

REFERENCES

- [1] *Clover*, Philippine J. Sci. 2, A 1 (1907); Schimmel Ber. 1907, II, 21.
 [2] *V. Sykora, V. Herout & F. Šorm*, Collect. Czech. Commun. 20, 220 (1955).
 [3] *W. Wicki, J. Kalvoda & O. Jeger*, Croat. Chem. Acta 29, 263 (1957).
 [4] *E. J. Corey & E. A. Broger*, Tetrahedron Letters 1969, 1779.
 [5] *A. F. Thomas*, Helv. 55, 2429 (1972).
 [6] *A. J. Birch, J. Grimshaw, A. R. Penfold, N. Sheppard & R. N. Speake*, J. chem. Soc. 1961, 2286; *M. D. Sutherland*, Aust. J. Chem. 17, 75 (1964).
 [7] *K. Kato & Y. Hirata*, Tetrahedron Letters 1971, 3513.
 [8] *R. V. H. Jones & M. D. Sutherland*, Chem. Commun. 1968, 1229; *ibid.* Aust. J. Chem. 21, 2255 (1968); *R. Grandi, A. Marchesini, U. M. Pagnoni & R. Trave*, Tetrahedron Letters 1973, 1765.
 [9] *I. Horibe, K. Tori & K. Takeda*, Tetrahedron Letters 1973, 735; *P. S. Wharton, Y.-C. Poon & H. C. Kluender*, J. org. Chemistry 38, 735 (1973).
 [10] *I. Ognjanov, V. Herout, M. Horák & F. Šorm*, Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 2371 (1959).
 [11] *C. Ganter & B. Keller-Wojtkiewicz*, Helv. 54, 183 (1971).
 [12] *J. A. Marshall & R. D. Carroll*, J. org. Chemistry 30, 2748 (1965); *G. Ohloff, F. Näf, R. Decorzant, W. Thommen & E. Sundt*, Helv. 56, 1414 (1973).
 [13] *R. E. Rondeau & R. E. Sievers*, J. Amer. chem. Soc. 93, 1522 (1971).

240. Ansamycine, eine neuartige Klasse von mikrobiellen Stoffwechselprodukten¹⁾

von **Vladimir Prelog** und **Wolfgang Oppolzer**

Laboratorium für organische Chemie, Eidg. Technische Hochschule, Zürich

(7. VIII. 73)

Summary. Isolation, structure elucidation, and biological properties of a novel class of microbial metabolites, ansamycins, are reviewed as background for the following papers. Structural similarities and differences of ansamycins (rifamycins, tolypomycin, streptovaricins, and geldanamycin) relevant to the common steps in their biogenesis are discussed.

Ende der fünfziger Jahre haben *Sensi et al.* [4] einen Komplex von Stoffwechselprodukten des *Streptomyces mediterranei* n. sp.²⁾ beschrieben, die sie Rifomycine nannten. Um Verwechslungen mit anderen ähnlich benannten Antibiotica³⁾ zu erschweren, wurden die Rifomycine in Rifamycine umbenannt [7].

Neben den ursprünglich isolierten Rifamycinen A bis E wurden später die Rifamycine L [8] und Y [3] isoliert und charakterisiert. Die zuerst nur auf chemischem Wege erhaltenen Umwandlungsprodukte des Rifamycins B – die Rifamycine O, S und SV – konnten später aus Kulturen von Mutanten des *Streptomyces mediterranei* [9] und von anderen *Streptomyces* bzw. *Nocardia*-Stämmen [10] [11] isoliert werden; diese Verbindungen sind also nicht nur Artefakte, sie sind auch genuine Stoffwechselprodukte. Die als Nancimycine beschriebenen Antibiotica sind offenbar mit Rifamycinen identisch [11].

¹⁾ 4. Mitt. über Rifamycine, 1.–3. Mitt. [1] [2] [3].

²⁾ Über die Zuteilung dieses Mikroorganismus zum Genus *Nocardia* vgl. [5].

³⁾ Es handelte sich insbesondere um Rufomycin [6].

Von *Siminoff et al.* [12] wurde aus den Kulturen von *Streptomyces spectabilis* ein zweites Gemisch von mikrobiellen Stoffwechselprodukten isoliert, welche den Namen Streptovaricine erhielten. Die unter den Namen Antibioticum B 44 P und Austmycin beschriebenen Verbindungen liessen sich ebenfalls als Streptovaricine identifizieren (vgl. [13]).

Vor einigen Jahren wurde dann von *Kishi et al.* [14] das von *Shibata et al.* [15] aus *Streptomyces tolypophorus* erhaltene Tolypomycin Y beschrieben.

