ETH zürich

ETH Library

Zur Strukturaufklärung einiger Sideramine und Sideromycine

Doctoral Thesis

Author(s):
Huber, Peter

Publication date:
1982

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-000354301

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Diss. ETH Nr. 7077

ZUR STRUKTURAUFKLAERUNG EINIGER SIDERAMINE UND SIDEROMYCINE

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZUERICH

vorgelegt von
PETER HUBER
dipl. Chem. ETH
geboren am 4. April 1954
von Zürich

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. W. Keller-Schierlein, Referent
Prof. Dr. W. Simon, Korreferent

Zürich 1982

ZUSAMMENFASSUNG

1. Mit synthetischen Referenzsubstanzen konnte das ^{13}C-NMR.-Spektrum von Desferri-ferrioxamin E in DMSO-d_6 zugeordnet werden. Auf diese Grundlage aufbauend konnten die ^{13}C-NMR.-Daten vieler Desferri-ferrioxamine in DMSO-d_6 und D_2O in übersichtlichen Tabellen aufgeführt und verstanden werden. 300 MHz ^{1}H-NMR.-Spektren von Desferri-ferrioxaminen wurden diskutiert und deren Bedeutung für die Strukturaufklärung von Ferrioxaminen hervorgehoben. Die charakteristischen Fragmente der Ferrioxamine in den Massenspektren wurden tabellarisch aufgeführt und erklärt.
   Mit diesen Voraussetzungen war es möglich, die Struktur des erst kürzlich gefundenen Ferrioxamins H spektroskopisch aufzuklären und durch Abbau und Synthese zu beweisen.
   Durch die aus den ^{13}C-NMR.- und 300 MHz ^{1}H-NMR.-Spektren von Desferri-ferrimycin A_1 gewonnenen Informationen musste die für dieses Sideromycin publizierte Struktur revidiert werden. Die Strukturen des Ferrioxamin-Teiles und des aromatischen Zwischengliedes konnten bestätigt werden. Anstelle der früher postulierten Iminoestergruppe und des 6-Ringlactams wurde in Uebereinstimmung mit allen bekannten Daten ein durch ein Sauerstoffatom überbrückter 7-Ring vorgeschlagen, der neben einer Aminogruppe als zweites basisches Zentrum eine Amidingruppe enthält.

2. Die ^{13}C-NMR.-Spektren der Desferri-albomycine zeigten, dass bei der bisherigen Strukturaufklärung dieses Sideromycins ein Zuckerbaustein übersehen worden war. Die von F. Sorm publizierten und von H. Maehr angefochtenen Strukturen der Albomycine mussten denn auch revidiert werden. Gemäss FAB-Massenspektrum besitzt Albomycin δ_2 ein Molekulargewicht von 1046. Demnach besteht Albomycin δ_2 aus einer offenkettigen Tetrapeptid-Einheit, deren endständiger Serinrest mit einer C_7-Zuckersäure-Einheit in einer Amidbindung verknüpft ist. Der Pyrimidin-Teil ist nukleosidisch an die Zucker-Einheit gebunden. Für Albomycin δ_2 wurde als Acylrest eine am Cytosin-N^4-verknüpfte Amidgruppe vorgeschlagen. Das mit dem Albomycin δ_2 verwandte Sideromycin B besitzt wahrscheinlich nur eine C_6-Zuckereinheit.

