

200. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten

38. Mitteilung¹⁾

Die Synthese des Ferrioxamins G

von V. Prelog und A. Walser

(28. VI. 62)

Vor kurzem²⁾ haben wir über die Synthese von zwei eisenhaltigen Wuchsstoffen aus Actinomyceten, Ferrioxamine B³⁾ und D₁⁴⁾, berichtet. Durch eine sinngemässe Änderung des veröffentlichten Verfahrens liess sich nun ein weiterer Vertreter der gleichen Wuchsstoff-Gruppe, das Ferrioxamin G (V)⁵⁾, herstellen. Als Ausgangsmaterial diente das früher beschriebene²⁾ 3,6-Dioxo-tetrahydro-1,2-oxazin-Derivat I, welches mit Methanol in Gegenwart von Triäthylamin in den Methylester des Carbobenzoxycaminc-5-(N-succinyl-hydroxylamino)-pentans (IIa) übergeführt wurde. Die Amino-Verbindung IIb, welche daraus durch hydrogenolytische Entfernung der Carbobenzoxy-Gruppe bereitet wurde, lieferte bei der Umsetzung mit dem 3,6-Dioxo-tetrahydro-1,2-oxazin-Derivat I das Carbobenzoxy-Derivat IIIa. Die Wiederholung der Reaktionsfolge: katalytische Decarbobenzoxylierung, Umsetzung mit dem Reagens I und nochmalige katalytische Decarbobenzoxylierung führten schliesslich zum Methylester des eisenfreien Grundkörpers des Ferrioxamins G (IVb). Aus diesem konnte durch Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin und Verseifung der NO-Acetylgruppen mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung der kristalline Acetylmethylester des eisenfreien Grundkörpers von Ferrioxamin G (IVc) erhalten werden. Der aus dem synthetischen Acetyl-methylester IVc hergestellte kristalline Eisen(III)-Komplex (VI) war auf Grund von Smp., Misch-Smp., IR.-Absorptionsspektrum und chromatographischem Verhalten mit dem aus dem natürlichen Wuchsstoff hergestellten Derivat identisch.

Das amorphe Hydrochlorid des Ferrioxamins G (V) selbst konnte durch Verseifung des Methylesters IVb mit kalter Kalilauge und Überführung des erhaltenen Produktes in das Hydrochlorid des Eisen(III)-Komplexes bereitet werden. Dieses war auf Grund seines IR.-Absorptionsspektrums und des papierchromatographischen Verhaltens mit Ferrioxamin-G-hydrochlorid identisch.

Da das Ferrioxamin G schon früher in das Ferrioxamin E⁶⁾ übergeführt wurde, sind jetzt von den acht bisher isolierten Ferrioxaminen (A, B, C, D₁, D₂, E, F und G) diejenigen vier (B, D₁, E und G), deren Konstitution beschrieben wurde, synthetisch zugänglich.

¹⁾ 37. Mitt. Helv. 45, 1396 (1962).

²⁾ V. PRELOG & A. WALSER, Helv. 45, 631 (1962).

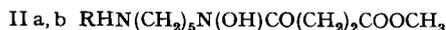
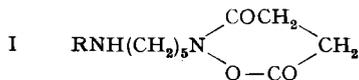
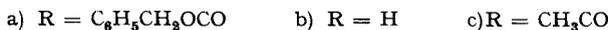
³⁾ H. BICKEL, G. E. HALL, W. KELLER-SCHIERLEIN, V. PRELOG, E. VISCHER & A. WETTSTEIN, Helv. 43, 2129 (1960).

⁴⁾ W. KELLER-SCHIERLEIN & V. PRELOG, Helv. 44, 709 (1961).

