

NACHWEIS SPEZIFISCHER CALCIUM- UND NATRIUMKOMPLEXIERUNG
DURCH DAS ANTIBIOTIKUM RIFAMYCIN S MIT HILFE DER C-13
NMR-SPEKTROSKOPIE

D. Leibfritz

Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt

D 6 Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7, W.Germany

(Received in Germany 27 September 1974; received in UK for publication 14 October 1974)

makrocyclische Antibiotika sind sehr häufig in der Lage Alkali- bzw. Erdalkalitionen zu komplexieren^{1,2)}, da der Sauerstoff in den verschiedenen funktionellen Gruppen des Ringes (Carbonyl-, Äther- und Alkoholgruppen) die Hydratationssphäre der Kationen zu ersetzen vermag. Die NMR-chemische Verschiebung der zum Sauerstoff α -ständigen Kohlenstoffe (und teilweise auch der β -Kohlenstoffe) ändert sich dabei im Komplex so signifikant gegenüber dem freien Antibiotikum, daß sich im C-13 NMR Spektrum sowohl die Komplexierung als auch speziell die Komplexierungsstellen erkennen lassen. Im Falle des Nonactins^{3,4)} und Valinomycins⁴⁾ konnte auf diese Weise die Komplexierung von Kalium bzw. anderen Ionen nachgewiesen werden. Darüber hinaus läßt sich damit auch die oktaedrische Koordination des Kaliums durch Valinomycin⁴⁾ bzw. kubische Koordination im Fall des Nonactins³⁾ bestätigen.

Das Tuberkolostatikum Rifamycin S⁵⁾ (s. Abb. 1) besitzt in dem Naphtochinon- und dem ansa-Teil genügend funktionelle Gruppen⁶⁾, welche zur Komplexierung geeignet sein könnten. Das C-13-Spektrum wurde bereits vollständig zugeordnet⁷⁾. In Gegenwart von Calcium oder Natrium verändert sich die chemische Verschiebung nur von vier Kohlenstoffen, nämlich C4, C11, C27 und C21, um einen Betrag zwischen 0.5-1.5 ppm (s.Tab.). Andere Carbonylkohlenstoffe wie C1, C15 und C35 behalten dagegen im Rahmen der

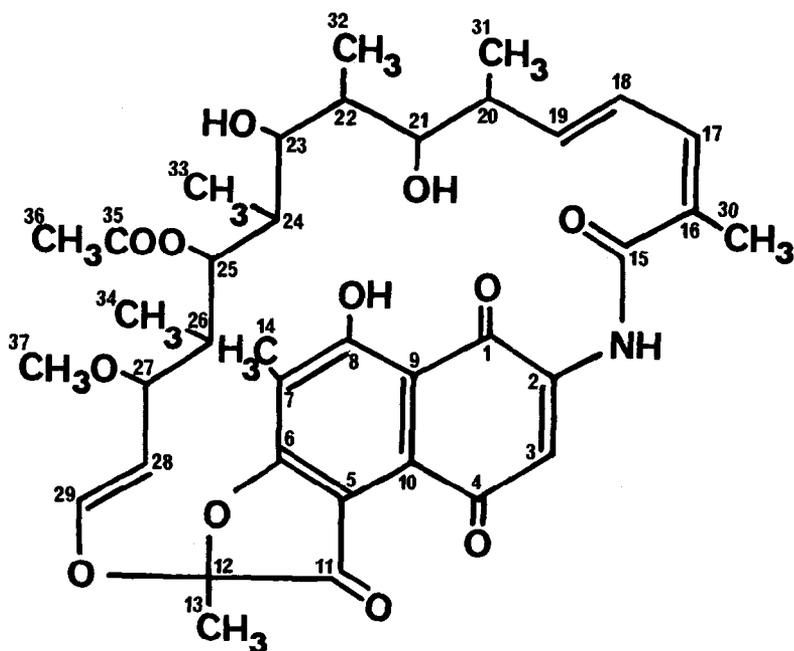


Abb. 1 Rifamycin S

Tab.: C-13NMR chemische Verschiebung von Rifamycin S in Gegenwart verschiedener Ionen.