3. Das von H. Kawaguchi aus Kulturen von Streptomyces albaduncus isolierte Danomycin erwies sich im ausgearbeiteten HPLC.-System als ein Gemisch von zwei eisenhaltigen Komponenten, die Danomycin A und B genannt wurden, und von einigen UV-absorbierenden Verunreinigungen. Letztere konnten durch Tröpfchen-Gegenstromverteilung (DCC.) abgetrennt werden. Reines Danomycin A wurde durch präparative Hochdruck-Flüssig-Chromatographie erhalten. Umwandlungen von Danomycin A in Danomycin B und in Danoxamin, den Ferrioxamin-Teil von Danomycin, wurden untersucht und mittels HPLC. verfolgt. Durch ^{13}C-NMR.- und 300 MHz ^{1}H-NMR.-Spektroskopie konnte die Struktur von Desferri-danoxamin aufgeklärt und durch Abbaureaktionen untermauert werden. Danoxamin ist sehr ähnlich zu Ferrioxamin G und enthält anstatt der endständigen Amino- eine Hydroxyl-gruppe. Gemäss dem FAB-Massenspektrum scheint Desferri-danomycin A ein Gemisch von Komponenten mit Molekulargewicht 999 und 983 zu sein. Der antibiotisch wirksame Teil von Danomycin besteht aus Disacchariden, die esterartig mit Danoxamin verknüpft sind. Die Zuckerbausteine müssen mit Carboxyl-, Amino-, Carbamat- und Methoxygruppen substituiert sein und nach Hydrolyse und Reduktion Mannit und Glucit ergeben.

SUMMARY

1. By comparison with synthetic reference substances it was possible to assign the ^{13}C-NMR.-spectrum of deferri-ferrioxamine E in DMSO-d_6. Based on this the ^{13}C-NMR.-data of many deferri-ferrioxamines in DMSO-d_6 and D_2O were clearly arranged in tables and completely comprehended. 300 MHz ^{1}H-NMR.-spectra of deferri-ferrioxamines were discussed and there importance for the structure determination of ferrioxamines was emphasized. The characteristic fragments of the ferrioxamines in the mass spectra were listed in tables and explained.
With this preparatory work it became possible to determine the structure of the recently found ferrioxamine H with spectroscopic methods and to prove this structure by degradation and synthesis.
The published structure of ferrimycin A_1 had to be revised through the informations, obtained by the ^{13}C-NMR.- and 300 MHz ^{1}H-NMR.-spectra of the deferri-compound. The structures of the ferrioxamine-part and of the aromatic intermediate piece were confirmed. Instead of the earlier supposed iminoester-group an the six-membered, cyclic lactam in accordance with all known data an oxygen-bridged seven-membered cycle was proposed, which contains apart from an amino-group an amidino-function as the second basic centre.

2. The ^{13}C-NMR.-spectra of the deferri-albomycins showed, that a sugar building-stone was overlooked in the previous structure determination of this sideromycin. The structures published by Sorm and contested by H. Maehr had to be revised. According to the FAB mass spectrum albomycin δ_2 has a molecular weight of 1046. Therefore albomycin δ_2 consists of an openchair tetrapeptide-unit, whose endstanding serine residue is connected through an amide bond with a C_7-sugar carboxylic acid unit. The pyrimidine-part ist bound to the sugar unit like in nucleosides. For the acyl residue of albomycin δ_2 an amide group was proposed, which is connected with the N^4-atom of cytosine. The sideromycin B, an antibiotic related to albomycin δ_2, possesses probably a C_6-sugar unit.

3. Danomycin, isolated from cultures of Streptomyces albaduncus by H. Kawaguchi, was proved in an elaborated HPLC.-system to be a mixture of two iron-containing compounds, designated danomycin A and B, and of some UV-absorbing impurities, which were separated with droplet-countercurrent-chromatography (DCC.). Pure danomycin A was obtained by preparative HPLC.-separation. Transformations of danomycin A to danomycin B and danoxamine, the ferrioxamine moiety of danomycin, were investigated and monitored by HPLC. The structure of deferri-danoxamine was determined by ^{13}C-NMR.- and 300 MHz ^{1}H-NMR.- spectroscopy and proved by degradation and synthesis. Danoxamine is similar to ferrioxamine G and contains instead of the endstanding amino- a hydroxy-group. According to the FAB mass spectrum deferri-danomycin A seems to be a mixture of components with molecular weights 999 and 983. The antibioticly active part of danomycin consists of disaccharides, which are connected with danomycin in an ester bond. The sugar units carry carboxy-, amino-, carbamat- and methoxy-functions and after hydrolysis and reduction they yield mannitol and glucitol.