

75. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten

36. Mitteilung¹⁾

Über die Synthese der Ferrioxamine B und D₁

von V. Prelog und A. Walser

(18. I. 62)

Durch eine Synthese von Ferrioxamin B²⁾, des biologisch wirksamsten Vertreters der mikrobiellen Wirkstoffe Ferrioxamine³⁾, wollten wir die vor kurzem auf Grund stereochemischer Überlegungen abgeleitete Reihenfolge der Bausteine im eisenfreien Grundkörper dieses Ferrioxamins und somit auch die Konstitution XI c eindeutig beweisen. Darüber hinaus sollte das am Beispiel des Ferrioxamins B entwickelte synthetische Verfahren für die Synthese der schwer isolierbaren und nur in kleinen Mengen vorkommenden Ferrioxamine und anderer, analog gebauter natürlicher Sideramine dienen. Schliesslich sollten mit Hilfe eines solchen synthetischen Verfahrens die in der Natur nicht vorkommenden Analogen der Ferrioxamine hergestellt werden. Das letzterwähnte Ziel ist besonders deshalb interessant, weil die eisenfreien Grundkörper der Ferrioxamine eine bemerkenswerte Fähigkeit besitzen, mit Eisen-(III)-Ion spezifisch sehr stabile Komplexe zu bilden. Diese Eigenschaft hängt offenbar von den Einzelheiten der Konstitution und besonders von der Länge und Konformation der die Hydroxamsäure-Reste verbindenden Ketten ab.

Die Synthese der Ferrioxamine B und D₁, über die wir in der vorliegenden Mitteilung berichten wollen, ist in der Formelübersicht dargestellt. Als Ausgangsmaterial dienten 1-Acylamino-5-nitro-pentane III, welche auf verschiedenen Wegen zugänglich sind. Das Benzoyl-Derivat IIIa haben wir durch Umsetzung des bekannten 1-Benzoylamino-5-jod-pentans (I) mit Silbernitrit bereitet, während sich das Carbo-benzoxy-Derivat IIIb durch Acylierung des früher beschriebenen 1-Amino-5-nitropentan-hydrochlorids (II)⁴⁾ leicht herstellen liess. Die Nitro-Verbindungen IIIa und b wurden durch Reduktion mit Zinkstaub und Ammoniumchlorid-Lösung in die entsprechenden Hydroxylamino-Verbindungen IVa und b übergeführt, welche durch Behandlung mit Bernsteinsäureanhydrid in Pyridin die N-Succinyl-Derivate Va und b lieferten. Mit wasserabspaltenden Reagenzien wie Acetanhydrid oder Dicyclohexylcarbodiimid erhält man aus diesen die 3,6-Dioxo-tetrahydro-1,2-oxazine VIIa und

¹⁾ 35. Mitt.: Helv. 45, 620 (1962).

²⁾ H. BICKEL, G. E. HALL, W. KELLER-SCHIERLEIN, V. PRELOG, E. VISCHER & A. WETTSTEIN, Helv. 43, 2129 (1960).

³⁾ H. BICKEL, E. GAUMANN, W. KELLER-SCHIERLEIN, V. PRELOG, E. VISCHER, A. WETTSTEIN & H. ZÄHNER, Experientia 16, 129 (1960).

⁴⁾ H. BICKEL, B. FECHTIG, G. E. HALL, W. KELLER-SCHIERLEIN, V. PRELOG & E. VISCHER, Helv. 43, 901 (1960).

b, welche bei unserer Synthese eine Schlüsselstellung einnehmen. Die $-N-OCO$ -Gruppe in diesen Verbindungen reagiert nämlich unter milden Reaktionsbedingungen mit Aminen, wobei leicht Amide entstehen. Wenn man z. B. die Verbindungen VIIa und b mit 1-Amino-5-nitro-pentan umsetzt, so erhält man in glatter Reaktion die Nitro-Verbindungen VIIIa und b, welche durch Reduktion mit Zink und Ammoniumchlorid-Lösung zu entsprechenden Hydroxylamino-Verbindungen reduziert werden können. Diese letzteren wurden als N-Acetylhydroxylamino-Derivate Xa und b gefasst, welche durch Acetylierung mit Acetanhydrid und Pyridin und nachfolgender milder Verseifung der NO-Acetyl-Gruppen mit verdünnter Lauge hergestellt wurden. Zu den Verbindungen Xa und b kann man vorteilhaft auch auf einem zweiten Wege gelangen. Das 1-Carbobenzoxyamino-5-hydroxylamino-pentan (IVb) wird mit Acetanhydrid acetyliert und zur Entfernung der NO-Acetyl-Gruppe bei Zimmertemperatur mit verdünnter Lauge verseift. Das erhaltene 1-Carbobenzoxyamino-5-(N-acetylhydroxylamino)-pentan (VIb) gibt bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Kohle-Katalysator das 1-Amino-5-(N-acetylhydroxylamino)-pentan (VIc), das mit den 3,6-Dioxo-tetrahydro-1,2-oxazinen VIIa und b die Verbindungen IXa und b liefert.

Es ist bemerkenswert, dass die Acylhydroxylamine im Gegensatz zu nichtacylierten Hydroxylaminen die hydrogenolytische Abspaltung der N-Carbobenzoxy-Gruppe gut vertragen, was für den Erfolg des weiteren Schrittes der Synthese wesentlich war. Das Carbobenzoxy-Derivat IXb wurde durch katalytische Hydrierung mit Palladium-Kohle-Katalysator in die Base IXc übergeführt, die man mit den Verbindungen VIIa und b umsetzte. Aus dem Benzoyl-Derivat VIIa erhielt man dabei die Verbindung Xa. Diese erwies sich mit dem im Laufe der Konstitutionsermittlung bereiteten N-Benzoyl-Derivat des eisenfreien Grundkörpers von Ferrioxamin B als identisch. Das entsprechende Carbobenzoxy-Derivat Xb gab bei der Hydrogenolyse den eisenfreien Grundkörper des Ferrioxamins B (Xc), welcher mit Eisen(III)-Ion das Ferrioxamin B (XIc) selbst lieferte. Durch Acetylierung der Verbindung Xc konnte der eisenfreie Grundkörper Xd des Ferrioxamins D_1 hergestellt werden, welcher mit Eisen(III)-Ion das kristalline Ferrioxamin D_1 (XIId)⁶⁾ ergab. Die synthetischen eisenfreien Grundkörper und die Ferrioxamine selbst wurden papierchromatographisch sowie auf Grund ihrer IR.-Absorptionsspektren mit authentischen natürlichen Vergleichspräparaten identifiziert. Die beiden synthetischen Ferrioxamine zeigten im Antagonismus-Test⁷⁾ gegen Ferrimycin A die gleiche biologische Wirksamkeit, wie die entsprechenden natürlichen Wuchsstoffe.