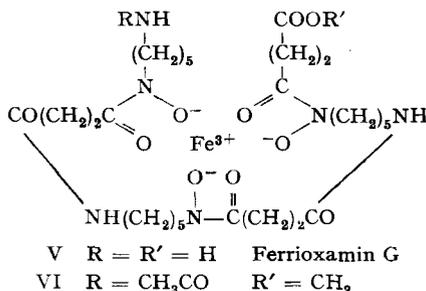
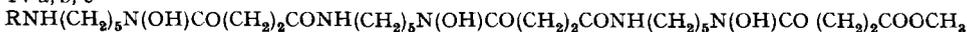
⁵⁾ W. KELLER-SCHIERLEIN & V. PRELOG, Helv. 45, 590 (1962).

⁶⁾ W. KELLER-SCHIERLEIN & V. PRELOG, Helv. 44, 1981 (1961).

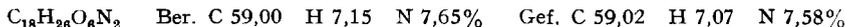
Formelübersicht



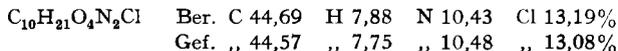
IV a, b, c



Experimentelles⁷⁾. – 1-Amino-5-(N-succinylhydroxylamino)-pentan-methylester. Carbo-benzoxy-Derivat (IIa). 3,0 g 2-(5-Carbobenzoxyaminopentyl)-3,6-dioxo-tetrahydro-1,2-oxazin (I) wurden in 50 ml abs. Methanol mit 1 ml wasserfreiem Triäthylamin 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum wurde der Rückstand in Chloroform gelöst und diese Lösung mit verd. Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Das Produkt, welches beim Eindampfen des Chloroforms zurückblieb, wurde aus Äthylacetat-Äther umkristallisiert. Ausbeute 2,9 g (82%), Smp. 75–76°.



Hydrochlorid der Amino-Verbindung IIb. 2,5 g Carbobenzoxy-Derivat IIa wurden in 75 ml Methanol mit 500 mg 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator im Wasserstoffstrom $3\frac{1}{2}$ Std. hydriert. Während der Hydrierung gab man in 4 Portionen 1 Äquivalent Chlorwasserstoff in trockenem Methanol hinzu. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde schonend eingengt und mit Äther versetzt. Man erhielt so 1,68 g (93%) glänzende Kristalle, welche zur Analyse aus Methanol-Äther umkristallisiert wurden, Smp. 102–103°.



1-Amino-6,17-dihydroxy-7,10,18-trioxo-20-carbomethoxy-6,11,17-triaza-eikosan. Carbo-benzoxy-Derivat (IIIa). 1,5 g Hydrochlorid der Amino-Verbindung IIb wurden mit 0,35 g Natrium-methoxid in wenig Methanol versetzt. Die vom ausgeschiedenen Natriumchlorid abgetrennte Lösung dampfte man im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 2,0 g 3,6-Dioxo-tetrahydro-1,2-oxazin-Derivat I 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Der

⁷⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Zweistrahlspektrophotometer, 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°, für präparative Chromatographie «Kieselgel unter 0.08 mm MERCK», verwendet.

harzige Rückstand nach dem Verdampfen des Lösungsmittels kristallisierte aus Äthylacetat und wurde aus Methanol-Äthylacetat umgelöst. Ausbeute 2,15 g (67%), Smp. 129–131°.

$C_{27}H_{42}O_9N_4$ Ber. C 57,23 H 7,47 N 9,89% Gef. C 57,00 H 7,34 N 9,94%

Hydrochlorid der Amino-Verbindung IIIb. 1,7 g Carbobenzoxy-Derivat IIIa wurden in 200 ml Methanol unter Zugabe von methanolischer Salzsäure wie üblich durch katalytische Hydrierung decarbobenzoxyliert. Durch Versetzen der vom Katalysator abgetrennten und eingengten Lösung mit Äther fielen 1,37 g (97%) feinkristallines Hydrochlorid aus, welches aus Methanol-Äther umgelöst wurde, Smp. 131–133°.

$C_{19}H_{37}O_7N_4Cl$ Ber. C 48,66 H 7,95 N 11,96 Cl 7,56%
Gef. „ 48,67 „ 8,01 „ 12,03 „ 7,38%

1-Amino-6,17,28-trihydroxy-7,10,18,21,29-pentaoxo-31-carbomethoxy-6,11,17,22,28-pentazahentriakontan. Carbobenzoxy-Derivat (IVa). 1,1 g Hydrochlorid der Amino-Verbindung IIIb wurden in 20 ml abs. Methanol mit 0,125 g Natriummethoxid und 0,80 g 3,6-Dioxo-tetrahydro-1,2-oxazin-Derivat I versetzt und 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Das schwerlösliche Produkt kristallisierte aus dem Reaktionsgemisch und wurde zuerst aus wässrigem Methanol und dann aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 0,75 g (42%), Smp. 163–165°.

$C_{30}H_{58}O_{12}N_8$ Ber. C 56,38 H 7,62 N 10,96% Gef. C 56,38 H 7,69 N 11,00%

Hydrochlorid der Amino-Verbindung IVb. Durch katalytische Decarbobenzoxylierung erhielt man aus 0,60 g des Carbobenzoxy-Derivates IVa 0,465 g (89%) eines nach Umlösen aus Methanol-Äther bei 135–140° unscharf schmelzenden Produktes.

$C_{28}H_{53}O_{10}N_8Cl$ Ber. C 50,25 H 7,98 N 12,56% Gef. C 49,88 H 8,25 N 12,18%

Acetyl-Derivat IVc. 0,30 g des Hydrochlorids der Amino-Verbindung IVb wurden 24 Std. mit Acetanhydrid-Pyridin kalt acetyliert. Das gelbliche Produkt, das man nach üblicher Aufarbeitung erhielt, wurde an der 50fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Die mit Chloroform-Methanol, 19:1, eluierten Fraktionen, welche dünnschichtchromatographisch einheitlich waren, liess man in 10 ml Methanol mit 5 ml gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung über Nacht im Kühlschrank stehen. Beim Ansäuern und Einengen im Vakuum fiel das kristalline Produkt aus. Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert, Smp. 185°.

$C_{30}H_{54}O_{11}N_8$ Ber. C 53,40 H 8,07 N 12,49% Gef. C 53,32 H 8,09 N 12,48%

Ferrioxamin G (V). 0,10 g Hydrochlorid der Amino-Verbindung IVb wurden drei Tage mit 2 ml 2N Kalilauge stehengelassen, angesäuert, mit Eisen(III)-chlorid versetzt, mit Natriumacetat gepuffert und der Eisen(III)-Komplex mit Phenol-Chloroform, 1:1, extrahiert. Die Auszüge wurden mehrmals mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und 0,01N Salzsäure gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der Eisen(III)-Komplex wurde durch Zugabe von Äther in die wässrige Schicht verdrängt, welche man zur Entfernung von Phenol mit Äther ausschüttelte und dann im Vakuum eindampfte. Der Eindampfrückstand wurde in Methanol gelöst und mit Äther ausgefällt. Ausbeute 77 mg eines amorphen rotbraunen Pulvers, dessen IR.-Absorptionsspektrum und papierchromatographisches Verhalten identisch waren mit denjenigen des authentischen Ferrioxamin-G-hydrochlorids.

N-Acetylferrioxamin-G-methylester (VI). 50 mg Acetyl-Derivat IVc wurden in 10 ml Wasser mit Eisen(III)-chlorid versetzt. Die Lösung wurde mit Natriumacetat gepuffert, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Chloroform ausgezogen. Der rotbraune Rückstand der eingedampften Chloroformauszüge wurde aus Methanol unter Zugabe von Äther kristallisiert, Smp. 202–204°. Keine Smp.-Erniedrigung mit einem authentischen Vergleichspräparat. Das IR.-Absorptionsspektrum und das chromatographische Verhalten waren auch identisch mit denjenigen des Vergleichspräparates.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

SUMMARY

The natural microbial growth factor, ferrioxamine G, has been synthesized by the reaction sequence I \rightarrow V.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich