

## 24. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

211. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Röntgenstrukturanalyse von Elaiophylin

von **Katarina Neupert-Laves** und **Max Dobler**

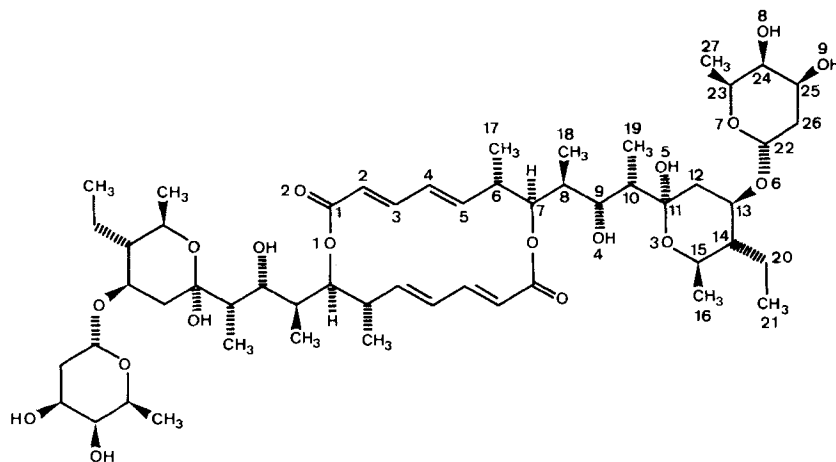
Laboratorium für organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, CH-8092 Zürich

(20.X.81)

#### Summary

The X-ray crystal structure analysis of the antibiotic elaiophylin (1), monoclinic,  $a = 9.927$ ,  $b = 10.105$ ,  $c = 31.183$  Å,  $\beta = 93.20^\circ$ , space group  $P2_1$ , confirms the constitution elucidated by spectroscopic methods and chemical degradation. In the crystal the two chemically equivalent halves of the molecule are related by an approximate twofold rotation axis.

**Einleitung.** - Das Antibiotikum Elaiophylin wurde erstmals 1959 von *Arcamone et al.* [2] und 1960 von *Arai* [3] isoliert und als Azalomycin B bezeichnet. Versuche zur Strukturaufklärung mittels Spektren und chemischem Abbau durch *Takahashi et al.* [4] führten zur Bruttoformel  $C_{56}H_{92}O_{19}$  und der Isolierung eines leicht von



<sup>1)</sup> 210. Mitt.: s. [1].

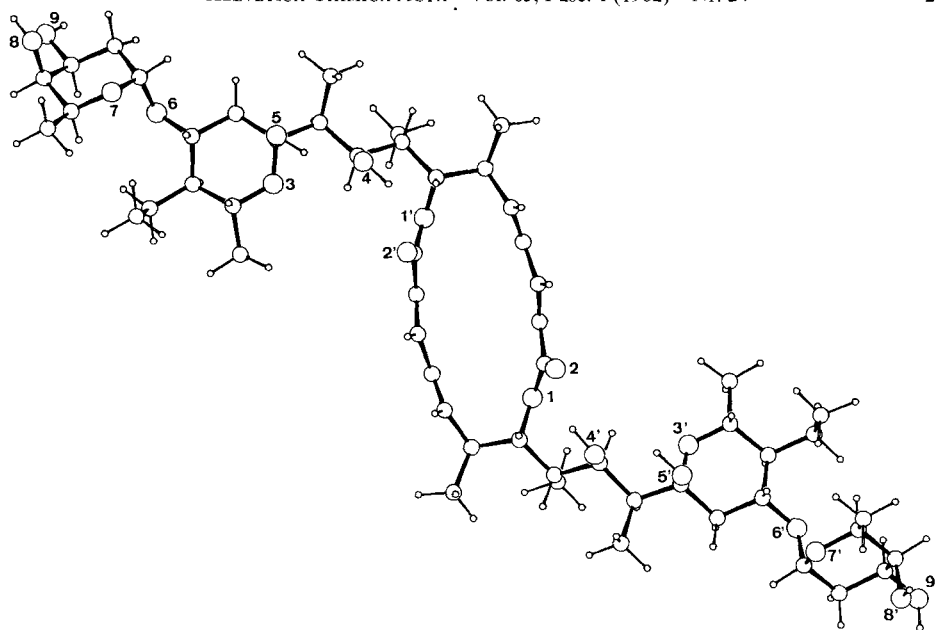


Fig. 1. Kristallstruktur von *Elaiophyllin*, senkrecht zur besten Ebene durch die 72 Nicht-H-Atome (die O-Atome sind numeriert)

Tabelle 1. Ausgewählte Torsionswinkel (die Werte in der linken Kolonne betreffen die Atome O(1) bis C(27), jene in der rechten Kolonne die Atome O(1') bis C(27'))

C(7')-O(1)-C(1)-C(2)	-157,1	-162,6
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	161,0	164,1
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-164,5	-162,2
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	162,4	161,4
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-164,1	-162,0
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	99,2	101,1
C(5)-C(6)-C(7)-O(1')	-61,3	-65,2
C(6)-C(7)-O(1')-C(1')	117,7	121,5
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-175,9	-178,1
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	177,8	172,4
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	178,8	172,4
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-164,7	-173,3
O(3)-C(11)-C(12)-C(13)	50,0	54,9
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-54,1	-55,3
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	58,0	55,4
C(13)-C(14)-C(15)-O(3)	-61,7	-56,7
C(14)-C(15)-O(3)-C(11)	62,7	60,7
C(15)-O(3)-C(11)-C(12)	-54,5	-58,6
C(12)-C(13)-O(6)-C(22)	-87,4	-75,7
C(13)-O(6)-C(22)-C(26)	160,6	177,9
O(7)-C(22)-C(26)-C(25)	-50,1	-50,5
C(26)-C(22)-O(7)-C(23)	53,6	53,8
C(22)-O(7)-C(23)-C(24)	-59,5	-56,7
O(7)-C(23)-C(24)-C(25)	60,1	56,1
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-57,7	-55,0
C(24)-C(25)-C(26)-C(22)	53,7	52,2

Elaiophylin abspaltbaren Zuckerbausteins, 2-Desoxy-L-fucose. Bei der kürzlich erfolgten neuerlichen Isolierung von Elaiophylin durch *Fiedler et al.* [5] und seiner Untersuchung durch 360-MHz- $^1\text{H}$ -NMR.- und  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektroskopie wurde die Bruttoformel auf  $\text{C}_{54}\text{H}_{88}\text{O}_{18}$  korrigiert und festgestellt, dass die Molekel aus zwei identischen Hälften besteht, die durch einen Dilactonring verbunden sind und je einen glykosidisch gebundenen Zuckerrest und einen Halbacetalring enthalten. Weitere spektroskopische Untersuchungen und chemischer Abbau durch *Kaiser & Keller-Schierlein* [6] führten schliesslich zur Konstitutionsformel **1** für