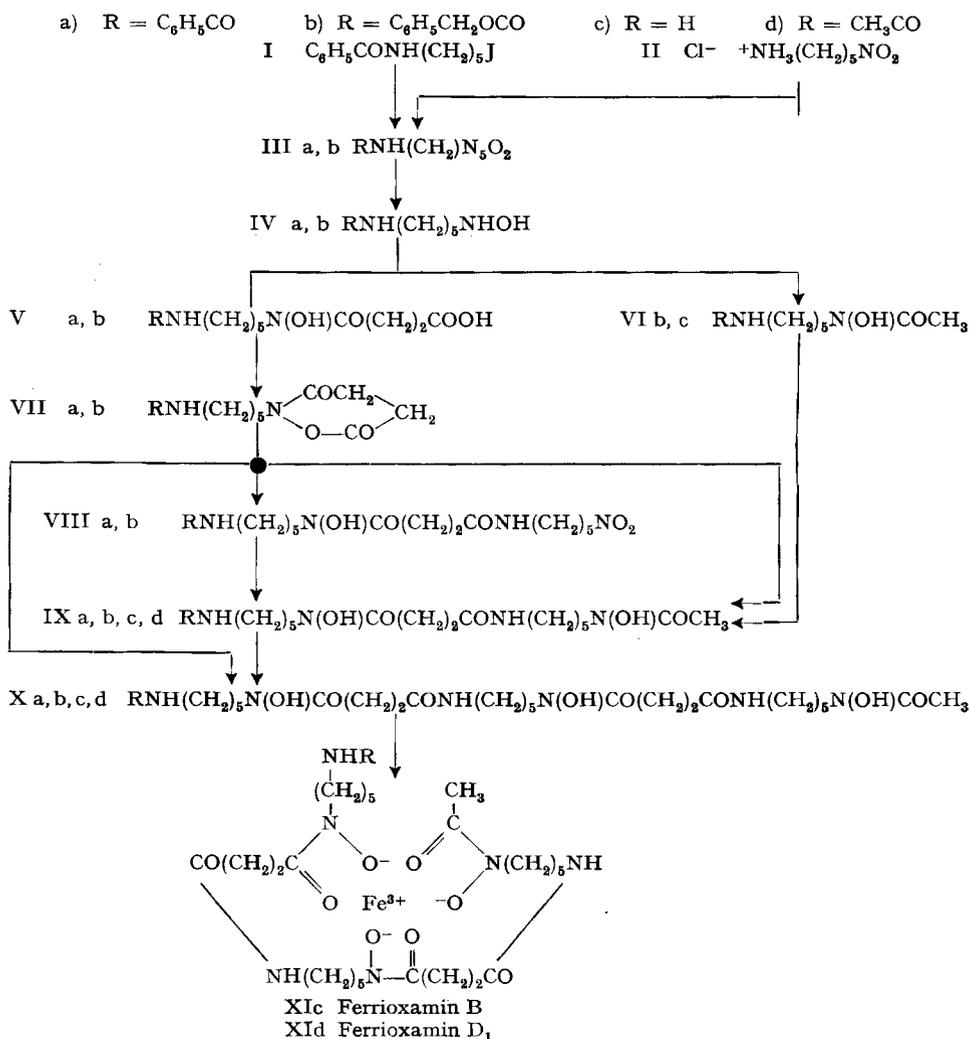
Das für die Synthese der Ferrioxamine B und D_1 verwendete Verfahren lässt sich in mancher Hinsicht variieren und ist auch für die Herstellung von homologen und analogen Verbindungen geeignet, worüber in einer späteren Mitteilung berichtet werden soll.

⁵⁾ N-Acyl-Derivate von 3,6-Dioxo-tetrahydro-1,2-oxazinen wurden von G. ERRERA, *Gazz. chim. ital.* **25**, *II*, 25, 263 (1895), hergestellt. Vgl. dazu C. D. HURD & D. G. BOTTERON, *J. org. Chemistry* **11**, 207 (1946).

⁶⁾ W. KELLER-SCHIERLEIN & V. PRELOG, *Helv.* **44**, 709 (1961).

⁷⁾ H. ZÄHNER, R. HÜTTER & E. BACHMANN, *Arch. Mikrobiol.* **36**, 325 (1960). Dr. H. ZÄHNER danken wir für die Ausführung der biologischen Teste.

Formelübersicht



Experimenteller Teil

1-Benzoylamino-5-nitro-pentan (IIIa). 15 g 1-Benzoylamino-5-jod-pentan⁹⁾ wurden in 50 g 1-Nitropropan gelöst und zur Lösung bei 60° in kleinen Portionen 8 g frisch hergestelltes Silbernitrit während 45 Min. gefügt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wurde darauf im Laufe

⁸⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Zweistrahl-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen. Die papierchromatographischen Untersuchungen der Ferrioxamine wurden mit dem Lösungsmittelsystem V nach H. BICKEL, R. BOSSHARDT, E. GÄUMANN, P. REUSSER, E. VISCHER, W. VOSER, A. WETTSTEIN & H. ZÄHNER, *Helv.* 43, 2118 (1960) ausgeführt. Für die Dünnschicht-Chromatographie wurde «Kieselgel G für Dünnschicht-Chromatographie MERCK» aktiviert bei 140° verwendet, für präparative Chromatographie «Kieselgel unter 0,03 mm MERCK».

⁹⁾ J. v. BRAUN & A. STEINDORFF, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 38, 169 (1905).

von $3\frac{1}{2}$ Std. auf 125° gesteigert. Nach dem Erkalten filtrierte man vom ausgeschiedenen Silber-salz ab und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der ölige Rückstand kristallisierte aus Alkohol-Äther in glänzenden Plättchen vom Smp. $70-74^\circ$, Ausbeute 8,1 g (72,5%). Zur Analyse wurde mehrmals aus Methanol umkristallisiert, Smp. $77-79^\circ$.