Schliesslich haben *De Boer et al.* [16] aus Kulturen von *Streptomyces hygroscopicus* var. *Geldanus* das Geldanamycin isoliert.

In der Zwischenzeit konnten sowohl durch chemische und spektroskopische Untersuchungen als auch Röntgen-analytisch die Strukturen dieser Antibiotica bzw. der Hauptbestandteile der Antibiotica-Gemische eindeutig festgestellt werden. Sie

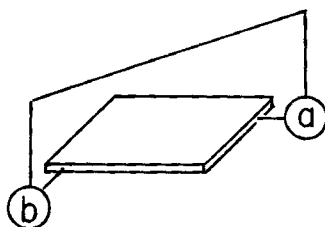


Fig. Schematische Darstellung der Ansamycine

besitzen ein gemeinsames strukturelles Merkmal; sie sind *ansa*-Verbindungen⁴⁾, die aus einem flachen «aromatischen» Teil und einer aliphatischen Brücke bestehen (vgl. Fig.). Wir haben deshalb für diese neuartige Klasse von mikrobiellen Stoffwechselprodukten den Namen Ansamycine vorgeschlagen. Vor kurzem ist darüber ein Übersichtsreferat von *K. L. Rinehart, Jr.* [13] mit ausführlicher Bibliographie erschienen, auf welches wir verweisen.

Es ist noch besonders erwähnenswert, dass neuerdings *Kupchan et al.* und *Wani et al.* aus *Maytenus*- bzw. *Colubrina*-Arten, also aus höheren Pflanzen, *ansa*-Verbindungen Maytansin [18], Maytanprin [19] und Maytanbutin [19] sowie Colubrinol und Colubrinolacetat [20] isoliert haben, welche gemeinsame strukturelle Merkmale mit Geldanamycin aufweisen. Obwohl die aliphatische Brücke in diesen Verbindungen und in Ansamycinen auf eine biogenetische Verwandtschaft mit Makroliden hinweisen, ist für sie der neuerdings vorgeschlagene gemeinsame Name «*ansa*-Makrolide» nicht empfehlenswert, da er den falschen Eindruck erweckt, es handle sich um vielgliedrige Lactone.

Die Struktur der Rifamycine. – Die ersten Ansamycine, deren Struktur zuerst auf chemischem Wege unter Anwendung von spektroskopischen Methoden aufgeklärt wurde, waren die Rifamycine B, O, S und SV [1] [2]. Diese vor etwa 10 Jahren abgeschlossenen Arbeiten wurden bisher nur in Vorträgen und vorläufigen Mitteilungen beschrieben. Weil das chemische Verhalten der Rifamycine sowohl für medizinisch und biologisch orientierte Abwandlungen, als auch für die Untersuchungen

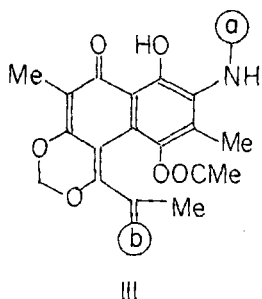
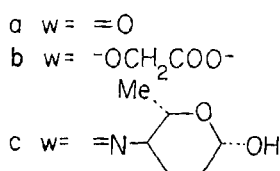
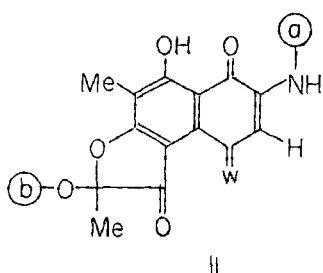
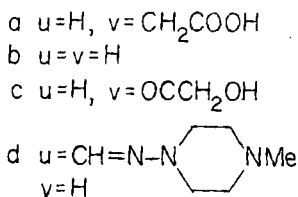
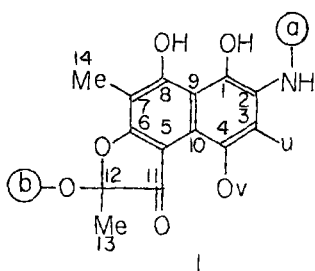
⁴⁾ Dieser Name wurde von *Lüttringhaus & Gralheer* [17] eingeführt.

über ihre Biogenese wichtig ist, soll darüber in der nachfolgenden Mitteilung eingehender berichtet werden.

Die auf chemischem Wege bestimmten Strukturen der Rifamycine B, O, S und SV wurden von *Brufani et al.* [21] durch Röntgen-Analyse des *p*-Jodanilids des Rifamycins B voll bestätigt.

