

D-MOENURONSÄURE (4-C-METHYL-D-GLUCURONSÄURE),
EIN NEUER BAUSTEIN DES ANTIBIOTIKUMS MOENOMYCIN A.

Norbert Langenfeld und Peter Welzel *

Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität

Postfach 102148, D-4630 Bochum

(Received in Germany 7 March 1978; received in UK for publication 28 March 1978)

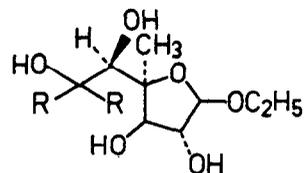
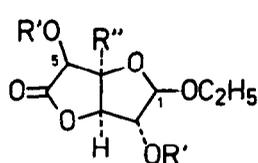
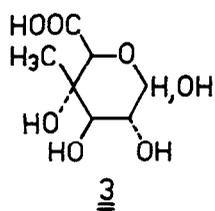
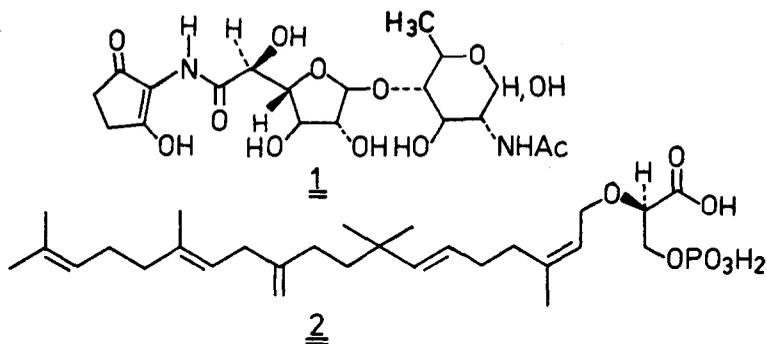
Moenomycin A und verwandte Antibiotika hemmen die Mureinbiosynthese durch Blockierung eines Schrittes im Polyprenolcyclus. Genauere Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus dieser Antibiotika gibt es bisher nicht, weil ihre Strukturen nicht ausreichend genau bekannt sind ¹⁾. Vom Moenomycin A weiß man, daß es aus 1 ²⁾ und 2 ³⁾ aufgebaut ist und außerdem D-Glucose und 2-Amino-2-desoxy-D-glucose enthält ⁴⁾. Wir berichten im folgenden über den neuen Moenomycin-Baustein 3, für den wir den Namen D-Moenuronsäure vorschlagen.

Vorsichtige Hydrolyse von Moenomycin A (0.1N HCl/Dowex 50 ⁵⁾), anschließende Glycosidbildung (0.1N HCl/Ethanol/Benzol, azeotrope Destillation) und chromatographische Trennungen führten zum Ethylfuranosidurono-6,3-lacton 4, dessen Acetylierung 5 ergab. Das ¹H-NMR-Spektrum von 5 (s. Tab. 1) zeigte zwei Acetat-, eine tertiäre Methyl- und die O-Ethylgruppe an, sowie vier je einem Proton entsprechende Singulets. Das IR-Spektrum von 5 ($\nu_{CO}=1810$ und 1750 cm^{-1}) belegte den γ -Lactonring ⁶⁾, die in Schema (1) angegebene Fragmentierung im Massenspektrometer die Furanosestruktur ⁷⁾. Das zum Vergleich hergestellte Glucuronsäurederivat 7 besitzt das gleiche Zerfallsverhalten, die a und b entsprechenden Peaks traten bei m/e 171 (9%) und m/e 129 (78%) auf.

Die Reduktion von 4 mit NaBD₄ ergab 9. Im ¹H-NMR-Spektrum von 9 entsprach 5-H ein Singulett, was nur mit der 4-Stellung der CH₃-Gruppe vereinbar ist.

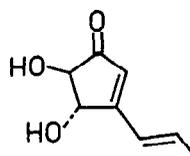
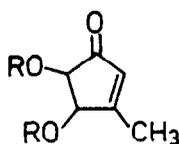
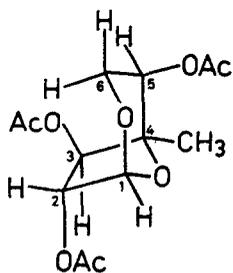
Die Zuordnung der ¹H-NMR-Signale von 1-H, 2-H, 3-H und 5-H gelang bei 5 nach Zusatz von [D₂₇]Eu(fod)₃. Die großen induzierten paramagnetischen Verschiebungen der Acetylsignale lassen erkennen, daß das Verschiebungsreagenz bevorzugt an den Estergruppen komplexiert. Die Signale bei 5.42 und 5.19 ppm werden ebenfalls stark zu tiefem Feld verschoben, sie sollten deshalb 2-H und 5-H entsprechen; das Signal bei 5.14 ppm ist dann 1-H zuzuordnen. Das zum Vergleich aufgenommene Spektrum von 7 beweist diese Interpretation (s.Tab.1).

1-H, 2-H und 3-H liefern bei 5 Singulets, sie müssen daher trans-ständig sein ⁸⁾. Es ist anzunehmen, daß die beiden Fünfringe in 4 und 5 cis-verknüpft sind; daraus folgt, daß die



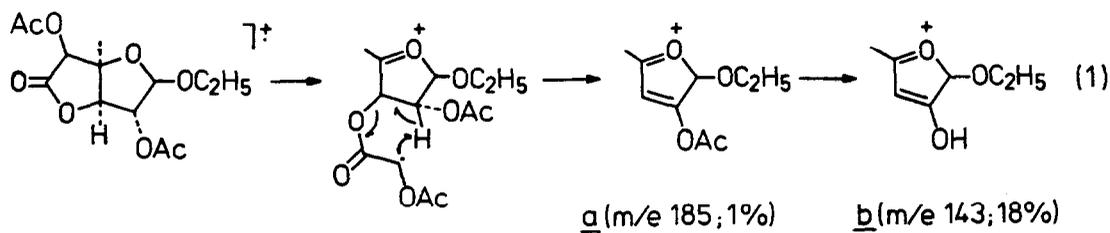
	R'	R''
<u>4</u>	H	CH ₃
<u>5</u>	Ac	CH ₃
<u>6</u>	H	H
<u>7</u>	Ac	H

	R
<u>8</u>	H
<u>9</u>	D



	R
<u>11</u>	H
<u>12</u>	Ac

13



Moenuronsäure gluco- oder ido-Konfiguration besitzt. Zur Unterscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten wurde 4 mit NaBH_4 zu 8 reduziert, aus dem durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure/Wasser und anschließende Acetylierung die acetylierte 1,6-Anhydrofuranose 10 entstand. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 10 ($[\text{D}_6]$ Benzol) ergaben die Protonen an C-5 und an C-6 ein ABX-Spektrum, dessen Analyse ($J_{5,6'}=2.8$ Hz, $J_{5,6''}=1.2$ Hz, $J_{6',6''}=-13.6$ Hz) nur mit axialer Stellung der Acetatgruppe an C-5 vereinbar ist ⁹⁾. Moenuronsäure leitet sich also von der Glucose ab.

Zur Bestimmung der Absolutkonfiguration wurde der CD des Lactonchromophors in 4 ($\lambda_{\text{max}}=225$ nm, $\Delta\epsilon=+2.42$) und in 6 ($\lambda_{\text{max}}=222$ nm, $\Delta\epsilon=+2.85$) verglichen. Die Methylgruppe ist bei 4 von beiden Ringebenen weggerichtet. Man kann deshalb annehmen, daß der Lactonring in 4 und 6 im wesentlichen die gleiche - möglicherweise das Vorzeichen des CD bestimmende ¹¹⁾ - Konformation besitzt ¹²⁾. Die gute Übereinstimmung der CD-Daten belegt, daß das Ethylfuranosidurono-6,3-lacton der Moenuronsäure die in 4 angegebene Absolutkonfiguration besitzt, die Moenuronsäure im Moenomycin A also zur D-Reihe gehört.

Im intakten Moenomycin-A-Molekül liegt die Carboxylgruppe der Moenuronsäure vermutlich frei vor. Moenomycin A hat vier durch Titration nachgewiesene Säurefunktionen ¹⁴⁾. Die stärkste ($\text{pK}_\text{S} < 2$) ist der Phosphorsäurediester-Gruppierung zuzuschreiben ¹⁾. Von den drei anderen Säurefunktionen mit pK_S -Werten um 4 entspricht eine der Glycerinsäure (vgl. Bruchstück 2) und eine dem enolisierten 2-Aminocyclopentan-1,3-dion-Teil ¹⁵⁾ (vgl. Bruchstück 1). Die bisher unbekannte vierte Säurefunktion könnte die der Moenuronsäure sein.