$C_{12}H_{16}O_3N_2$ Ber. C 61,00 H 6,83 N 11,86% Gef. C 60,75 H 6,98 N 11,66%

1-Carbobenzoxyamino-5-nitro-pentan (III b). Zu 20 g 1-Amino-5-nitro-pentan-hydrochlorid⁴⁾ in 150 ml 3N Natronlauge tropfte man bei 3° während 15 Min. unter Eiskühlung und Rühren gleichzeitig 22 g Carbobenzoychlorid und 25 ml 6N Natronlauge hinzu. Nach dem Zufügen der Reagenzien wurde 20 Min. weitergerührt, dann 2mal mit Äther ausgeschüttelt und die wässrige Lösung unter Eiskühlung mit Salzsäure angesäuert. Die Nitro-Verbindung fiel dabei kristallin aus, Ausbeute 27,2 g (86%), Smp. 52° . Zur Analyse wurde aus Chloroform-Äther umkristallisiert, Smp. $53-54^\circ$.

$C_{13}H_{18}O_4N_2$ Ber. C 58,63 H 6,81 N 10,52% Gef. C 58,85 H 7,10 N 10,51%

1-Benzoylamino-5-hydroxylamino-pentan (IVa). In eine Lösung von 7,5 g 1-Benzoylamino-5-nitro-pentan in 160 ml Alkohol und 120 ml 10-proz. Ammoniumchlorid-Lösung wurden bei $27-30^\circ$ unter starkem Rühren 7 g Zinkstaub in kleinen Portionen während 15 Min. eingetragen. Nach der Zugabe des Zinks wurde bei gleicher Temperatur weitergerührt, dann durch Celite filtriert und auf etwa 30 ml im Vakuum eingengt. Die erhaltene Emulsion versetzte man mit 100 ml 2N Salzsäure und schüttelte die ungelösten Anteile mit einem Äther-Chloroform-Gemisch aus. Die klare wässrige Lösung wurde darauf mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht und die Basen mehrmals mit Chloroform ausgezogen. Die getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen einen kristallinen Rückstand, welcher aus Chloroform-Äther umkristallisiert wurde, Ausbeute 4,3 g (62%), Smp. $88-90^\circ$.

Zur Analyse wurde die freie Base mit gasförmiger Salzsäure in Chloroform in das *Hydrochlorid* übergeführt. Dieses kristallisierte aus Chloroform-Äther in Nadeln vom Smp. $132-134^\circ$

$C_{12}H_{19}O_2N_2Cl$ Ber. C 55,69 H 7,39 N 10,83 Cl 13,70%
Gef. ,, 55,52 ,, 7,71 ,, 10,82 ,, 13,87%

1-Carbobenzoxyamino-5-hydroxylamino-pentan (IV b). Aus 12 g 1-Carbobenzoxyamino-5-nitro-pentan in 240 ml Alkohol und 180 ml 10-proz. Ammoniumchlorid-Lösung wurde durch Reduktion mit 10 g Zinkstaub und Aufarbeitung 8,4 g (74%) der sofort kristallisierenden Base erhalten, welche nach Umlösen aus Chloroform-Äther bei 104° schmolz.

Zur Analyse wurde das *Hydrochlorid*, Smp. $83-85^\circ$, bereitet.

$C_{13}H_{21}O_3N_2Cl$ Ber. C 54,00 H 7,32 N 9,69 Cl 12,27%
Gef. ,, 54,09 ,, 7,59 ,, 9,68 ,, 12,25%

1-Benzoylamino-5-(N-succinylhydroxylamino)-pentan (Va). 4 g 1-Benzoylamino-5-hydroxylamino-pentan wurden in 30 ml Pyridin mit 2,7 g Bernsteinsäureanhydrid 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Entfernen des Pyridins im Vakuum wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Aus den wässrigen Auszügen fiel beim Ansäuern ein Öl aus, das in Äthylacetat aufgenommen wurde. Der harzige Rückstand nach dem Eindampfen der Äthylacetat-Auszüge (6,5 g) lieferte durch Kristallisation aus Äthylacetat-Äther 3,2 g eines feinkristallinen Produktes. Den nach dem Eindampfen der Mutterlauge erhaltenen öligen Rückstand liess man über Nacht in 1N Kalilauge gelöst stehen. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung konnten weitere 1,6 g (insgesamt 4,8 g, 84%) des kristallinen Produktes erhalten werden, das nach Umlösen aus Äthylacetat bei $113-115^\circ$ schmolz.