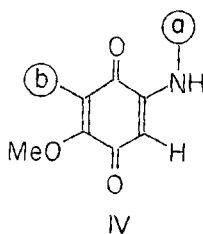
In dieser Mitteilung sind in den Formelübersichten A und B die Konstitution und die Konfiguration der Rifamycine und anderer Ansamycine durch Formeln dargestellt, welche erlauben, die Ähnlichkeit und die Verschiedenheit der aromatischen Teile einerseits und der aliphatischen Brücken andererseits leicht zu erkennen.

Die Rifamycine B, O, S, SV und L besitzen die gleiche aliphatische Brücke (V), unterscheiden sich jedoch in dem aromatischen Teil. Die Rifamycine B, SV und L sind Naphthohydrochinon-Derivate (I), O und S dagegen Naphthochinon-Derivate (II). Die Rifamycine B, O und L tragen am C(4) einen Glykolsäure-Rest, der in B



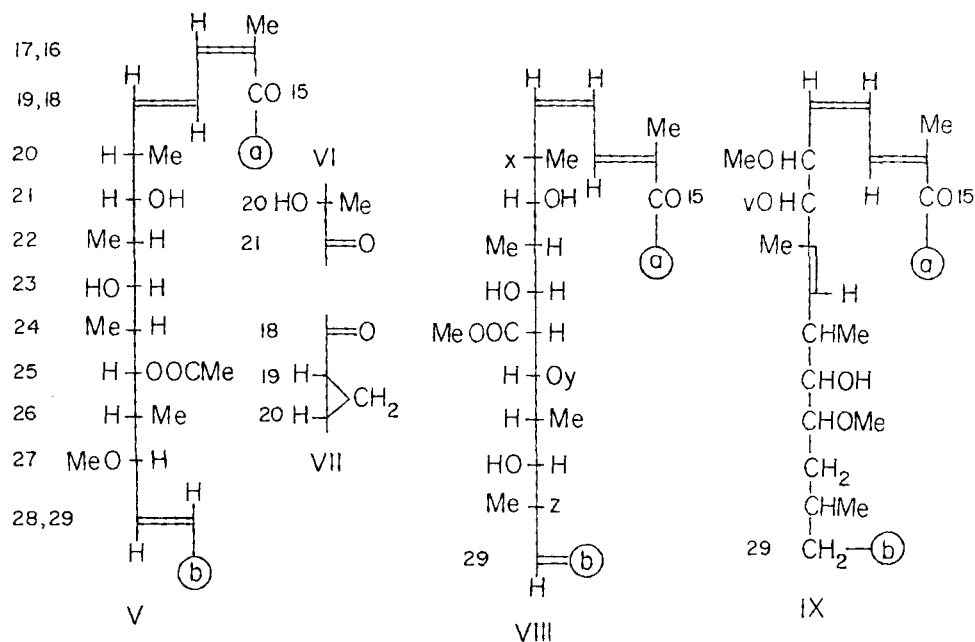
«Aromatische» Teile der Ansamycine

- I a Rifamycine B, Y; b Rifamycine SV, YSV; c Rifamycin L; d Rifampicin
 II a Rifamycine S, YS; b Rifamycine O, YO; c Tolypomycin
 III Streptovaricine
 IV Geldanamycin



und L äther- bzw. esterartig gebunden ist und im Rifamycin O einen Dioxolanon-Ring bildet; in den Rifamycinen S und SV fehlt dieser Glykolsäure-Rest.

Die Struktur der Rifamycine Y, YO, YS und YSV wurde teilweise auf chemischem Wege aufgeklärt [3] und durch Röntgen-analytische Untersuchungen [22] endgültig festgelegt. Aus diesen Untersuchungen folgt, dass sich diese Rifamycine von ihren Analogen B, O, S und SV nur in der aliphatischen Brücke VI unterscheiden. Diese weist am C(20) eine zusätzliche tertiäre Hydroxylgruppe auf und das benachbarte C(21) trägt statt eines sekundären Hydroxyls einen Carbonyl-Sauerstoff. Die naheliegende Vermutung, dass es sich um Produkte einer biologischen Oxydation handelt, wurde durch Inkubation des mit ^{14}C markierten Rifamycins B mit Kulturen von *Streptomyces mediterranei*, wobei radioaktives Rifamycin Y entstand, bestätigt [23].



Aliphatische Brücken der Ansamycine

V Rifamycine B, O, S, SV, L

VI Rifamycine Y, YO, YS, YSV

VII Tolypomycin

VIII Streptovaricine

A: $x=z=\text{OH}$, $y=\text{OCMe}$; B: $x=\text{H}$, $y=\text{OCMe}$, $z=\text{OH}$; C: $x=y=\text{H}$, $z=\text{OH}$; D: $x=y=z=\text{H}$;
G: $x=z=\text{OH}$, $y=\text{H}$; E: 21-Dehydro-C; F: Lacton zwischen C(21) und C(24) statt Methyl ester

IX Geldanamycin, $v=\text{H}_2\text{NCO}$

Struktur des Tolypomycins Y. – Aufgrund der chemischen Studien [14], [24] und Röntgen-analytischen Untersuchungen an Tolypomycinon-tri-*m*-brombenzoat [24] folgt, dass das Tolypomycin Y mit den Rifamycinen und besonders mit Rifamycin S eng verwandt ist.

