzung der in der Benzolphase enthaltenen Bruchstücke mit Diazomethan und chromatographischen Trennungen wurden die beiden Verbindungen 3 und 4 als farblose Öle erhalten.

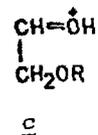
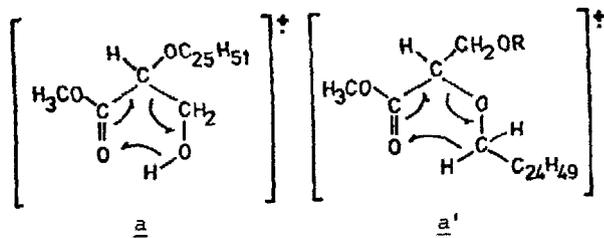
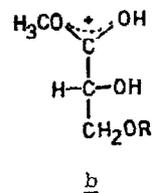
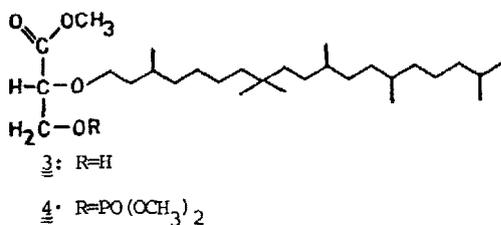
Die Strukturen 3 und 4 ergaben sich aus den Massenspektren, deren wichtigste Peaks in Tab. 1



zusammengefaßt sind. Bei 3 wird aus dem Molekulation durch eine McLafferty-Umlagerung (vgl. a) Formaldehyd abgespalten zu m/e 440. Das Auftreten dieses Ions zeigt an, daß Perhydropyranocinoyl in 3 mit C-2 der Glycerinsäure verknüpft ist. Eine weitere McLafferty-Umlagerung unter Beteiligung von H-2' ¹⁵⁾ führt bei 3 zu m/e 104 (vgl. a', R=H) und bei 4 zu m/e 212 (vgl. a', R=PO(OCH₃)₂). Auf den Bindungsbruch am tertiären C-8' zu m/e 381 (M-C₁₄H₂₉) folgt bei 4 die durch einen metastabilen Übergang belegte Abspaltung von C₁₁H₂₀ zu m/e 229 (b, R=PO(OCH₃)₂), m/e 169 (c, R=PO(OCH₃)₂) konnte aus b durch Verlust von CO und CH₃OH hervorgehen. - Die entsprechenden Peaks treten auch im Massenspektrum von 3 auf (vgl. Tab.1). - Im ¹H-NMR-Spektrum von 3 ergeben die CH₃-, CH₂- und CH-Gruppen des Alkylteils Signalkomplexe zwischen δ = 0.8 und 2.0 ppm ¹⁸⁾. Die den Protonen an C-2 und C-3 der Glycerinsäure und C-1' des Perhydropyranocinoyl Substituenten entsprechenden Multipletts im Bereich 3.20-4.30 ppm sind nicht getrennt, die OCH₃-Gruppe absorbiert bei 3.78 ppm. - Im ¹H-NMR-Spektrum von 4 liefern die Protonen an C-1', sowie an C-2 und C-3 der Glycerinsäure zusammenfallende Multipletts zwischen 3.30 und 4.60 ppm. Das Singlett der COOCH₃-Gruppe liegt bei 3.80 ppm, den beiden CH₃-Gruppen des Phosphorsäureesters entspricht ein Dublett ($J=11.5$ Hz ¹⁹⁾) bei 3.80 ppm. Durch Zugabe steigender Mengen an Eu(fod)₃ werden die Signale im Bereich 3.30-4.60 ppm unterschiedlich stark verschoben, so daß eine eindeutige Interpretation dieses Teils des Spektrums möglich war. Offenbar komplexiert das Verschiebungsreagenz bevorzugt an der Phosphatgruppe. Am stärksten ist die Verschiebung des Multipletts von CH₂-3 der Glycerinsäure und - etwas geringer - der beiden Dubletts der diastereotopen Phosphat-OCH₃-Gruppen, deren Isochronie bei Eu(fod)₃-Zugabe aufgehoben wird. Mit fallender Verschiebungsstärke folgen die Signale von H-2 der Glycerinsäure, CH₂-1' des

