

Diss ETH 6087

Z U R S T R U K T U R A U F K L Ä R U N G
D E S A N T I B I O T I K U M S
N I P H I M Y C I N

ABHANDLUNG

zur Erlangung

des Titels eines Doktors der technischen Wissenschaften

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE

ZÜRICH

vorgelegt von

LUCIANO BASSI

dipl. Chem. ETH

geboren am 8. Oktober 1947

von Cimadera (Ticino)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. W. Simon, Referent

Prof. Dr. W. Keller – Schierlein, Korreferent

1978

Z U S A M M E N F A S S U N G

Niphimycin ist ein Antibiotikum, das aus einem Actinomycetenstamm der Art *Streptomyces hygrosopicus* isoliert wurde und antimikrobielle Wirkung gegen verschiedene Pilze, Hefen und Bakterien zeigt.

Im Rohprodukt konnten vier Substanzen, nämlich Niphimycin I α , I β , II α und II β , erkannt werden. Ausser Niphimycin I α konnte keine Komponente rein isoliert werden.

Niphimycin I α + β und Niphimycin II α + β haben sehr ähnliche physikalische Eigenschaften. Sie sind mit Niphimycin A₁ und A₂ (von N. O. Blinov et al.) sowie mit Melanosporin und Scopafungin eng verwandt oder identisch.

Niphimycin I α + β sowie seine Acetyl-, Perhydro- und Perhydroacetyl-derivate wurden charakterisiert.

Für das Gemisch von Niphimycin I α + β erhält man eine Molekularzusammensetzung $C_{60-63}H_{107-111}N_3O_{20-23}$. Für das Acetyl-derivat lässt sich eine ungefähre Summenformel $C_{101}H_{155}N_3O_{40}$ ableiten. Aufgrund der spektroskopischen Daten und mikroanalytischen Bestimmungen konnten die folgenden Partialstrukturen postuliert werden:

- | | |
|---------|---|
| 1 | konjugiertes Dien sowie 1 - 2 weitere C-C-Doppelbindungen |
| 7 - 9 | C-Methylgruppen, wovon 1 - 2 α -ständig zu einer C-C-Doppelbindung |
| 1 | N-Methylgruppe |
| 15 - 18 | Hydroxylgruppen |
| 1 - 2 | primäre Aminogruppen |
| 4 | Carbonylgruppen in Form von Ester-, Amid- oder Carboxylatfunktionen |
| 1 - 2 | Ketal- oder Halbketalgruppen |

Während bei der sauren Hydrolyse und Methanolyse sowie durch eine Ozonolyse des Antibiotikums keine identifizierbaren Produkte isoliert werden konnten, gelang es durch eine Salpetersäureoxidation 39 verschiedene Abbauprodukte zu charakterisieren.

Die Abbauprodukte wurden in drei Gruppen eingeteilt:

Aliphatische Dicarbonsäurederivate

Hydroxydicarbonsäuren

Tetrahydropyranerivate

Bei den aliphatischen Carbonsäurederivaten handelt es sich um unverzweigte Dimethylester oder Monomethyl- und Dimethyl-dicarbonsäure-dimethylester. Die grösste Verbindung dieser Art war der 2,x-Dimethylundecandisäure-dimethylester.

Viele der Hydroxydicarbonsäuren wurden in Form eines γ -Butyrolactons isoliert. Das β -Kohlenstoffatom trägt oft eine Methylgruppe.

Ausser diesen drei Verbindungstypen wurde eine Reihe nicht identifizierter Verbindungen charakterisiert. Gemäss IR-Absorptionsspektrum könnte es sich dabei zum Teil um Nitroverbindungen handeln.

Ein Teil der Abbauprodukte wurde synthetisiert. Die räumliche Anordnung der Substituenten wurde dabei untersucht.

Durch die Abbauprodukte wurden ca 40 der total ca 61 Kohlenstoffatome von Niphimycin erfasst. Die Strukturen der Abbauprodukte zeigen, dass das Niphimycin über einen weiten Teil der Molekel einen makrolidartigen Aufbau besitzt.

Die Abbauprodukte wurden in fünf Partialformeln zusammengefasst.