Der Unterschied im aromatischen Teil II beruht darauf, dass der Chinon-Sauerstoff am C(4) durch den Stickstoff eines 4-Amino-2,3,4,6-tetraoxyhexopyranose (= Tolyposamin)-Restes ersetzt ist. In der aliphatischen Brücke VII bilden C(19), C(20) und C(31) einen Cyclopropan-Ring und C(18) ist ein Carbonyl-Kohlenstoff. Bemerkenswert ist die analoge Konfiguration an den insgesamt 8 chiralen Zentren C(21) bis C(27) sowie am C(12).

Struktur der Streptovaricine. – Während die Strukturaufklärung der Rifamycine und des Tolypomycins Y geradlinig verlief, wurden für die Streptovaricine A bis F aufgrund des chemischen Abbaus und der spektroskopischen Untersuchungen zuerst Formeln abgeleitet (vgl. [25]), die einer späteren Prüfung und der Röntgen-Analyse nicht standhielten.

Die endgültigen Ergebnisse der chemischen und spektroskopischen Untersuchungen [13] [26], welche durch eine Röntgen-Analyse des *p*-Bromophenylboronates von Streptovaricin-C-triacetat [27] untermauert sind, zeigen, dass der aromatische Teil III in allen bisher aufgeklärten Streptovaricinen der gleiche ist. Das Kohlenstoff-Gerüst dieses Teiles ähnelt in mancher Hinsicht demjenigen der Rifamycine und des Tolypomycins, man findet aber auch mehrere wesentliche Unterschiede: a) der Ring B des Naphthalin-Gerüsts ist nicht ein Benzol-Ring, sondern gehört einem Chinonmethid-System an, b) am C(3) hängt eine zusätzliche Methylgruppe, c) das Hydroxyl am C(4) ist acetyliert, d) C(6) und C(12) sind mit einer Methylen-dioxy-Brücke verknüpft, e) der aromatische Teil hängt an der Stelle b mit der aliphatischen Brücke über eine Doppelbindung zusammen. Die aliphatischen Brücken VIII in den Streptovaricinen A, B, C, D und G unterscheiden sich untereinander hauptsächlich durch eine verschiedene Zahl von Hydroxyl-Gruppen an C(20) und C(28), sowie dadurch, dass das Hydroxyl am C(25) entweder frei oder acetyliert ist. Im Streptovaricin E trägt C(21) wie in der Rifamycin-Y-Reihe statt eines sekundären Hydroxyls einen Carbonyl-Sauerstoff und im Streptovaricin F liegt am C(24) keine Methoxycarbonyl-Gruppe vor; zwischen dem Carboxyl am C(24) und dem Hydroxyl am C(21) hat sich ein Lacton-Ring gebildet.

Beim Vergleich der aliphatischen Brücke in den Streptovaricinen mit derjenigen der Rifamycine fallen besonders folgende Unterschiede auf: a) die konjugierten Doppelbindungen besitzen eine verschiedene Konfiguration, b) statt des Methyls am C(24) liegt eine Methoxycarbonyl-Gruppe vor, c) am C(27) fehlt die O-Methyl-Gruppe, d) am C(28) findet man ein weiteres Methyl, und e) die Verknüpfung an der Haftstelle b mit dem aromatischen Teil findet, wie schon erwähnt, nicht über einen Sauerstoff statt, wie bei Rifamycinen, sondern über eine C, C-Doppelbindung. Alles in allem handelt es sich um geringfügige Unterschiede, die auf biogenetische Vorgänge hinweisen, welche durch viele Beispiele aus der Naturstoffchemie wohl bekannt sind. Auffallend ist, dass trotz diesen Unterschieden die 8 chiralen Zentren C(20) bis C(27), sowie das *ansa*-System eine analoge Konfiguration besitzen.

Struktur des Geldanamycins. – Die auf chemischem und spektroskopischem Wege [28] abgeleitete Struktur zeigt gegenüber den bisher erwähnten einen wesentlichen Unterschied im aromatischen Teil IV; es handelt sich um ein Benzochinon-Derivat. Die aliphatische Brücke IX besitzt zwischen C(15) und C(25) eine strukturelle Ähnlichkeit mit derjenigen der anderen Ansamycine. Der Carbamoyl-Rest am

C(21) und die Doppelbindung zwischen C(22) und C(23) (statt des Hydroxyls am C(23)) sind bei mikrobiellen Metaboliten nicht ungewöhnlich ebenso wie der Verlust eines C-Methyls (am C(20)). Die Kette von C(26) bis C(29) scheint eher den C(5) bis C(8) des Naphthalin-Gerüsts zu entsprechen als den gleich nummerierten Brückengliedern bei anderen Ansamycinen.

Biologische Wirkung und medizinische Anwendung der Ansamycine und ihrer Umwandlungsprodukte. – Im Gegensatz zu Rifamycin B, das eine sehr geringe antibakterielle Wirksamkeit besitzt, ist das Rifamycin SV ein sehr wirksames Antibioticum, das bald nach seiner Entdeckung in der Humanmedizin insbesondere zur Bekämpfung der Tuberkulose eine wichtige praktische Verwendung fand. Wegen seiner raschen Ausscheidung ist es peroral verabreicht wenig wirksam. Man versuchte diesen praktischen Nachteil schon bevor die Struktur der Rifamycine bekannt war durch chemische Umwandlungen zu beheben [29]. Besonders nach der Strukturklärung wurden in Laboratorien der *Lepetit* in Milano und der *CIBA-GEIGY* in Basel weit über tausend Derivate hergestellt und geprüft (vgl. z.B. [30]). Mehrere davon waren besser wirksam als Rifamycin SV und konnten auch peroral appliziert werden. Von diesen wurde schliesslich wegen seiner günstigen Eigenschaften das am C(3) substituierte Rifampicin (vgl. Id) für klinische Anwendung gewählt. Von allen Derivaten der Ansamycine wird diese Verbindung heute sowohl in der Medizin als auch für biologische Untersuchungen am meisten verwendet. Über Metabolismus, Pharmakologie und medizinische Anwendung der Rifamycine und ihrer Derivate liegen so zahlreiche Veröffentlichungen vor, dass auf sie nur verwiesen werden kann.

Neben der praktischen Bedeutung haben die Ansamycine ein besonderes Interesse bei Biologen wegen ihres Wirkungsmechanismus erweckt. Wegen der sehr umfangreichen Literatur auf diesem Gebiete seien hier nur einige Übersichtsreferate [31] erwähnt. Kurz zusammenfassend kann gesagt werden, dass gewisse Rifamycine, Streptovaricine und das Tolypomycin Y eine spezifische chemotherapeutische Wirkung ausüben, indem sie bei Prokarioten den Initialschritt der RNS-Synthese durch die DNS-abhängigen Polymerasen hemmen. Sie bilden mit diesen Polymerasen stabile Komplexe. Bei der Polymerase aus *B. coli* ist es gelungen festzustellen, dass die Komplex-Bildung mit der β -Komponente des $(\alpha\beta\beta')$ -Enzym-Komplexes stattfindet. Der Ansamycin-Polymerase-Komplex ist offenbar nicht fähig, den Initialschritt der RNS-Biosynthese auszulösen, wodurch der Mikroorganismus im Gegensatz zu Säugtieren in einer seiner wichtigsten Lebensfunktionen gehemmt wird. Dieser Effekt scheint mit der *ansa*-Struktur zusammenzuhängen, denn er wurde bisher bei keinem Ansamycin-Derivat ohne dieses Strukturmerkmal gefunden. Besonders bemerkenswert ist es, dass die Polymerasen bei resistenten Stämmen keine stabilen Komplexe mit Ansamycinen bilden.

Neben dieser spezifischen Wirksamkeit besitzen Ansamycine, allerdings nur in viel höheren Konzentrationen, eine Anzahl weiterer bemerkenswerter Wirkungen. Von diesen hat die Wirksamkeit gegenüber Viren und besonders gegen tumor erzeugende RNS-Viren in der letzten Zeit eine beträchtliche Beachtung gefunden. Gewisse Ansamycine können nicht nur die von DNS-abhängigen Polymerasen katalysierte Transkription der genetischen Information hemmen, sondern sie hemmen auch die reverse Transkription von RNS auf DNS [32].

Biogenese der Ansamycine. – Die gemeinsamen Strukturmerkmale und insbesondere die analoge Konfiguration der Ansamycine weisen auf eine biogenetische Verwandtschaft hin. Der Vergleich der Struktur und der Konfiguration der aliphatischen Brücke in Ansamycinen mit denjenigen der Makrolide führte zur Vermutung, dass die beiden Naturstoff-Klassen auf ähnliche Weise entstehen.

Über die Biogenese der Makrolide, zu welchen einige in der Medizin verwendeten Antibiotica wie Erythromycin und Oleandomycin gehören, gibt es eine Reihe von experimentellen Arbeiten, welche die von *Woodward* aufgestellte Hypothese [33] stützen, nach der die aliphatische Kette bei diesen Verbindungen aus Propionsäure und Essigsäure bzw. ihren biologischen Äquivalenten (z. B. Methylmalonsäure und Malonsäure) auf ähnliche Weise aufgebaut werden, wie die Fettsäuren aus Essigsäure oder ihren biologischen Äquivalenten (vgl. [34]).

Durch Versuche mit Propionsäure und Essigsäure, die mit ^3H , ^{13}C und ^{14}C markiert waren [35], konnte gezeigt werden, dass dies bei Rifamycin S tatsächlich der Fall ist. Die Herkunft von 29 der insgesamt 37 Kohlenstoffatome aus Propionsäure bzw. Essigsäure konnte eindeutig festgelegt werden. Einzig das Methyl der Methoxy-Gruppe stammt von Methionin. Es wurden also keine Anhaltspunkte dafür gefunden, dass der von *Birch* vorgeschlagene biogenetische Weg [36] – die Methylierung der Polyketid-Kette – eingeschlagen wird.

Keine eindeutigen Ergebnisse liegen dagegen über die Herkunft der Kohlenstoffatome des aromatischen Kerns A (C(1) bis C(4), C(9), C(10)) sowie des Kohlenstoffatoms C(8) vor; diejenige des Glykolsäure-Restes in den Rifamycinen B, O, Y, YO und L konnte ebenfalls noch nicht eindeutig festgestellt werden. Die markierte Glykolsäure selbst und mehrere andere bifunktionelle Derivate des Äthans werden von Kulturen des *Streptomyces mediterranei* nicht eingebaut. Dagegen findet man die Radioaktivität der markierten Zucker z. B. $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Glucose und $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Ribose in der Glykolsäure wieder [8] [37].

Die Aminozucker-Komponente des Tolyposamins Y, das Tolyposamin, weist ebenfalls auf die Verwandtschaft der Ansamycine mit den Makroliden hin, welche in der Regel Zucker und besonders Amino-desoxy-zucker als Bausteine enthalten. Es ist zu erwarten, dass auch die Biogenese des Tolyposamins analog wie die eingehend untersuchte Biogenese der Makrolid-Zucker [34] verläuft.

Aufgrund ihrer Struktur kann man schliessen, dass gewisse Ansamycine durch biologische Oxydation von primären Produkten der Biogenese gebildet werden, die auf einer niedrigeren Oxydationsstufe stehen. Dies wurde, wie bereits erwähnt, für das Rifamycin Y experimentell bewiesen [23].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. Oppolzer, V. Prelog & P. Sensi*, *Experientia* 20, 336 (1964).
- [2] *J. Leitlich, W. Oppolzer & V. Prelog*, *Experientia* 20, 343 (1964).
- [3] *J. Leitlich, V. Prelog & P. Sensi*, *Experientia* 23, 505 (1967).
- [4] *P. Sensi, P. Margalith & M. T. Timbal*, *Il Farmaco*, Ed. sci. 74, 146 (1959).
- [5] *J. E. Thiemann, G. Zucco & G. Pelizza*, *Arch. Microbiol.* 67, 147 (1969).
- [6] *M. Fujino, T. Kaniya, H. Iwasaki, J. Ueyanagi & A. Myake*, *Chem. pharmaceut. Bull.* 12, 1390 (1964).
- [7] *G. G. Gallo, L. Chiesa & P. Sensi*, *Analytical Chemistry* 34, 423 (1962).

- [8] G. C. Lancini, G. G. Gallo, G. Sartori & P. Sensi, *J. Antibiotics* 22, 369 (1969).
- [9] S. Sugawara, K. Karasawa, M. Watanabe & T. Hidaka, *J. Antibiotics*, Ser. A 17, 29 (1964).
- [10] J. Birner, P. R. Hodgson, W. R. Lane & E. H. Baxter, *J. Antibiotics* 25, 356 (1972); G. Lancini & C. Hengeller, *ibid.* 22, 637 (1969).
- [11] J. S. P. Schwarz, *J. Antibiotics* Ser. A 20, 238 (1967).
- [12] P. Siminoff, R. M. Smith, W. T. Sokolski & G. M. Savage, *Amer. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.* 75, 576 (1967).
- [13] K. L. Rinehart, Jr., *Accounts chem. Res.* 5, 57 (1972).
- [14] T. Kishi, M. Asai, M. Muroi, S. Harada, E. Mizuta, S. Terao, T. Miki & K. Mizuno, *Tetrahedron Letters* 1969, 91; T. Kishi, S. Harada, M. Asai, M. Muroi & K. Mizuno, *ibid.* 1969, 97.
- [15] M. Shibata, T. Hasegawa & I. Higashide, *J. Antibiotics* 24, 810 (1971); T. Hasegawa, E. Higashide & M. Shibata, *ibid.* 24, 817 (1971); T. Kishi, H. Yamana, M. Muroi, S. Harada, M. Asai, T. Hasegawa & K. Mizuno, *ibid.* 25, 11 (1972); M. Kondo, T. Oishi & K. Tsuchiya, *ibid.* 25, 16 (1972); T. Hasegawa, *ibid.* 25, 25 (1972).
- [16] C. De Boer, P. A. Meulman, R. J. Wunk & D. H. Peterson, *J. Antibiotics* 23, 442 (1970).
- [17] A. Lüttringhaus & H. Gralheer, *Liebigs Ann. Chem.* 550, 67 (1942).
- [18] S. M. Kupchan, Y. Komoda, W. A. Court, G. J. Thomas, R. M. Smitz, A. Karim, C. J. Gilmore, R. C. Haltiwanger & R. F. Bryan, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 1354 (1972); R. F. Bryan, C. J. Gilmore & R. C. Haltiwanger, *J. chem. Soc., Perkin II*, 1973, 897.
- [19] S. M. Kupchan, Y. Komoda, G. J. Thomas & H. P. J. Hintz, *Chem. Commun.* 1972, 1065.
- [20] M. C. Wani, H. L. Taylor & M. E. Wall, *Chem. Commun.* 1973, 390.
- [21] M. Brufani, W. Fedeli, G. Giacomello & A. Vaciago, *Rend. Accad. Lincei* 36, 113 (1964); *Experientia* 20, 339 (1964).
- [22] M. Brufani, W. Fedeli, G. Giacomello & A. Vaciago, *Rend. Acad. Lincei* 40, 548 (1966); *Experientia* 23, 508 (1967).
- [23] G. C. Lancini, J. E. Thiemann, G. Sartori & P. Sensi, *Experientia* 23, 899 (1967).
- [24] K. Kanya, T. Sugino, Y. Wada, M. Nishikawa & T. Kishi, *Experientia* 25, 901 (1969).
- [25] K. L. Rinehart, Jr., C. E. Coverdale & P. K. Martin, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 6241 (1968) und darin zitierten Mitteilungen.
- [26] K. Sasaki, K. L. Rinehart, Jr. & F. J. Antosz, *J. Antibiotics* 25, 68 (1972); K. L. Rinehart, Jr. & F. J. Antosz, *ibid.* 25, 71 (1972); K. L. Rinehart, Jr., M. L. Maheshwari, F. J. Antosz, H. H. Mathur, K. Sasaki & R. J. Schacht, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 6273 (1971).
- [27] A. H. J. Wang, I. C. Paul, K. L. Rinehart, Jr. & F. J. Antosz, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 6275 (1971).
- [28] K. Sasaki, K. L. Rinehart, Jr., G. Slomp, M. F. Groslic & E. C. Olson, *J. Amer. chem. Soc.* 92, 7591 (1970).
- [29] A. M. Greco, R. Ballotta & P. Sensi, *Il Farmaco*, Ed. sci. 16, 755, 766 (1961); P. Sensi, M. T. Timbal & A. M. Greco, *Antibiot. Chemother.* 12, 488 (1962).
- [30] N. Maggi, C. R. Pasqualucci, R. Ballotta & P. Sensi, *Chemotherapia* 11, 285 (1966); N. Maggi, R. Pallanza & P. Sensi, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1965, 765 (1966); S. Fürész, V. Arioli & R. Pallanza, *ibid.*, 770 (1966); H. Bickel, F. Knüsel, W. Kump & L. Neipp, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1966, 352 (1967) und darin zitierte Veröffentlichungen; F. Kradolfer, L. Neipp & W. Sackmann, *ibid.*, 359 (1967); H. Keberle, H.-G. Meyer Brunot & K. Schmid, *ibid.*, 365 (1967); P. Sensi, N. Maggi, S. Fürész & G. Maffii, *ibid.*, 699 (1967) und darin zitierte Veröffentlichungen; W. Kump & H. Bickel, *Helv.* 56, 2323, 2348 (1973).
- [31] G. Hartmann, W. Behr, K.-A. Beissner, K. Honikel & A. Sippel, *Angew. Chem.* 80, 710 (1968); *Int. Ed.* 7, 693 (1968) – "RNA-Polymerase and Transcription, Lepetit Colloquia on Biology and Medicine", E. Silvestri, Ed. North Holland Amsterdam–London 1970. – W. Wehrli & M. Staehelin, *Bact. Rev.* 35, 290 (1971). – I. H. Goldberg & P. A. Friedmann, *Ann. Rev. Biochemistry* 40, 775 (1971). – W. Rüger, *Angew. Chem.* 84, 961 (1972); *Intern. Ed.* 11, 883 (1972). – W. Lester, *Ann. Rev. Microbiol.* 26, 85 (1972). – S. Riva & L. G. Silvestri, *ibid.* 26, 199 (1972).
- [32] P. Chandra, A. di Marco, F. Zunino, A. M. Casazza, D. Gericke, F. Giuliani, C. Soranzo, R. Thorbeck, A. Götz, F. Arcamone & M. Ghione, *Naturwiss.* 59, 448 (1972).
- [33] R. B. Woodward, *Angew. Chem.* 68, 19 (1956); 69, 50 (1957).