Tab. 1. Charakteristische Ionen in den Massenspektren von 3 und 4

<u>3</u>	<u>4</u>
470 (M^+ ; ca. 1%)	578 (M^+ ; ca. 1%)
452 ($M-H_2O$; 2%)	563 ($C_{30}H_{60}O_7P$; 3%)
440 ($C_{28}H_{56}O_3^{16}$; vgl. <u>a</u> ; 5%)	519 ($M-COOCH_3$; 6%)
411 ($M-COOCH_3$; 2%)	452 ($M-(CH_3O)_2POH$; 4%)
349 ($C_{25}H_{49}$; 1%)	381 ($C_{17}H_{34}O_7P$; 44%)
273 ($M-C_{14}H_{29}$; 4%)	229 ($C_6H_{14}O_7P$; <u>b</u> , $R=PO(OCH_3)_2$; 84%)
238/239 ¹⁷⁾ (4%, 3%)	212 ($C_6H_{13}O_6P$, vgl. <u>a'</u> ; $R=PO(OCH_3)_2$; 84%)
121 ($C_4H_9O_4$, <u>b</u> , $R=H$; 70%)	169 (<u>c</u> , $R=PO(OCH_3)_2$; 72%)
104 (vgl. <u>a'</u> , $R=H$; 70%)	127 (100%)
61 (<u>c</u> , $R=H$; 5%)	57 (96%)
57 (100%)	



Perhydromoenocinolteils und des Carbonsaureester-OCH₃. Durch diesen Befund wird die Anknüpfung des Phosphatrestes an C-3 der Glycerinsäure bestätigt

Herrn Dr.G.Huber und Herrn Dr.K.H.Weimer, Höchst AG, danken wir sehr herzlich für wertvolle Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, der Höchst AG und dem Fond der Chemischen Industrie für finanzielle Förderung

Literatur und Anmerkungen

- 1) Zusammenfassung: W.A.Slusarchyk, *Biotechnology and Bioengineering* 13, 399 (1971)
- 2) P.Welzel, H.Buhlke, P.Michalke, J.Simons, L.Winterfeld, R.Tschesche, H.-W.Fehlhaber und G.Huber, *Tetrahedron Lett.* 1973, 227
- 3) G.Huber, *Liebigs Ann.Chem.* 707, 170 (1967)
- 4) G.Huber, *J. Antibiotics (Japan)* 25, 226 (1972)
- 5) R.Tschesche, F.-X.Brock und I.Duphorn, *Tetrahedron Lett.* 1968, 2905, *Liebigs Ann.Chem.* 720, 58 (1968)
- 6) W.A.Slusarchyk und F.L.Weisenborn, *Tetrahedron Lett.* 1969, 659
- 7) R.Tschesche und J.Reden, *Liebigs Ann.Chem.* 1974, 853
- 8) P.A.Grieco, Y.Masaki und D.Boxler, *J.Amer.Chem.Soc.* 97, 1597 (1975)
- 9) G.Huber und G.Nesemann, *Biochem.Biophys.Res Commun.* 30, 7 (1968)
- 10) E.J.J.Lugtenberg, A.van Schijndel-van Dam und T.H.M.van Bellegem, *J.Bacteriol.* 108,20(1971)
- 11) P.E.Linnett und J.L.Strominger, *Antimicrob.Ag Chemother* 4, 231 (1973)
- 12) Einige dieser Antibiotika enthalten statt Moenocinol den C₂₅-Alkohol Dimyocinol ¹⁾.
- 13) Farbwerke Höchst AG, *Neth.Appl.* 6.611 906 (6.3.1967) {C.A. 67, 84867g (1967)}
- 14) vgl. D.Lenoir, R.Tschesche, W.Wucherpfennig, G.Huber und H.L.Weidenmüller, *Antimicrob.Ag. Chemother.* 1969. 144 (1970)
- 15) Positionsbezeichnungen mit Index beziehen sich auf den 3,8,8,11,14,18-Hexamethylnonadecan-Rest in 3 und 4.
- 16) Die angegebenen Summenformeln wurden durch Hochauflösung bestimmt
- 17) vgl. Lit. ⁵⁾
- 18) vgl. dazu die Diskussion des in diesem Bereich analogen ¹H-NMR-Spektrums von Perhydromoenocinol in Lit. ⁵⁾
- 19) E.L.Uhlenhopp, J.A.Glasel und A.I.Krasna, *J.Org.Chem.* 34, 2237 (1969)