$C_{16}H_{22}O_5N_2$ Ber. C 59,61 H 6,88 N 8,69% Gef. C 59,74 H 7,10 N 8,67%

1-Carbobenzoxyamino-5-(N-succinylhydroxylamino)-pentan (Vb). Das rohe Produkt aus 12 g 1-Carbobenzoxyamino-5-hydroxylamino-pentan und 9,5 g Bernsteinsäureanhydrid in 100 ml Pyridin wurde in 200 ml 2N Kalilauge 12 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Beim Ansäuern unter Eiskühlung fielen 15,3 g (91%) des kristallinen Produktes vom Smp. $113-115^\circ$ aus.

$C_{17}H_{24}O_6N_2$ Ber. C 57,94 H 6,87 N 7,95% Gef. C 57,89 H 6,92 N 7,88%

1-Carbobenzoxyamino-5-(N-acetylhydroxylamino)-pentan (VI b). 2,5 g 1-Carbobenzoxyamino-5-hydroxylamino-pentan wurden in 10 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen, das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand

in Chloroform aufgenommen. Die mit 2N Salzsäure gewaschenen und getrockneten Chloroform-Auszüge hinterliessen beim Eindampfen ein farbloses, viskoses Öl, das in 20 ml Alkohol gelöst und mit 50 ml 1N Kalilauge über Nacht stehengelassen wurde. Beim Einengen der mit Salzsäure angesäuerten Lösung fiel das kristalline Produkt aus, Ausbeute 2,8g (96%), Smp. 92°. Zur Analyse wurde aus Äthylacetat umkristallisiert, Smp. 93°.

$C_{15}H_{22}O_4N_2$ Ber. C 61,20 H 7,53 N 9,52% Gef. C 60,97 H 7,64 N 9,69%

1-Amino-5-(N-acetylhydroxylamino)-pentan (VIc). Die durch Hydrierung des Carbobenzoyl-Derivates VIb erhaltene rohe ölige Base (vgl. S. 636) wurde zur Charakterisierung in das kristalline *Hydrochlorid* übergeführt. 0,2 g Base in 5 ml Methanol wurden mit Chlorwasserstoff in abs. Methanol neutralisiert und die Lösung bis zur Trübung mit Äther versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden zur Analyse aus Methanol-Äther umgelöst, Smp. 130–131°.

$C_7H_{17}O_2N_2Cl$ Ber. C 42,74 H 8,71 N 14,24 Cl 18,03%
Gef. „ 42,65 „ 8,83 „ 14,30 „ 17,95%

2-(5-Benzoylamino-pentyl)-3,6-dioxo-tetrahydro-1,2-oxazin (VIIa). 4 g 1-Benzoylamino-5-(N-succinylhydroxylamino)-pentan wurden in 50 ml abs. Tetrahydrofuran mit 2,7 g Dicyclohexylcarbodiimid 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Abtrennen vom auskristallisierten Dicyclohexylharnstoff dampfte man im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in trockenem Äthylacetat aufgenommen, filtriert und mit Äther versetzt, worauf das Produkt langsam auskristallisierte. Nach 2maligem Umlösen aus Äthylacetat-Äther erhielt man schöne glänzende Kristalle vom Smp. 102–104°, Ausbeute 3,3 g (87,5%). Zur Analyse wurde nochmals umkristallisiert, Smp. 104–106°.

$C_{16}H_{20}O_4N_2$ Ber. C 63,14 H 6,62 N 9,21% Gef. C 62,90 H 6,62 N 9,31%

2-(5-Carbobenzoxyaminopentyl)-3,6-dioxo-tetrahydro-1,2-oxazin (VIIb). – a) 4 g 1-Carbobenzoxyamino-5-(N-succinylhydroxylamino)-pentan wurden in 100 ml Acetanhydrid 5 Std. auf 95–100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, zuletzt unter Zugabe von Benzol, und der Rückstand aus Äthylacetat-Äther umgelöst. Man erhielt so 3,2 g (84% d. Th.) Produkt vom Smp. 79–81°.

b) 8 g desselben Ausgangsmaterials wurden in 100 ml abs. Tetrahydrofuran mit 5,1 g Dicyclohexylcarbodiimid stehengelassen und dann wie das entsprechende Benzoyl-Derivat VIIa aufgearbeitet, Ausbeute 6,15 g (81%).

Zur Analyse wurde mehrmals aus Äthylacetat-Äther umkristallisiert, Smp. 84–85°.

$C_{17}H_{22}O_5N_2$ Ber. C 61,06 H 6,63 N 8,38% Gef. C 61,00 H 6,62 N 8,31%

1-Benzoylamino-6-hydroxy-16-nitro-7,10-dioxo-6,11-diazaheptadecan (VIIIa). 1,11 g 1-Amino-5-nitro-pentan-hydrochlorid wurden in 10 ml Methanol mit 0,36 g Natriummethylat versetzt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand fügte man eine Lösung von 2 g der Verbindung VIIa in 20 ml abs. Tetrahydrofuran, erwärmte das Reaktionsgemisch unter Umschwenken 15 Min. auf dem Wasserbad, filtrierte vom Natriumchlorid und dampfte das Lösungsmittel ab. Der Rückstand lieferte durch Umkristallisieren aus Äthylacetat-Methanol 2,3 g (80%) Produkt vom Smp. 110–112°. Zur Analyse wurde mehrmals aus Äthylacetat-Methanol umkristallisiert, Smp. 114–116°.

$C_{21}H_{32}O_6N_4$ Ber. C 57,78 H 7,39 N 12,84% Gef. C 58,11 H 7,88 N 12,66%

1-Carbobenzoxyamino-6-hydroxy-16-nitro-7,10-dioxo-6,11-diazaheptadecan (VIIIb). Analog wie beim Benzoyl-Derivat VIIIa beschrieben, wurde aus 0,96 g 1-Amino-5-nitropentan-hydrochlorid und 2 g Verbindung VIIb 2,3 g (82%) eines kristallinen Produktes vom Smp. 95–97° erhalten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthylacetat-Methanol schmolz das Analysenpräparat bei 99–101°.

$C_{22}H_{34}O_7N_4$ Ber. C 56,64 H 7,35 N 12,01% Gef. C 56,79 H 7,55 N 11,52%

1-Benzoylamino-6-hydroxy-16-(N-acetylhydroxylamino)-7,10-dioxo-6,11-diazaheptadecan (IXa). Zu 1 g Nitro-Verbindung VIIIa in 30 ml Alkohol und 20 ml 10-proz. Ammoniumchlorid-Lösung wurden bei 30° während 10 Min. 0,60 g Zinkstaub in kleinen Portionen zugefügt. Nachdem noch 20 Min. bei gleicher Temperatur weitergerührt worden war, filtrierte man durch Celite und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wurde mit Alkohol ausgezogen, die Auszüge zur Trockene eingedampft und mit Acetanhydrid und Pyridin 24 Std. bei Zimmer-

temperatur stehengelassen. Der Rückstand nach dem Abdestillieren von Acetanhydrid und Pyridin im Vakuum wurde in Chloroform aufgenommen und mit verd. Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Eindampfen der getrockneten Chloroform-Lösung im Vakuum blieben 1,4 g eines Harzes zurück, welches an Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Äthylacetat-Alkohol, 9:1, konnten 0,805 g eines viskosen Öls eluiert werden, das in 5 ml Alkohol und 20 ml 1N Kalilauge über Nacht stehengelassen wurde. Beim Ansäuern und Einengen der Lösung fiel das Produkt in farblosen Kristallen aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol wurden 0,58 g (54%) des Produktes vom Smp. 160–164° erhalten. Zur Analyse wurde aus Methanol umgelöst, Smp. 165°.

$C_{23}H_{38}O_6N_4$ Ber. C 59,64 H 7,81 N 12,06% Gef. C 59,54 H 7,75 N 12,13%

1-Carbobenzoxyamino-6-hydroxy-16-(N-acetylhydroxylamino)-7,10-dioxo-6,11-diazahexadecan (IX b). – a) 2 g der Nitro-Verbindung VIII b wurden in 40 ml Alkohol und 30 ml 10-proz. Ammoniumchlorid-Lösung mit 1,3 g Zinkstaub reduziert und das Reaktionsgemisch auf gleiche Weise wie das entsprechende Benzoyl-Derivat IX a durch Acetylierung, Chromatographie und partielle alkalische Verseifung aufgearbeitet. Man erhielt nach Umkristallisieren aus Methanol-Äthylacetat 1,36 g (64%) eines Produktes vom Smp. 138–140°. Zur Analyse wurde mehrmals aus Methanol umkristallisiert, Smp. 142–144°.

$C_{24}H_{38}O_7N_4$ Ber. C 58,28 H 7,74 N 11,33% Gef. C 58,12 H 7,86 N 11,17%

b) 2,5 g 1-Carbobenzoxyamino-5-(N-acetylhydroxylamino)-pentan (VI b) wurden in 50 ml Methanol mit 0,8 g 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator 3 Std. hydriert. Das durch Filtration und Eindampfen im Vakuum als farbloses Öl erhaltene Zwischenprodukt VI c (1,5 g) wurde mit einer Lösung von 2,8 g der Verbindung VII b in 50 ml Tetrahydrofuran kurz auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Einengen der Lösung schied sich ein feinkristallines Produkt aus, das nach Kristallisation aus Methanol-Äthylacetat bei 140–142° schmolz, Ausbeute 3,35 g (79,5%).

1-Benzoylamino-6,17-dihydroxy-7,10,18,21-tetraoxo-27-(N-acetylhydroxylamino)-6,11,17,22-tetraazaheptaekosan (X a). 0,20 g der Verbindung IX b wurden in 25 ml Methanol mit 75 mg 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator 3 Std. hydriert. Das ölige, rohe Hydrierungsprodukt (vgl. unten), welches nach dem Eindampfen der vom Katalysator abfiltrierten Lösung zurückblieb, wurde mit 0,13 g der Verbindung VII a in 5 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt und kurz auf dem Wasserbad erwärmt. Das Lösungsmittel wurde darauf abdestilliert und durch Methanol ersetzt, wobei sich eine schwer lösliche Verbindung ausschied. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Eisessig-Alkohol erhielt man 0,175 g (59%) des Produktes vom Smp. 190–192°, das mit dem authentischen N-Benzoyl-Derivat des eisenfreien Grundkörpers von Ferrioxamin B keine Smp.-Erniedrigung gab. Die IR.-Absorptionsspektren der beiden Verbindungen waren identisch und ihre Eisen(III)-Komplexe zeigten das gleiche papierchromatographische Verhalten.

$C_{32}H_{52}O_9N_6$ Ber. C 57,81 H 7,88 N 12,64% Gef. C 57,65 H 7,80 N 12,26%

1-Amino-6-hydroxy-16-(N-acetylhydroxylamino)-7,10-dioxo-6,11-diazahexadecan (IX c). Das farblose Harz, das durch Hydrierung des Carbobenzoxy-Derivates IX b erhalten wurde, kristallisierte aus Methanol-Äther. Nach 3maligem Umlösen schmolz die Base bei 137–138°. Zur Analyse wurde das Hydrochlorid hergestellt, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther bei 159–160° schmolz.

$C_{16}H_{33}O_5N_4Cl$ Ber. C 48,41 H 8,38 N 14,12% Gef. C 48,19 H 8,68 N 13,84%

Ein Teil der Base wurde mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert und das rohe Acetylierungsprodukt auf übliche Weise durch Chromatographie an Kieselgel und Behandlung mit verd. Kalilauge aufgearbeitet. Nach Ansäuern und Einengen nahm man das Produkt in Phenol-Chloroform auf und verdängte es aus dem Auszug durch Zugabe von Äther in Wasser. Die mit Äther gewaschene wässrige Lösung hinterliess beim Eindampfen die kristalline Verbindung IX d, welche mehrmals aus Methanol umkristallisiert wurde, Smp. 150°.

$C_{18}H_{36}O_6N_4$ Ber. C 53,71 H 8,52 N 13,86% Gef. C 53,55 H 8,46 N 13,98%

1-Carbobenzoxyamino-6,17-dihydroxy-7,10,18,21-tetraoxo-27-(N-acetylhydroxylamino)-6,11,17,22-tetraazaheptaekosan (X b). Die rohe Base, welche durch Hydrierung von 3 g der Verbindung IX b bereit worden war, lieferte durch Umsetzung mit 2 g Verbindung VII b 2,8 g (66%) eines feinkörnigen Produktes, das nach Umkristallisieren aus Methanol bei 158–160° schmolz.