	CDCl ₃ ¹⁾ CH ₃ OH	Ca ⁺⁺	Na ⁺	K ⁺	Zn ⁺⁺
C3	117.6	-0.5	-0.2	0	0
C4	183.0	0.8	1.0	0.1	0.1
C5	111.2	-0.4	-0.2	-0.1	0
C10	131.2	-0.2	-0.2	-0.1	0
C11	192.9	0.7	1.5	0.2	0.2
C21	73.7	-0.5	-0.4	0	-0.1
C27	81.6	-0.8	-0.5	-0.2	-0.1
C28	116.2	0.2	0.4	0	0.1
C37	56.9	0.2	0.2	0	0.1

1) Chem. Verschiebung in ppm bezogen auf TMS CDCl₃/CH₃OH (1:1)

Die übrigen Kohlenstoffe haben im Bereich der Meßgenauigkeit konstante chemische Verschiebungen.

Meßgenauigkeit (± 0.1 ppm) eine konstante chemische Verschiebung. Entsprechendes gilt für die zum Sauerstoff einfach gebundenen Kohlenstoffe. Kleinere chemische Verschiebungsänderungen (0.2-0.4 ppm) werden lediglich an Kohlenstoffen beobachtet, die den Koordinationsstellen benachbart sind, wie C3, C5, C10, C28, C37. Die Komplexierung muß demzufolge nach Abb. 2 erfolgen. Daß die Sauerstoffe an C23 und C25 nicht zur Komplexierung geeignet sind folgt auch aus Molekülmodellen, welche nach der Konstitutionsformel⁶⁾ gebaut wurden, da sie in keiner Konformation in eine günstige Anordnung zu bringen sind.

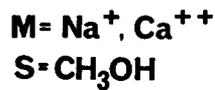
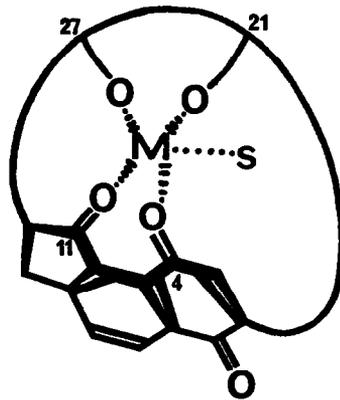


Abb. 2: Durch Na⁺ oder Ca⁺⁺ besetzte Koordinationsstellen im Rifamycin S

Die Komplexbildung scheint für Calcium (Ionenradius 0.99Å) und Natrium (0.95Å) selektiv zu sein. Änderungen der chemischen Verschiebung wurden bei Kalium (1.33Å) nicht beobachtet. Übergangsmetalle wie Zn (0.74Å) oder Eisen (0.64Å) ergeben ebenfalls keine Koordination. Letzteres liegt vermutlich daran, daß die Übergangsmetalle sehr regelmäßige Ligandenordnung benötigen, während Alkali- und Erdalkalimetalle mit makrocyclischen Liganden häufig eine unregelmäßige Koordinationssphäre bilden⁸⁾. Dies geht auch aus dem Umstand hervor, daß Rifamycin S Calcium und Natrium nur in Gegenwart von Methanol (Nicht dagegen in reinem Chloroform) komplexiert. Man darf daher annehmen, daß das Methanol weitere Koordinationsstellen besetzt.

Der Autor dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Habilitationsstipendium und Prof. P. Sensi, Milano, für eine Rifamycin S Probe.

- 1) R. Winkler, *Structure and Bonding*; 10, 1 (1972)
- 2) W. Simon, W.E. Morf, P.Ch. Meier; *Structure and Bonding*, 16, 113 (1973)
- 3) E. Pretsch, M. Vasak und W. Simon; *Helv. Chim. Acta*, 55, 1098 (1972)
- 4) M. Onishi, M.C. Fedarko, J.D. Baldeschwieler und L.F. Johnson; *Biochem. und Biophys. Research Comm.*, 46, 312 (1972)
- 5) P. Sensi, N. Maggi, S. Füresz und G. Maffi; *Antimicrobiol. Agents and Chemotherapy*, 1966, 699
- 6) W. Oppolzer und V. Prelog; *Helv. Chim. Acta*, 56, 2287 (1973)
- 7) E. Martinelli, R.J. White, G.G. Gallo und P.J. Beynon; *Tetrahedron* 29, 3441 (1973); R.J. White, E. Martinelli, G.G. Gallo, G. Lancini und P.J. Beynon; *Nature*, 243, 273 (1973); H. Fuhrer; *Helv. Chim. Acta*, 56, 2377 (1973); E. Martinelli, R.J. White, G.G. Gallo, P.J. Beynon; *Tetrahedron Lett.* 1974, 1367
- 8) J. Dunitz; GDCh Vortrag, Frankfurt/Main, 16.5.73