4 ist sehr säurelabil. Bei milder Säureeinwirkung geht es unter CO_2 - und H_2O -Verlust in das schon lange bekannte 11 ¹⁴⁾ über. Dabei muß eine Bindung zwischen C-1 und C-5 geknüpft werden. Frühere Untersuchungen haben ergeben, daß die beiden OH-Gruppen in 11 transständig sind ¹⁶⁾, Informationen über die Absolutkonfiguration lagen bisher nicht vor. Wir fanden, daß die Absolutkonfiguration derartiger Diole mit Nakanishis CD-Methode ¹⁷⁾ bestimmt werden kann: Die Lösung von Terrein (13) und $\text{Pr}(\text{dpm})_3$ (Molverhältnis 1:1, CHCl_3) zeigte zwei induzierte CD-Extrema bei 311 nm ($\Delta\epsilon=+13.6$) und 281 nm ($\Delta\epsilon=-15.3$). Das längerwellige Extremum ist positiv, der daraus abzuleitende ¹⁷⁾ Torsionswinkel O-C(4)-C(5)-O entspricht der von Barton und Miller ¹⁸⁾ bewiesenen Absolutkonfiguration des Terrein. - 11 entsteht jedoch beim Säureabbau von 4 nicht in optisch aktiver Form, sondern als Racemat; das ergab sich bei Aufnahme von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Diacetates 12 unter Zusatz des optisch aktiven Verschiebungsreagens $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ ¹⁹⁾.

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 5 und 7 in CDCl_3 (δ -Werte).

<u>5</u>			<u>7</u>
		$\Delta\delta^*$	
1-H	5.14 (s)	+3.4	5.10 (s)
2-H	5.42	+6.8	5.23 (s)
3-H	4.60 (s)	+3.1	4.99 (d, $J_{3,4} = 4.5$ Hz)
4-H	—	—	5.20 (dd, $J_{4,5} = 7.0$ Hz, $J_{3,4} = 4.5$ Hz)
5-H	5.19 (s)	+6.0	5.13 (d, $J_{4,5} = 7.0$ Hz)
4- CH_3	1.63	+2.2	—
OAc	2.25, 2.13	+4.0, +3.5	2.20, 2.09
O-Et	3.70 (m), 1.19 (t)	+2.5	3.61 (m), 1.16 (t)

* nach Zusatz von 1 Äquivalent $\text{Eu}(\text{fod})_3$

Herrn Prof. Derek H.R. Barton danken wir für großzügig zur Verfügung gestelltes Terrain, Herrn Prof. Dr. G. Snatzke für wertvolle Diskussionen, Frau Dr. F. Snatzke für die CD-Messungen, Herrn Dr. D. Müller für die Massenspektren, dem Fond der Chemischen Industrie und der Hoechst AG für die finanzielle Förderung dieser Untersuchungen.

Literatur und Anmerkungen

- 1) Zusammenfassung: G. Huber in F.E. Hahn (Herausg.), *Antibiotics*, Vol. V, Springer Verlag, im Druck
- 2) P. Welzel, H. Buhlke, P. Michalke, J. Simons, L. Winterfeld, R. Tschesche, H.-W. Fehlhaber und G. Huber, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 227
- 3) P. Welzel, F.-J. Witteler und D. Müller, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1665
- 4) G. Huber, *Liebigs Ann. Chem.* **707**, 170 (1967)
- 5) M.G. Brazhnikova und M.K. Kudinova, *Nature* **200**, 737 (1972)
- 6) vgl. Y. Nitta, J. Ide, A. Momose und M. Kawada, *J. Pharm. Soc. (Japan)* **82**, 790 (1962)
- 7) vgl. auch V. Kováčik und S. Bauer, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **34**, 326 (1969)
- 8) J.D. Stevens und H.G. Fletcher, *J. Org. Chem.* **33**, 1799 (1968)
- 9) Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 10 entspricht bestens denen bekannter 2,3,5-Tri-O-acetyl-1,6-anhydrofuranosen analoger Struktur ¹⁰).
- 10) K. Heyns, W.-D. Soldat und P. Köll, *Chem. Ber.* **104**, 2063 (1971); K. Heyns und P. Köll, *Chem. Ber.* **105**, 2228 (1971); Ph. L. Durette, P. Köll, H. Meyborg und H. Paulsen, *Chem. Ber.* **106**, 2333 (1973)
- 11) Vorstellungen zum Zusammenhang zwischen CD und absoluter Konfiguration (Konformation) bei derartigen Lactonen formulierten T. Okuda, S. Harigaya und A. Kiyomoto, *Chem. Pharm. Bull.* **12**, 504 (1964) und A.F. Beecham, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2355
- 12) Im Kristall liegt bei β -D-Glucofuranuron-3,5-lacton der Lactonring in einer E_5 -Konformation vor ¹³).
- 13) S.H. Kim, G.A. Jeffrey, R.D. Rosenstein und P.W.R. Corfield, *Acta Crystallogr.* **22**, 733 (1967)
- 14) D. Lenoir, R. Tschesche, W. Wucherpfennig, G. Huber und H.L. Weidenmüller, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1969**, 144
- 15) R. Tschesche, J. Blumbach und P. Welzel, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 407
- 16) W. Wucherpfennig, Dissertation Universität Bonn, 1969
- 17) J. Dillon und K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5417 (1975)
- 18) D.H.R. Barton und E. Miller, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1028
- 19) G.M. Whiteside und D.W. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6979 (1970)