$C_{33}H_{54}O_{10}N_6$ Ber. C 57,05 H 7,83 N 12,10% Gef. C 56,85 H 8,26 N 11,99%

1-Amino-6,17-dihydroxy-7,10,18,21-tetraoxo-27-(N-acetylhydroxylamino)-6,11,17,22-tetraazaheptaekosan (Xc). 0,50 g des Carbobenzoxy-Derivates Xb wurden in 250 ml Methanol unter Zusatz von 10 ml 0,1N Salzsäure mit 0,20 g 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator während 5 Std. hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels, zuletzt unter Zugabe von Benzol, blieb ein kristalliner Rückstand zurück, der durch Umlösen aus Methanol 0,39 g des Produktes als Hydrochlorid vom Smp. 168–170° lieferte. Zur Analyse wurde mehrmals aus schwach salzsaurem Methanol umkristallisiert, Smp. 172–175°. Die Verbindung war auf Grund von Misch-Smp., IR.-Absorptionsspektrum und chromatographischem Verhalten mit dem Hydrochlorid des eisenfreien Grundkörpers von Ferrioxamin B identisch.

$C_{25}H_{49}O_8N_6Cl$	Ber. C 50,28	H 8,27	N 14,08	Cl 5,94%
	Gef. „ 50,11	„ 8,28	„ 13,97	„ 5,84%

Ferrioxamin B (XIc). 0,20 g der synthetischen Verbindung Xc wurden in Wasser mit einem Überschuss von Eisen(III)-chlorid versetzt, die rotviolette Lösung mit Natriumacetat gepuffert, mit Natriumchlorid gesättigt und 4mal mit Phenol-Chloroform ausgeschüttelt. Das Ferrioxamin B wurde aus den getrockneten Phenol-Chloroform-Auszügen mit Äther in Wasser verdrängt. Nach dem Eindampfen der zur Entfernung von Phenol gründlich mit Äther gewaschenen wässrigen Lösung blieben 0,21 g eines rotbraunen Pulvers zurück, das 2 mal aus Methanol mit Äther umgefällt wurde. Das so erhaltene Produkt erwies sich auf Grund seines IR.-Absorptionsspektrums, papierchromatographischen Verhaltens und biologischer Aktivität als identisch mit dem natürlichen Ferrioxamin B-hydrochlorid.

1-Acetylamino-6,17-dihydroxy-7,10,18,21-tetraoxo-27-(N-acetylhydroxylamino)-6,11,17,22-tetraazaheptaekosan (Xd). 0,50 g des Carbobenzoxy-Derivates Xb wurden in 150 ml Eisessig mit 0,20 g 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator 5 Std. hydriert. Der Rückstand nach dem Eindampfen der filtrierten essigsauren Lösung wurde 12 Std. mit Acetanhydrid-Pyridin stehengelassen und das Acetylierungsprodukt auf übliche Weise mit verd. Kalilauge behandelt, um die NO-Acetyl-Gruppen zu verseifen. Zur Isolierung wurde die hydrophile Verbindung in Phenol-Chloroform aufgenommen und mit Äther in Wasser verdrängt. Das so erhaltene Produkt schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol bei 180°, Ausbeute 0,38 g. Zur Analyse wurde das rohe Acetylierungsprodukt vor der Behandlung mit Kalilauge an Kieselgel chromatographiert. Die mit 5% Methanol in Chloroform eluierten Fraktionen lieferten nach Behandlung mit Kalilauge und Umkristallisieren aus Methanol das reine Produkt vom Smp. 186–188°, welches mit einem authentischen Vergleichspräparat keine Smp.-Erniedrigung zeigte. Die IR.-Absorptionsspektren der natürlichen und der synthetischen Verbindung waren identisch.

$C_{27}H_{50}O_9N_6$	Ber. C 53,80	H 8,36	N 13,94%	Gef. C 53,73	H 8,42	N 13,98%
----------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

Ferrioxamin D₁ (XI d). 0,20 g der synthetischen Verbindung Xd wurden auf übliche Weise in den kristallinen Eisen(III)-Komplex übergeführt, welcher auf Grund des IR.-Absorptionsspektrums, papierchromatographischen Verhaltens und biologischer Wirksamkeit mit dem natürlichen Ferrioxamin D₁ identisch ist.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

SUMMARY

The natural microbial growth factors, ferrioxamines B and D₁, have been synthesized by the reaction sequence III → XI.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich