



Doctoral Thesis

## **Synthetische Modelle für den Antagonismus zwischen Sideromycinen und Sideraminen**

**Author(s):**

Naegeli, Hans-Ulrich

**Publication Date:**

1978

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000151100> →

**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](#).

**Synthetische Modelle für den Antagonismus  
zwischen Sideromycinen und Sideraminen**

ABHANDLUNG

zur Erlangung  
des Titels eines Doktors der technischen Wissenschaften  
der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH

vorgelegt von

HANS-ULRICH NAEGELI  
dipl. Chem. ETH  
geboren am 15. September 1950  
von Bülach (Kt. Zürich)

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

## ZUSAMMENFASSUNG

1. Von den Sideraminen Ferricrocin und Ferrioxamin B wurden semisynthetische Derivate hergestellt, die zur Untersuchung des Antagonismus zwischen Sideromycinen und Sideraminen dienen. Die Herstellung dieser Derivate gelang durch Kondensations- und Additionsreaktionen von Sulfonamid- und Nalidixinsäurederivaten mit den entsprechenden Sideraminen. Die semisynthetischen Verbindungen sind an der Universität Tübingen auf ihre biologischen Aktivitäten untersucht worden. Die Resultate erhärten die Vorstellungen über den Antagonismus zwischen Sideromycinen und Sideraminen, die auf Grund früherer mikrobiologischer Untersuchungen sowie Rezeptorexperimenten gewonnen worden waren.
2. Eine Synthese des Enantiomeren vom natürlichen Sideramin Ferrichrom wurde von D-Ornithin ausgehend durchgeführt. Nach der Methode der gemischten Anhydride koppelte man D-Ornithin an Glycyl-glycyl-glycinmethylester zum linearen Hexapeptid, wobei als  $\alpha$ -Aminoschutzgruppe tert. Butyloxy und als  $\delta$ -Aminoschutzgruppe Carbobenzoxy Verwendung fand. Die Cyclisation der linearen Verbindung erfolgte über den aktiven p-Nitrophenylester in heissem Pyridin. Die Ueberführung der  $\delta$ -Aminogruppe der D-Ornithinreste in die Hydroxyaminogruppe gelang über ein Oxaziridin, und selektive Acetylierung sowie Eiseneinbau führte zum kristallinen Produkt, dessen spektroskopischen und chromatographischen Eigenschaften denjenigen natürlichen Ferrichroms entsprechen. Hingegen sind die optischen Drehungen sowie die CD Kurven entgegengesetzt. Die biologische Aktivität von enantio-Ferrichrom verhält sich ähnlich wie die der natürlichen Verbindung.

3. Die Desferriverbindungen der Siderochrome O-(Phenyl-carbamoyl)-ferricrocin und O-(Pyridyl-3-carbamoyl)-ferricrocin liess man auf ihre Fähigkeit als Eisenkomplexbildner im Tierversuch überprüfen. Die guten Eisenausscheidungsraten rechtfertigen weitere Versuche über die Anwendbarkeit dieser Verbindungen.

## SUMMARY

1. Semisynthetic compounds of the sideramines ferricrocine and ferrioxamine B were synthesized to examine the antagonism between sideromycins and sideramines. The derivatives were obtained by condensation and addition reactions of different sulfonamides or nalidixic acid with the corresponding sideramines. The biologic activities of the semisynthetic compounds were examined at the University of Tübingen. The experiments prove the correctness of earlier hypotheses on the antagonism between sideromycines and sideramines.
2. Starting from D-ornithine a synthesis of the enantiomer of the natural sideramine ferrichrome was carried out. The construction of the cyclohexapeptid D-Orn<sub>3</sub>-Gly<sub>3</sub> was performed by conventional methods of polypeptid chemistry. For the oxidation of the  $\delta$ -amino groups of the D-ornithine residues to hydroxylamino groups by the oxaziridine pathway was successful. The final steps - introduction of the acetyl groups and formation of the iron trihydroxamate complex - followed known procedures. The spectroscopic and chromatographic properties of the crystalline product correspond to those of natural ferrichrome, the optical rotations and CD curves were opposite. The biological activity of enantio-ferrichrome was similar to that of the natural sideramine.
3. The desferri-siderochromes O-(phenyl-carbamoyl)-ferricrocine and O-(pyridine-3-carbamoyl)-ferricrocine were synthesized and tested for evaluation as iron chelators in the hypertransfused rat. The good iron excretion rates induced by these compounds justify further experiments.