

138. Komplexe von Nonactin und Monactin mit Natrium-, Kalium- und Ammonium-Ionen

von Lavinia A.R. Pioda, H.A. Wachter, R.E. Dohner und W. Simon

(13. V. 67)

Arbeiten über das ionenspezifische Verhalten von Membranen in Gegenwart gewisser Antibiotika [1] [2] legten die Vermutung nahe, dass derartige Antibiotika als solche Ionenspezifität aufweisen [3]. In der Folge konnte denn auch mit Hilfe von EMK-Messungen an Membranen, bestehend aus Makrotetroliden [4] auf inerten Trägern wie Glasfritten, eine Kationenspezifität beobachtet werden [3], wie sie in metabolischen Untersuchungen festzustellen war [1]. Wie bereits früher festgehalten wurde [3], beruht die in elektrochemischen Zellen beobachtete Kationenspezifität auf einer unterschiedlichen Komplexbildung von Alkali-Kationen mit den Makrotetroliden. Zu ähnlichen Ergebnissen führten inzwischen Messungen an Lipidmembranen [5]. Da bei diesen Messungen keine Abhängigkeit der Ionenspezifität verschiedener Verbindungen von dem Typus des untersuchten Lipides festgestellt wurde [5], ist in Übereinstimmung mit den erwähnten Daten [3] vermutet worden, dass die Ionenspezifität eine Eigenschaft dieser Verbindungen allein darstellt [5].

Die in der Tabelle wiedergegebenen Komplexbildungskonstanten zeigen einerseits, dass sowohl Nonactin als auch Monactin bevorzugt Kalium komplexieren (vgl. Kolonne 4 von der Tabelle), wie dies auf Grund der EMK-Messungen an einem Makrotetrolidgemisch zu erwarten war [3]. Andererseits zeigt Monactin gegenüber Nonactin eine grössere Tendenz zur Komplexbildung sowohl mit Kalium- wie auch mit Natrium-Ionen. Diese Tatsache ist in Übereinstimmung mit der eindeutig geringeren Wirksamkeit von Nonactin gegenüber Natrium-Ionen in metabolischen Studien an Lebermitochondrien [6].

Komplexbildungskonstanten K in Methanol (30° C)

Ligand	K in $\text{kg} \cdot \text{Mol}^{-1}$ für die Kationen		$K_{\text{K}^+}/K_{\text{Na}^+}$
	Na^+	K^+	
Nonactin	$(1,3 \pm 0,2) \cdot 10^2$	$(5,0 \pm 0,7) \cdot 10^3$	38 ± 5
Monactin	$(1,1 \pm 0,1) \cdot 10^3$	$(2,5 \pm 1,0) \cdot 10^6$	230 ± 70

Die Messungen erfolgten bei einer Konzentration von $2,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ sowohl an den Makrotetroliden als auch an den Rhodaniden der entsprechenden Kationen. Vergleichbare Konstanten ergeben Messungen an Alkalihalogeniden. Die angegebenen Fehlergrenzen sind die Standardabweichungen.

Auf Grund dieser Ergebnisse ist eine Überprüfung des kationenspezifischen Verhaltens gewisser Antibiotika sowie anderer Verbindungen in Membransystemen im Sinne einer direkten Komplexbildung derartiger Species mit den entsprechenden Kationen angezeigt. Nach neueren Arbeiten wird hingegen kinetischen Faktoren eine besondere Bedeutung zugemessen [5].

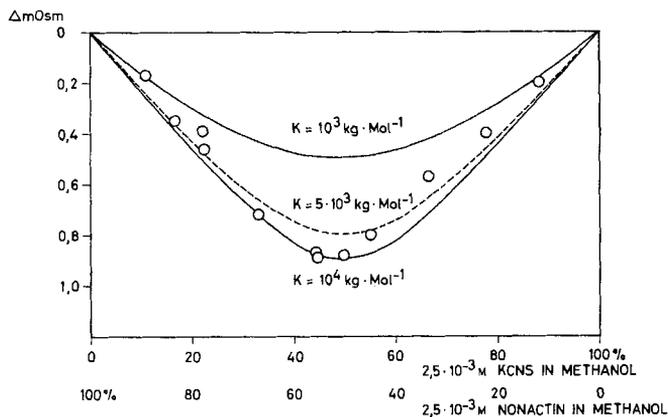


Fig. 1. Komplexbildung zwischen Nonactin und Kaliumrhodanid in Methanol (30°C)

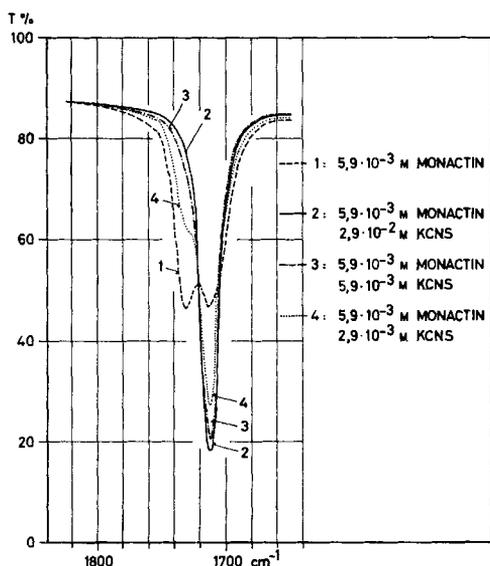


Fig. 2. Infrarotspektren von Monactin in Methanol bei verschiedenen Zugaben an Kaliumrhodanid

In Fig. 1 ist die Osmolalitätsänderung Δ in Milliosmolen (mOsm) als Funktion der Gewichtsprocente methanolischer Kaliumrhodanidlösung wiedergegeben, die nach dem Vermischen mit einer äquimolalen Lösung an Nonactin mittels Dampfdruckosmometrie [7] beobachtet wird. Aus dieser Darstellung geht hervor, dass Nonactin mit Kalium-Ionen in methanolischer Lösung einen 1:1-Komplex bildet [8]. Die eingezeichneten Kurven entsprechen verschiedenen Komplexbildungskonstanten und geben einen Anhaltspunkt über die Zuverlässigkeit der Daten, die aus messtechnischen Gründen bei kleinen Osmolalitätsänderungen gering ist. Diese Komplexbildung lässt sich auch infrarot-spektroskopisch überprüfen (Fig. 2). Monactin zeigt in Methanol Banden bei 1713 und 1732 cm^{-1} . Bei Zugabe von Kaliumrhodanid steigt die Intensität der Bande bei 1713 cm^{-1} auf Kosten derjenigen bei 1732 cm^{-1} . Diese Frequenzänderung ist nicht unbedingt auf die direkte Komplexbildung des Carbonylsauerstoffs

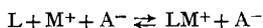
zurückzuführen, sondern könnte auch auf Konformationsänderungen im Ringsystem der Makrotetrolide beruhen.

Entsprechend dem Verhalten in Methanol lassen sich in Essigester kristalline 1:1-Komplexe von Kalium-, Natrium- und auch von Ammonium-rhodanid sowohl mit Monactin als auch mit Nonactin isolieren. Diese Komplexe sind aus organischen Lösungsmitteln wie Essigester und Petroläther/Aceton umkristallisierbar. Umkristallisationsversuche an diesen Komplexen in Wasser führten zu den unveränderten Makrotetroliden. Über die detaillierte Struktur dieser 1:1-Komplexe soll nach Abschluss der eingeleiteten RÖNTGEN-Strukturanalyse berichtet werden.

Die vorliegende Arbeit ist durch den SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt 4312) unterstützt worden. – Den Herren PD Dr. W. KELLER-SCHIERLEIN und Dr. H. GERLACH danken wir für die Überlassung der Makrotetrolide.

Experimentelles. – Die *IR.-Absorptionsspektren* wurden mit einem PERKIN-ELMER Spektrophotometer Modell 125 aufgenommen. Zur Ermittlung der Daten von Fig. 2 fand eine Calciumfluoridzelle mit einer Schichtdicke von 0,5 mm Verwendung.

Die *Komplexbildungskonstanten* wurden entsprechend dem Gleichgewicht



(L: Makrotetrolid, M⁺: Kation, A⁻: Rhodanid-Anion)

unter der Annahme berechnet, dass der Aktivitätskoeffizient der Makrotetrolide $f_L = 1$ ist. Die Aktivitätskoeffizienten von M⁺, A⁻ und LM⁺ entsprechen den mittleren Aktivitätskoeffizienten des Salzes MA. Die Messung der Osmolalitäten erfolgte mit Hilfe der Dampfdruckosmometrie [7]. Ein eingehenderes Studium der Zuverlässigkeit der vaporometrischen Ermittlung von Komplexbildungskonstanten ist im Gange.

Nonactin-Kalium-Rhodanid: Zu einer lauwarmen Lösung von 120,5 mg Nonactin in 10 ml Essigester wurde unter Rühren eine lauwarme Lösung von 16,3 mg Kaliumrhodanid getropft. Nach 20-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde der langsam auskristallisierte Niederschlag abfiltriert und aus Essigester/Aceton umkristallisiert. Man erhielt 83,2 mg Produkt (61% d. Th.). Smp. 244–246°. IR. (CHCl₃): $\tilde{\nu}_{CO}$: 1710 cm⁻¹, $\tilde{\nu}_{CNS}$: 2055 cm⁻¹ (Nonactin: $\tilde{\nu}_{CO}$: 1720 cm⁻¹).

C ₄₁ H ₆₄ O ₁₂ NSK	Ber. C 59,06	H 7,68	N 1,68	K 4,67%
	Gef. C 59,00	H 7,91	N 1,70	K 4,53%

Folgende Verbindungen wurden in analoger Reaktion erhalten:

Nonactin-Ammonium-Rhodanid: Smp. 198–202°. IR. (CHCl₃): $\tilde{\nu}_{CO}$: 1719 cm⁻¹, ν_{CNS} : 2055 cm⁻¹.

C ₄₁ H ₆₈ O ₁₂ N ₂ S	Ber. C 60,59	H 8,37	N 3,44%	Gef. C 60,40	H 8,39	N 3,29%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Monactin-Kalium-Rhodanid: Smp. 240–242°. IR. (CHCl₃): ν_{CO} : 1710 cm⁻¹, $\tilde{\nu}_{CNS}$: 2055 cm⁻¹ (Monactin: $\tilde{\nu}_{CO}$: 1722 cm⁻¹).

C ₄₂ H ₆₆ O ₁₂ NSK	Ber. C 59,48	H 7,79	N 1,65	K 4,60%
	Gef. C 59,18	H 7,62	N 1,68	K 4,94%

Monactin-Ammonium-Rhodanid: Smp. 200–205°. IR. (CHCl₃): $\tilde{\nu}_{CO}$: 1719 cm⁻¹, $\tilde{\nu}_{CNS}$: 2055 cm⁻¹.

C ₄₂ H ₇₀ O ₁₂ N ₂ S	Ber. C 60,99	H 8,47	N 3,38%	Gef. C 61,05	H 8,64	N 3,48%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. MANSER) ausgeführt.

SUMMARY

1:1-Complexes between nonactin and monactin, and sodium, potassium, and ammonium thiocyanate are described.

Organisch-Chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. N. GRAVEN, H. A. LARDY, D. JOHNSON & A. RUTTER, *Biochemistry* 5, 1729 (1966); S. N. GRAVEN, H. A. LARDY & A. RUTTER, *ibid.* 5, 1735 (1966).
 [2] M. M. SHEMYAKIN, *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, S. 962 (1965).
 [3] Z. ŠTEFANAC & W. SIMON, *Chimia* 20, 436 (1966) (Vorgetragen am 1. Okt. 1966 an der Sommer-versammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft in Solothurn); *Microchem. J.* 12, 125 (1967).
 [4] H. GERLACH & V. PRELOG, *Liebigs Ann. Chem.* 669, 121 (1963); J. BECK, H. GERLACH, V. PRELOG & W. VOSER, *Helv.* 45, 621 (1962); J. DOMINGUEZ, J. D. DUNITZ, H. GERLACH & V. PRELOG, *Helv.* 45, 129 (1962).
 [5] P. MUELLER & D. O. RUDIN, *Biochem. biophysica Res. Commun.* 26, 398 (1967).
 [6] S. N. GRAVEN, H. A. LARDY & S. ESTRADA-O, *Biochemistry* 6, 365 (1967).
 [7] W. SIMON, J. T. CLERC & R. E. DOHNER, *Microchem. J.* 10, 495 (1966); H. A. WACHTER, R. E. DOHNER & W. SIMON, *Helv.* (in Vorbereitung).
 [8] F. WOLDBYE, *Acta chem. scand.* 9, 299 (1955); A. E. HARVEY JR. & D. L. MANNING, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 4488 (1950).

139. Über die Chemie des Vitamins E

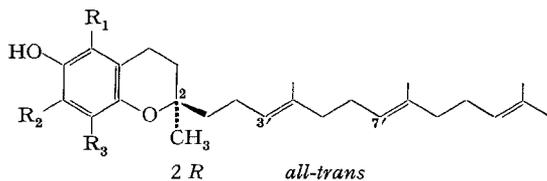
8. Mitteilung [1]

Die Stereochemie von natürlichem γ -Tocotrienol (Plastochromanol-3),
Plastochromanol-8 und Plastochromenol-8¹⁾

von H. Mayer, J. Metzger und O. Isler

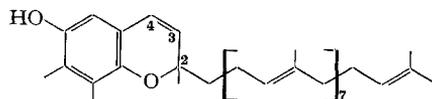
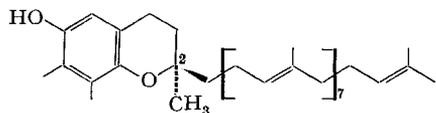
(13. V. 67)

Einleitung. Die den Tocopherolen analogen Tocotrienole (α -, β -, γ - und δ -Tocotrienol = α -, β -, γ - und δ -T-3)²⁾ mit dreifach ungesättigter isoprenoider Seitenkette leiten sich formal vom Tocotrienol²⁾ ab und unterscheiden sich voneinander lediglich



$R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$
 $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$
 $R_1 = \text{H}$; $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$
 $R_1 = R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{CH}_3$
 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$

α -Tocotrienol
 β -Tocotrienol
 γ -Tocotrienol (Plastochromanol-3)
 δ -Tocotrienol
 Tocotrienol



¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am 4. Internationalen IUPAC-Symposium in Stockholm (26. 6.–2. 7. 1966) (vgl. [2]).

²⁾ Zur Nomenklatur vgl. [3], [4], [5].