- [34] J. W. Corcoran & M. Chick, "Biosynthesis of Antibiotics", J. F. Snell, Ed., Vol. I, Academic Press, New York, N. Y., 1966, S. 159; W. D. Celmer, Pure Appl. Chemistry 28, 413 (1971); Z. Vaněk & J. Majer in "Antibiotics", Vol. II, D. Gottlieb & P. D. Shaw, Ed., Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1967, S. 154; W. Keller-Schierlein, Fortschritte Chemie organischer Naturstoffe 30, 313 (1973).
- [35] R. J. White, E. Martinelli, G. G. Gallo, G. Lancini & P. Beynon, Nature 243, 273 (1973); M. Brufani, D. Kluepfel, G. C. Lancini, J. Leitich, A. S. Mesentsev, V. Prelog, F. P. Schmoock & P. Sensi, Helv. 56, 2315 (1973).
- [36] A. J. Birch, Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe 14, 186, 202 (1957).
- [37] G. C. Lancini & P. Sensi, Proceedings of the Vth International Congress of Chemotherapy. Vol. I, K. H. Spitzky & H. Haschek, Ed., Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien 1967, S. 41.

241. Über die Konstitution und die Konfiguration der Rifamycine B, O, S und SV¹⁾

von Wolfgang Oppolzer und Vladimir Prelog

Laboratorium für Organische Chemie, Eidg. Technische Hochschule, Zürich

(7. VIII. 73)

Summary. Degradation experiments and spectroscopic (UV., VIS., IR., and ¹H-NMR.) evidence have led to the elucidation of the complete constitution and of a part of the configuration of rifamycins B, O, S, and SV.

In der vorangehenden Mitteilung [1] wurde zusammenfassend über die mikrobiellen Stoffwechselprodukte der Ansamycin-Gruppe berichtet. Die ersten Vertreter dieser Gruppe, deren Struktur aufgeklärt wurde, waren die Rifamycine B, O, S und SV. Die Konstitutionsbestimmung, die chemisch und spektroskopisch erfolgte, wurde vor mehr als 10 Jahren abgeschlossen, die Ergebnisse dieser Arbeiten wurden jedoch bisher nur in Vorträgen [2], in vorläufigen Mitteilungen [3–4] und in einer nicht allgemein zugänglichen Promotionsarbeit [5] veröffentlicht.

Da das chemische Verhalten der Rifamycine bei ihrem Abbau von verschiedenen Standpunkten aus interessant ist, möchten wir es in der vorliegenden Mitteilung eingehender beschreiben. Man kann daraus, unter anderem, die grossen Fortschritte beurteilen, welche die Strukturaufklärung organischer Naturstoffe in den letzten zwei Dezennien gemacht hat. Obwohl uns damals für die Konstitutionsaufklärung weder die Entkopplungsmethoden der ¹H-NMR-Spektroskopie noch die ¹³C-NMR-Spektroskopie zur Verfügung standen, und die Massenspektroskopie sehr wenig verwendet wurde, gelang es, die Konstitution der ungewöhnlichen Molekeln in etwa 2 Jahren aufzuklären.

1. Die konstitutionellen Beziehungen zwischen den Rifamycinen B, O, S, SV und L. – Von den von Sensi *et al.* aus Kulturen von *Streptomyces mediterranei* isolierten Rifamycinen A bis F [6] wurde dem Rifamycin B als Ausgangsstoff für therapeutisch wirksame Verbindungen besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Dieses mikrobielle Stoffwechselprodukt wird durch Zugabe von Natrium-diäthylbarbiturat zum

¹⁾ 5. Mitteilung über Rifamycine, 4. Mitt. [1].