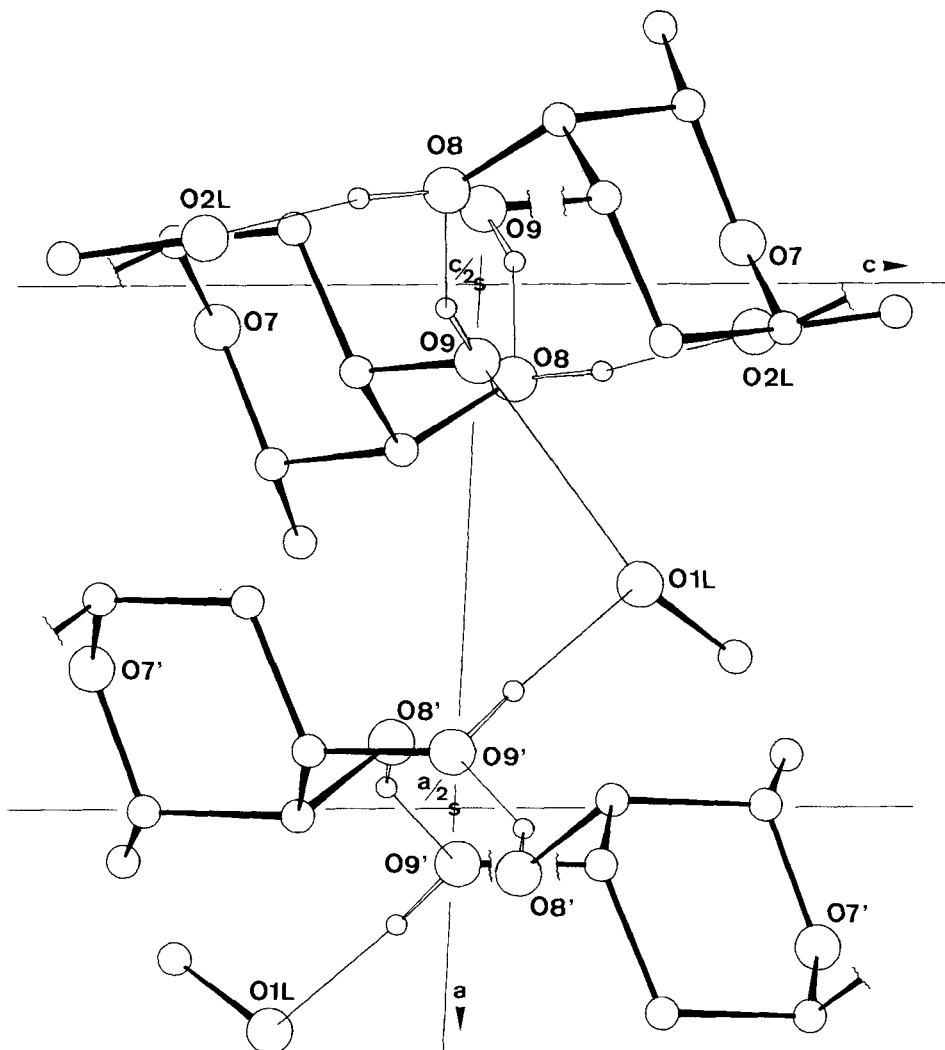


Fig. 2. Intermolekulare H-Brücken (die Hydroxylgruppen O(9) resp. O(9') mit den durchbrochenen Bindungen gehören zu Molekeln, die entlang der *b*-Achse um eine Achsenlänge nach unten verschoben sind)

Elaiophylin<sup>2</sup>), die durch die hier beschriebene Röntgenstrukturanalyse bestätigt wird. Wegen der bekannten Konfiguration des Zuckers, 2-Desoxy-L-fucose, kann in **1** die absolute Konfiguration angegeben werden.

**Diskussion.** - Der Aufbau der Molekel aus zwei identischen Hälften spiegelt sich auch in der Kristallstruktur wider. Im Kristall sind die beiden Hälften angenähert durch eine zweizählige Drehachse verbunden. *Figur 1* zeigt eine Ansicht der Molekel entlang dieser Pseudo-Drehachse. Nur die beiden Zuckerreste zeigen feststellbare Abweichungen von der Rotationssymmetrie. In *Tabelle 1* sind ausgewählte Torsionswinkel zusammengefasst, in denen die Pseudosymmetrie ebenfalls zum Ausdruck kommt. Die Molekel nimmt eine gestreckte Konformation ein. Die Gerüstatome C(1)···C(15), O(1) und O(3) beider Hälften weichen im Durchschnitt nur 0,32 Å von ihrer besten Ebene ab, mit einem Maximalwert von 0,69 Å für C(13'). Die Hydroxylgruppen O(4) und O(5) bilden vier intramolekulare H-Brücken (*Tab. 2*). Die Hydroxylgruppen O(8) und O(9) der Zuckerreste und die beiden Lösungsmittelmolekeln verknüpfen die Molekeln im Kristall über ein Netz von intermolekularen H-Brücken (*Tab. 2* und *Fig. 2*). Im Makrodiolidring weichen Estercarbonyl- und die konjugierten Diengruppen mit Torsionswinkeln von etwa 160° relativ stark von einer planaren Anordnung ab. Entsprechend zeigen die Bindungslängen eine eindeutige Lokalisierung der Doppelbindungen (mittlere Bindungslänge 1,328 Å gegen 1,454 Å).

Tabelle 2. Intra- und intermolekulare H-Brücken

X	Y	O <sub>x</sub> -H	H...O <sub>y</sub>	O <sub>x</sub> -H...O <sub>y</sub>	O <sub>x</sub> ...O <sub>y</sub>
intramolekular					
O(4')	O(2)	1,04	1,94	147,1	2,871
O(4)	O(2')	1,03	2,24	138,7	3,089
O(5)	O(4)	1,03	1,95	133,1	2,759
O(5')	O(4')	1,05	1,91	130,0	2,708
intermolekular					
O(9)	O(8)	1,03	1,78	161,3	2,775
O(8)	O(2L)	1,04	1,80	171,7	2,837
O(9)	O(1L)	-	-	-	2,845
O(9')	O(1L)	1,02	1,77	170,1	2,778
O(8')	O(9')	1,03	1,72	154,2	2,691

### Experimenteller Teil

*Kristalldaten.* Elaiophylin, C<sub>54</sub>O<sub>18</sub>H<sub>88</sub>, Mol.-Gew.=1025, kristallisiert mit 2 mol Methanol, monoklin, *a*=9,927(2), *b*=10,105(3), *c*=31,183(7) Å, β=93,20(2)°, *V*=3123,1 Å<sup>3</sup>, *Z*=2, Raumgruppe *P*2<sub>1</sub>(*C*<sub>2</sub><sup>'</sup>), *D*<sub>x</sub>=1,16 g/cm<sup>3</sup>.

Die Zellkonstanten wurden aus Diffraktometermessungen mit MoK<sub>α</sub>-Strahlung bestimmt. Die Messung der Reflexintensitäten erfolgte auf einem automatischen Diffraktometer (*Enraf-Nonius CAD 4*, graphitmonochromatisierte MoK<sub>α</sub>-Strahlung). Bis zu θ=25° wurden 5818 unabhängige Reflexe beobachtet, von denen 3182 mit einer Intensität *I*> 3σ(*I*) für die Strukturanalyse verwendet wurden.

<sup>2</sup>) In der *Formel 1* ist die Konfiguration, Ergebnis der vorliegenden Röntgenstrukturanalyse, vorweggenommen.

Tabelle 3. Kristallkoordinaten (Standardabweichungen  $\times 10^4$  in Klammern)

O(1)	0,1080(4)	0,1693(-)	0,0864(1)	O(4')	0,1269(5)	0,4088(5)	0,1637(1)
O(2)	0,2375(6)	0,3503(8)	0,0827(2)	O(5')	0,2605(4)	0,4366(4)	0,2413(1)
O(3)	0,0704(3)	0,2353(4)	-0,2411(1)	O(6')	0,3596(4)	0,2674(4)	0,3633(1)
O(4)	0,3178(5)	0,3621(5)	-0,1895(1)	O(7')	0,3649(4)	0,4861(4)	0,3881(1)
O(5)	0,2031(4)	0,3951(4)	-0,2714(1)	O(8')	0,4366(4)	0,5253(4)	0,4799(1)
O(6)	-0,0109(3)	0,1708(4)	-0,3716(1)	O(9')	0,4462(5)	0,2577(4)	0,4983(1)
O(7)	-0,0393(3)	0,3446(3)	-0,4213(1)	C(1')	0,2016(6)	0,2284(8)	-0,0920(2)
O(8)	-0,0903(4)	0,2893(4)	-0,5115(1)	C(2')	0,1058(6)	0,1617(7)	-0,0639(2)
O(9)	-0,0725(4)	0,0110(4)	-0,5002(1)	C(3')	0,0248(6)	0,2296(8)	-0,0399(2)
C(1)	0,2165(7)	0,2338(10)	0,0738(2)	C(4')	-0,0416(6)	0,1738(8)	-0,0039(2)
C(2)	0,2953(7)	0,1563(11)	0,0458(2)	C(5')	-0,0919(7)	0,2489(8)	0,0265(2)
C(3)	0,3837(7)	0,2112(12)	0,0204(2)	C(6')	-0,1263(6)	0,1993(8)	0,0704(2)
C(4)	0,4423(7)	0,1463(12)	-0,0154(2)	C(7')	-0,0076(6)	0,2434(7)	0,1008(2)
C(5)	0,5019(6)	0,2087(12)	-0,0463(2)	C(8')	-0,0196(7)	0,2174(8)	0,1493(2)
C(6)	0,5331(6)	0,1499(10)	-0,0888(2)	C(9')	0,1051(7)	0,2718(7)	0,1749(2)
C(7)	0,4172(6)	0,1990(8)	-0,1212(2)	C(10')	0,0915(6)	0,2659(7)	0,2241(1)
C(8)	0,4232(6)	0,1537(8)	-0,1680(2)	C(11')	0,2255(6)	0,3036(6)	0,2483(2)
C(9)	0,3067(6)	0,2213(7)	-0,1945(1)	C(12')	0,2225(6)	0,2839(6)	0,2966(2)
C(10)	0,3025(5)	0,1895(7)	-0,2428(1)	C(13')	0,3617(6)	0,3022(6)	0,3182(1)
C(11)	0,1811(5)	0,2585(6)	-0,2670(1)	C(14')	0,4630(6)	0,2104(6)	0,2983(2)
C(12)	0,1519(5)	0,2007(6)	-0,3119(1)	C(15')	0,4577(6)	0,2367(7)	0,2498(2)
C(13)	0,0149(4)	0,2425(6)	-0,3320(1)	C(16')	0,5460(9)	0,1443(10)	0,2250(2)
C(14)	-0,0961(5)	0,2083(6)	-0,3012(1)	C(17')	-0,2606(7)	0,2590(12)	0,0834(2)
C(15)	-0,0580(5)	0,2817(6)	-0,2590(2)	C(18')	-0,0409(11)	0,0712(10)	0,1587(2)
C(16)	-0,1561(6)	0,2608(8)	-0,2236(2)	C(19')	-0,0272(7)	0,3510(10)	0,2388(2)
C(17)	0,6697(8)	0,1956(16)	-0,1037(2)	C(20')	0,6059(6)	0,2243(8)	0,3195(2)
C(18)	0,4205(9)	0,0016(9)	-0,1725(2)	C(21')	0,6754(7)	0,3572(11)	0,3106(2)
C(19)	0,4348(6)	0,2186(10)	-0,2634(2)	C(22')	0,2984(5)	0,3636(5)	0,3895(1)
C(20)	-0,2383(5)	0,2366(7)	-0,3195(2)	C(23')	0,5020(5)	0,4877(6)	0,4061(1)
C(21)	-0,2705(8)	0,3803(9)	-0,3271(2)	C(24')	0,5073(5)	0,4406(6)	0,4526(1)
C(22)	0,0422(5)	0,2344(6)	-0,4072(1)	C(25')	0,4446(6)	0,3052(6)	0,4550(2)
C(23)	-0,1705(5)	0,3095(5)	-0,4397(2)	C(26')	0,3020(6)	0,3063(5)	0,4343(2)
C(24)	-0,1573(5)	0,2201(6)	-0,4786(2)	C(27')	0,5502(7)	0,6286(7)	0,4005(2)
C(25)	-0,0827(5)	0,0968(5)	-0,4639(1)				
C(26)	0,0540(5)	0,1333(6)	-0,4430(2)				
C(27)	-0,2453(6)	0,4366(6)	-0,4493(2)	O(1L)	0,2865(4)	0,3986(5)	0,5527(1)
O(1')	0,2950(4)	0,1445(5)	-0,1044(1)	C(1L)	0,3561(10)	0,4823(9)	0,5825(3)
O(2')	0,1992(6)	0,3434(6)	-0,1002(2)	O(2L)	0,0457(6)	0,6280(6)	0,5838(1)
O(3')	0,3226(4)	0,2184(5)	0,2315(1)	C(2L)	0,0272(9)	0,6505(10)	0,6263(2)

Die Strukturbestimmung gestaltete sich schwierig. Weder MULTAN 77 [7] noch die direkten Methoden des SHELX-Programmsystems [8] führten zu interpretierbaren Resultaten. Erst eine experimentelle Version von MULTAN<sup>3)</sup> ermöglichte die Festlegung eines Fragmentes von 30 Atomen, das durch Phasenverfeinerung auf 55 Atome und durch gewichtete *Fouriersynthesen* auf alle Atome ausgedehnt werden konnte. Die Verfeinerung erfolgte durch das Verfahren der kleinsten Quadrate und durch Differenzsynthesen. Am Schluss der Verfeinerung konnten für alle H-Atome experimentelle Lagen aus der Differenzelektronendichte festgestellt werden, doch wurden mit Ausnahme der H-Atome der Hydroxylgruppen berechnete Lagen verwendet und nicht verfeinert. Mit diesen Annahmen und

<sup>3)</sup> Anlässlich der NATO Summer School on Direct Methods, 1980, Universität York, England. Wir danken Dr. W. B. Schweizer und Dr. S. J. Fiske für ihre Hilfe bei der Durchführung.

Gewichten von  $1/\sigma$  (F) ergab sich ein abschliessender  $R$ -Faktor von 0,041. Die Kristallkoordinaten und Bindungslängen sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengestellt<sup>4)</sup>.

Tabelle 4. Bindungslängen in Å (die Werte in der linken Kolonne betreffen die Atome O(1) bis C(27), jene in der rechten Kolonne die Atome O(1') bis C(27'). Die Standardabweichungen betragen 0,005-0,013 Å)

C(1)-O(1)	1,337	1,330	C(11)-O(5)	1,406	1,409
C(1)-O(2)	1,226	1,190	C(12)-C(13)	1,525	1,514
C(1)-C(2)	1,437	1,489	C(13)-C(14)	1,542	1,525
C(2)-C(3)	1,335	1,322	C(13)-O(6)	1,441	1,450
C(3)-C(4)	1,443	1,447	C(14)-C(15)	1,541	1,535
C(4)-C(5)	1,320	1,333	C(14)-C(20)	1,519	1,538
C(5)-C(6)	1,502	1,517	C(15)-O(3)	1,440	1,440
C(6)-C(7)	1,567	1,536	C(15)-C(16)	1,526	1,521
C(6)-C(17)	1,529	1,538	C(20)-C(21)	1,504	1,543
C(7)-O(1')	1,456	1,462	C(22)-O(6)	1,412	1,428
C(7)-C(8)	1,534	1,545	C(22)-O(7)	1,431	1,406
C(8)-C(9)	1,543	1,537	C(22)-C(26)	1,522	1,510
C(8)-C(18)	1,543	1,524	C(23)-O(7)	1,438	1,443
C(9)-C(10)	1,538	1,549	C(23)-C(24)	1,523	1,524
C(9)-O(4)	1,435	1,447	C(23)-C(27)	1,505	1,515
C(10)-C(11)	1,552	1,539	C(24)-C(25)	1,508	1,507
C(10)-C(19)	1,523	1,548	C(24)-O(8)	1,437	1,419
C(11)-C(12)	1,530	1,523	C(25)-C(26)	1,517	1,523
C(11)-O(3)	1,419	1,415	C(25)-O(9)	1,435	1,431

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Kupfer, K. Neupert-Laves, M. Dobler & W. Keller-Schierlein, *Helv.* 65, 3 (1982).
- [2] F.M. Arcamone, C. Bertazzoli, M. Ghione & T. Scotti, *Giorn. Microbiol.* 7, 207 (1959).
- [3] M. Arai, *J. Antibiot. Ser. A* 13, 46 und 51 (1960).
- [4] S. Takahashi, M. Arai & E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.* 15, 1651 (1967); S. Takahashi, M. Kurabayashi & E. Ohki, *ibid.* 15, 1657 (1967); S. Takahashi & E. Ohki, *ibid.* 15, 1726 (1967).
- [5] H.P. Fiedler, W. Wörner, H. Zähler, H.P. Kaiser, W. Keller-Schierlein & A. Müller, *J. Antibiotics* 34, 1107 (1981).
- [6] H.P. Kaiser & W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta* 64, 407 (1981).
- [7] P. Main, L. Lessinger, M.M. Woolfson, G. Germain & J.D. Declercq, MULTAN 77, University of York, England and Louvain, Belgium 1977.
- [8] G.M. Sheldrick, SHELX 76, Program for Crystal Structure Determination, University of Cambridge, England 1976.

<sup>4)</sup> Listen mit Strukturparametern, anisotropen Vibrationsparametern, Koordinaten von H-Atomen und Bindungswinkeln stehen auf Verlangen zur Verfügung.