

Über eisenhaltige Wachstumsfaktoren, die Sideramine, und ihre Antagonisten, die eisenhaltigen Antibiotika Sideromycine¹

Von H. BICKEL², E. GÄUMANN³, W. KELLER-SCHIERLEIN⁴, V. PRELOG⁴, E. VISCHER²,
A. WETTSTEIN² und H. ZÄHNER³

1. *Ferrimycine und Ferrioxamine.* Im Verlaufe unserer Untersuchungen über antibiotikabildende Actinomyceten konnten wir braunrote, antibiotisch hochwirksame Stoffe isolieren, deren charakteristisches Merkmal es ist, dass sie komplex gebundenes Eisen enthalten. Sie sind sowohl *in vitro* als auch *in vivo* besonders gegen gram-positive Mikroorganismen stark wirksam. Die von uns am eingehendsten untersuchten Antibiotika aus *Streptomyces griseoflavus* (Krainsky) Waksman et Henrici (Stamm ETH 9578) nennen wir *Ferrimycine*.

Weitere Untersuchungen von Stoffwechselprodukten der Actinomyceten, bei welchen die für Ferrimycine entwickelten Isolierungsmethoden verwendet wurden, führten zu anscheinend verwandten, rotbraunen eisenhaltigen Verbindungen, die zwar antibiotisch unwirksam waren, sich jedoch sowohl *in vitro* als auch *in vivo* als hochwirksame Antagonisten der Ferrimycine entpuppten. Diese Stoffe nennen wir *Ferrioxamine*. Das eingehendere Studium des Antagonismus zwischen Ferrimycinen und Ferrioxaminen zeigte, dass die letzteren Wuchsstoffe für Mikroorganismen sind und dass der Antagonismus auf einer Hemmung der Wuchsstoffwirkung beruht.

2. *Der Antagonismus-Test.* Der Antagonismus zwischen Ferrioxaminen und Ferrimycinen erlaubte für beide Verbindungsgruppen mikrobiologische Tests auszuarbeiten. Mit diesen lassen sich die genannten Wachstumsfaktoren und Antibiotika und – wie wir später zeigen werden – auch weitere verwandte Stoffe noch in starker Verdünnung ($< 10^{-7}$) nachweisen und bestimmen, was ihre Auffindung und Isolierung bedeutend erleichterte⁵.

Eine Ausführungsform der Tests, welche die antagonistische Wirkung der Ferrioxamine und der Ferrimycine veranschaulicht, ist in Abbildung 1 dargestellt. Ein Filterpapierstreifen wird mit einer verdünnten Ferrimycin-Lösung, ein zweiter mit Ferrioxamin-

Lösung getränkt, und beide werden in gekreuzter Lage auf Antibiotika-Testplatten gelegt. Im Hemmhof, welcher sich um den Streifen mit dem Antibiotikum bildet, entsteht an der Kreuzung der beiden Streifen eine keilförmige Einschnürung, deren Form und Dimensionen unter Standardbedingungen zur quantitativen Bestimmung verwendet werden können.

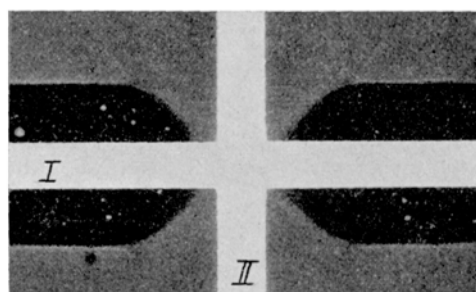


Abb. 1. Antagonismus zwischen Ferrioxaminen (Streifen II) und Ferrimycinen (Streifen I) (natürliche Grösse) Testorganismus: *Bacillus subtilis*

3. *Sideromycine.* Mit Hilfe dieses Testes konnten wir bisher ungefähr 50 Actinomycetenstämme als Produzenten von Antibiotika erkennen, deren Wirkung durch Ferrioxamine aufgehoben wird. Diese Antibiotika sind lediglich in stark polaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Wasser, Dimethylformamid, Glykol und Methylcellosolve, und einzelne noch in Methanol löslich. Eine besondere Eigenschaft ist ihre gute Löslichkeit in Phenol oder in Gemischen von Phenol und Lipoidlösungsmitteln. Sie lassen sich durch Adsorption, Fällung,

¹ 22. Mitteilung, Stoffwechselprodukte von Actinomyceten; 21. Mitteilung: *Helv. chim. Acta* 43, im Druck (1960).

² Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, Pharmazeutische Abteilung.

³ Institut für spezielle Botanik der ETH, Zürich.

⁴ Organisch-chemisches Laboratorium der ETH, Zürich.

⁵ H. ZÄHNER, R. HÜTTER und E. BACHMANN, *Arch. Mikrobiol.*, im Druck (1960).

Verteilung, Chromatographie und Elektrophorese von ihren Begleitstoffen trennen und durch Papierchromatographie und Papierelektrophorese charakterisieren.

Unter den bekannten Stoffwechselprodukten von Actinomyceten befinden sich bereits einige antibiotisch wirksame Substanzen, die durch ihren Gehalt an Eisen auffallen. Der erste Vertreter dieser Gruppe, das gegen gram-positive und -negative Keime wirksame Grisein, wurde schon 1947 von WAKSMAN *et al.*⁶ in den Kulturfiltraten eines Stammes von *Streptomyces griseus* Waksman et Henrici gefunden und von KUEHL *et al.*⁷ in hochgereinigter Form als rotes Pulver isoliert. GAUSE und BRAZHNIKOVA⁸ fanden 1951 ein weiteres eisenhaltiges Antibiotikum, das Albomycin, das von einer als *Actinomyces subtropicus* Kudrina et Kochetkova⁹ bezeichneten Streptomycetenart gebildet wird. Es zeigte gemäss STAPLEY und ORMOND¹⁰ sehr ähnliche physikalisch-chemische und mikrobiologische Eigenschaften wie Grisein. Das von BRAZHNIKOVA *et al.*¹¹ vorerst als einheitliche Hauptkomponente des Albomycincomplexes aufgefasste δ -Albomycin wurde neuerdings von MIKEŠ und ŠORM¹² in 2 Komponenten δ_1 und δ_2 aufgetrennt. Die Anreicherung einer weiteren Grisein-ähnlichen Substanz, des Antibiotikums A 1787, wurde von THRUM¹³ untersucht, und schliesslich sind kürzlich von SENSI und TIMBAL¹⁴ antibiotisch wirksame Substanzen, die mit Grisein gekreuzte Resistenz zeigen, aus Kulturfiltraten von zwei nicht klassifizierten Streptomyces-Stämmen L. A. 5352 und L. A. 5937 erhalten worden.

Diese Stoffe zeigen die gleiche antagonistische Wirkung gegen die Ferrioxamine wie die Ferrimycine. Wir schlagen für solche eisenhaltige Antibiotika – sowohl für die von uns gefundenen als auch für die früher beschriebenen – den Oberbegriff *Sideromycine* vor. Die anderen bekannten Antibiotika, die wir in grosser Zahl geprüft haben, werden von Ferrioxaminen nicht antagonistisch beeinflusst. Die Sideromycine sind weiter charakterisiert durch eine hohe Resistenz-Bildungsrate und dadurch, dass sie untereinander gekreuzte Resistenz zeigen. Die drei Eigenschaften – der Antagonismus, die rasche Resistenzbildung und gekreuzte Resistenz – stehen wahrscheinlich in ursächlichem Zusammenhang.

Die Sideromycine lassen sich gemäss ihrem Wirkungsspektrum und anhand ihres papierchromatographischen Verhaltens vorderhand in 3 Gruppen einteilen. Gruppe 1 umfasst diejenigen mit breitem antibiotischem Spektrum, darunter Grisein und Albomycin¹⁵. Die hemmende Wirkung dieser Sideromycine wird überraschenderweise durch Ferrioxamine nur bei gram-positiven Mikroorganismen aufgehoben, dagegen nicht bei gram-negativen. Sideromycine der Gruppen 2 und 3 sind vorwiegend gegen gram-positive Keime wirksam. Sie unterscheiden sich deutlich durch ihr papierchromatographisches Verhalten.

Für die Einteilung der Sideromycine hat sich Papierchromatographie im System Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5) am besten bewährt (vgl. auch STAPLEY und ORMOND¹⁰). Das Verhalten der drei Gruppen in diesem Fliessmittel ist schematisch in den Abbildungen 2a und 2b dargestellt. Die aktiven Substanzen wurden bioautographisch mit *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* nachgewiesen. Abbildung 2a zeigt das Papierchromatogramm einiger Vertreter der Gruppe 1 bei langer Laufzeit des Fliessmittels. Vergleichsweise wurde ein Antibiotikum der Gruppe 2 (A 22765) und ein Vertreter der Gruppe 3 (Ferrimycin) mitchromatographiert. In Abbildung 2b sind – im gleichen System aber bei kurzer Laufzeit – einige Vertreter der 2. und 3. Gruppe mit einem Repräsentanten der Grisein-Gruppe (Albomycin) aufgeführt. Ähnliche Chromato-

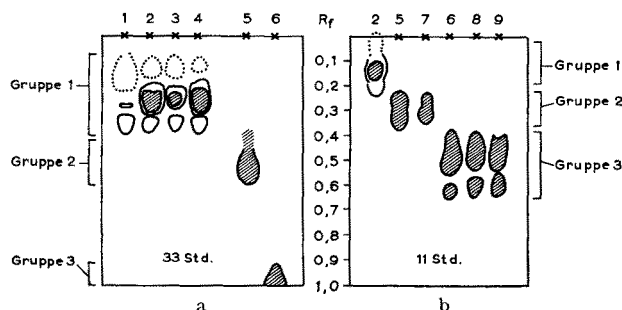


Abb. 2. Papierchromatogramm mit Sideromycinen. System Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5), Bioautogramme mit *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus*

- 1 Grisein (Merck & Co., 40000 E/mg).
- 2 Albomycin (500000 E/mg).
- 3 A 1787 (H. THRUM).
- 4 Antibiotikum aus *Streptomyces griseus*, ETH 10073
- 5 Antibiotikum aus *Streptomyces aureofaciens*, ETH 22765
- 6 Ferrimycine aus *Streptomyces griseoflavus*, ETH 9578
- 7 Antibiotikum aus *Streptomyces aureofaciens*, ETH 22931
- 8 Ferrimycine aus *Streptomyces galilaeus*, ETH 18822.
- 9 Ferrimycine aus *Streptomyces lavendulae*, ETH 21510
- Hemmzonen auf *Staphylococcus aureus*
- starke, ○ schwache Hemmzonen auf *Escherichia coli*.

⁶ D. M. REYNOLDS, A. SCHATZ und S. A. WAKSMAN, Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y. 64, 50 (1947). – D. M. REYNOLDS und S. A. WAKSMAN, J. Bact. 55, 739 (1948).

⁷ F. A. KUEHL, M. N. BISHOP, L. CHAIET und K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. 73, 1770 (1951).

⁸ G. F. GAUSE und M. G. BRAZHNIKOVA, Nov. Med. (Moskau) 23, 3 (1951). – G. F. GAUSE, Brit. med. J. 1955, 1177.

⁹ E. S. KUDRINA und G. V. KOCHETKOVA, Antibiotiki (Moskau) 3, 63 (1958).

¹⁰ E. O. STAPLEY und R. E. ORMOND, Science 125, 587 (1957).

¹¹ M. G. BRAZHNIKOVA, O. MIKEŠ und N. N. LOMAKINA, Biochimija (Moskau) 22, 111 (1957).

¹² O. MIKEŠ und F. ŠORM, Symposium on Antibiotics, Prag (1959), 30.

¹³ H. THRUM, Naturwiss. 44, 561 (1957).

¹⁴ P. SENSI und M. T. TIMBAL, Antibiotics & Chemotherapy 9, 160 (1959).

¹⁵ Wir danken Dr. K. FOLKERS, Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., USA., und Dr. H. THRUM, Jena, für die Überlassung von Vergleichsproben.

gramme ergeben sich in einer Reihe weiterer Lösungsmittelsysteme. Wie ersichtlich, enthielten die untersuchten Antibiotikapräparate mehrere aktive Komponenten, die sich durch Verwendung eines für die betreffende Gruppe speziell geeigneten Lösungsmittelsystems chromatographisch noch besser auftrennen liessen. Sämtliche Komponenten einer Gruppe sind verschieden von sämtlichen Komponenten der anderen Gruppen. Dagegen scheinen, gemäss den bisherigen papierchromatographischen Versuchen, die der gleichen Gruppe zugehörten Antibiotika jeweils die gleichen aktiven Komponenten, aber in verschiedenen relativen Mengenverhältnissen zu enthalten¹⁶.

4. *Sideramine*. Die Ferrioxamine besitzen ausgesprochene Wuchsstoffeigenschaften für eine Reihe von Mikroorganismen, zum Beispiel für *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Ustilago sphaerogena* Burill ex Ellis et Everh. und *Chlamydomonas eugametos* Moewus.

Andere, von den Ferrioxaminen verschiedene, eisenhaltige oder eisenbindende Verbindungen mit Wuchsstoffcharakter für Mikroorganismen sind bereits beschrieben worden. NEILANDS *et al.*¹⁷ isolierten aus *Ustilago sphaerogena* Burill ex Ellis et Everh. das Ferrichrom und das Ferrichrom A. Diese zeigten ebenso wie das Coprogen, das HESSELTINE *et al.*¹⁸ aus einer *Penicillium*-Species isolierten, Vitamincharakter für *Pilobolus kleinii* van Tieghem. LOCHHEAD *et al.*¹⁹ erhielten aus Kulturfiltraten von *Arthrobacter pascens* Lochhead et Burton einen als Terregens-Faktor bezeichneten, für *Arthrobacter terregens* Lochhead et Burton essentiellen, Eisenkomplex bildenden Wirkstoff, der durch Ferrichrom oder Coprogen ersetzt werden konnte.

Es war naheliegend, auch diese Verbindungen auf Antisideromycin-Wirksamkeit zu prüfen²⁰. Ferrichrom zeigte in unseren Versuchen mit *Bacillus subtilis* eine dem Ferrioxamin B, dem bis jetzt am eingehendsten untersuchten Ferrioxamin, ebenbürtige antagonistische Wirkung. Dagegen war Ferrichrom A in Konzentration bis zu 100 γ /ml unwirksam und konnte in höheren Konzentrationen aus Substanzmangel nicht geprüft werden. Der Terregens-Faktor, der uns nur in Form eines rohen Kulturfiltrates von *Arthrobacter pascens* zur Verfügung stand, zeigte deutliche antagonistische Wirkung gegen Ferrimycin und umgekehrt, konnte Ferrioxamin die Wuchsstoff-Wirkung des Terregens-Faktors für *Arthrobacter terregens* und *Arthrobacter flavescens* Lochhead übernehmen. Von Coprogen standen uns keine Vergleichsproben oder Produzentenstämme zur Verfügung. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass auch Coprogen Antisideromycin-Wirksamkeit besitzt, da es sich in anderen biologischen Wirkungen durch Ferrichrom und den Terregens-Faktor ersetzen lässt²¹.

Die ganze Gruppe dieser Wuchsstoffe bzw. Vitamine für Mikroorganismen möchten wir unter der Bezeichnung *Sideramine* zusammenfassen. Sie sind chemisch als Eisenkomplexe (oder Eisenkomplexbildner²²) und

biologisch als Antagonisten der Sideromycine gekennzeichnet. Es handelt sich um ein seltenes Beispiel von Antibiotika-Antagonisten mikrobieller Herkunft. Sie entstehen sogar oft in Kulturen des gleichen Mikroorganismus, der das Antibiotikum produziert (vgl. S. 133). Für die Abklärung ihrer Bedeutung im mikrobiologischen, pflanzlichen und tierischen Stoffwechsel sind weitere Untersuchungen im Gange.

5. *Siderochrome*. Alle diese verwandten eisenhaltigen Naturstoffe, welche die typische Eisenkomplex-Absorption bei 420–440 m μ zeigen, und zwar die biologisch aktiven wie diejenigen, deren biologische Funktion noch nicht evident ist, bezeichnen wir mit dem Namen *Siderochrome*. In der folgenden Übersicht sind die wichtigsten alten und neuen Siderochrome nochmals zusammengestellt.

Siderochrome		
Wachstumsfaktoren	Antibiotika	Biologisch unabgeklärte Siderochrome
<i>Sideramine</i>	<i>Sideromycine</i>	
Ferrioxamine	Ferrimycine	
Ferrichrome	Griseine	
Coprogen	Albomycine	
Terregens-Faktor	usw.	

6. *Isolierung und Eigenschaften der Ferrimycine*²⁴. Die Isolierung der Ferrimycine gestaltete sich vor allem deshalb schwierig, weil diese Antibiotika in den Kulturfiltraten in relativ geringer Konzentration und neben grossen Mengen von Substanzen aus der Nährlösung sowie inaktiven Fermentationsprodukten mit zum Teil ähnlichen physikalisch-chemischen Eigen-

¹⁶ Diese Feststellung bedarf in Anbetracht der im Verlaufe eingehender Bearbeitung von Grisein^{7,10}, Albomycin¹² und Ferrimycin²⁴ festgestellten Komplexheit der Sideromycine einer weiteren experimentellen Bestätigung.

¹⁷ J. B. NEILANDS, J. Amer. chem. Soc. 74, 4846 (1952); J. biol. Chem. 205, 643, 647 (1953); Bact. Rev. 21, 101 (1957). – J. A. GARBALDI und J. B. NEILANDS, J. Amer. chem. Soc. 77, 2429 (1955).

¹⁸ C. W. HESSELTINE, C. PIDACKS, A. R. WHITEHILL, N. BOHONOS, B. L. HUTCHINGS und J. H. WILLIAMS, J. Amer. chem. Soc. 74, 1362 (1952). – C. W. HESSELTINE, A. R. WHITEHILL, C. PIDACKS, M. T. HAGEN, N. BOHONOS, B. L. HUTCHINGS und J. H. WILLIAMS, Mycologia 45, 7 (1953). – C. PIDACKS, A. R. WHITEHILL, L. PRUESS, C. W. HESSELTINE, B. L. HUTCHINGS, N. BOHONOS und J. H. WILLIAMS, J. Amer. chem. Soc. 75, 6064 (1953).

¹⁹ A. G. LOCHHEAD, M. O. BURTON und R. H. THEXTON, Nature 170, 282 (1952). – A. G. LOCHHEAD und M. O. BURTON, Canad. J. Botany 31, 7 (1953). – M. O. BURTON, F. J. SOWDEN und A. G. LOCHHEAD, Canad. J. Biochem. Physiol. 32, 400 (1954).

²⁰ Wir möchten in diesem Zusammenhang Prof. J. B. NEILANDS, Berkeley, California, für die Überlassung von Präparaten und Prof. A. G. LOCHHEAD, Ottawa, Kanada, für die Zusendung von Kulturen danken.

²¹ Vgl. auch A. L. DEMAİN und D. HENDLIN, J. gen. Microbiol. 21, 72 (1959).

²² Es konnte noch nicht abgeklärt werden, ob das Mycobactin aus *Mycobacterium phlei*, ein Wuchsstoff für *Mycobacterium johnei*²³, zu den Sideraminen zu zählen ist. Mycobactin enthält kein Eisen, bildet aber als Hydroxamsäure leicht Eisenkomplexe.

²³ J. FRANCIS, H. M. MACTURK, J. MADINAVEITIA und G. A. SNOW, Biochem. J. 55, 596 (1953). – G. A. SNOW, J. chem. Soc. 1954, 2588, 4080.

²⁴ H. BICKEL *et al.*, Helv. chim. Acta, in Vorbereitung.

schaften anfielen. Die Reindarstellung über die relativ grosse Anreicherungsspanne wurde zudem dadurch erschwert, dass die Wirkstoffe Gemische engverwandter, relativ hochmolekularer und empfindlicher Verbindungen darstellten.

Ferrimycine liessen sich aus den Kulturfiltraten des Stammes *Streptomyces griseoflavus* (Krainsky) Waksman et Henrici ETH 9578²⁵⁾ an Amberlite IRC 50 adsorbieren, mit wässrig methanolischer Salzsäure eluieren und durch anschliessende Fällungs- und Extraktionsoperationen mit Phenol und Phenol-Chloroform-Gemischen in bereits stark angereicherter Form als Gemisch von Ferrimycin A und dem in untergeordneter und variierender Menge auftretenden, noch nicht vollständig charakterisierten Ferrimycin B (vgl. Abb. 2b) gewinnen. Eine weitere Anreicherung von A unter Abtrennung von B erfolgte durch Craigsche Gegenstromverteilung zwischen Benzylalkohol-Butanol (2:1) und Kochsalz enthaltender verdünnter Salzsäure. Durch anschliessende Chromatographie an Dowex 50-X2 oder Gegenstromelektrophorese in verdünnter Essigsäure erhielten wir Ferrimycin A in Form eines dunkelbraunroten, wasser- und methanollöslichen Pulvers. Es erwies sich im experimentellen Tierversuch bei vergleichbarer therapeutischer Breite 10–50mal aktiver als Penicillin und ist demnach eines der wirksamsten Antibiotika gegenüber gram-positiven Bakterien²⁶. Seine chemischen und physikalischen Eigenschaften sind in der Tabelle denjenigen von Grisein A und Albomycin – als den am besten charakterisierten Breitspektrum-Sideromycinen – gegenübergestellt (vgl. auch Abb. 3). Ein Vergleich dieser Daten bestätigt die anfänglich nur durch biologische Merkmale angezeigte Verwandtschaft. Ferri-

mycin A, das in den meisten Lösungsmittelgemischen papierchromatographisch einheitlich erscheint, liess sich bei langdauernder Chromatographie an Cellulosesäulen unter Verwendung von Lösungsmittelsystemen, in denen es einen sehr kleinen R_f -Wert aufweist, in zwei Komponenten, A_1 und A_2 , auftrennen, die wir bis anhin nur durch den verschiedenen R_f -Wert in diesen Systemen unterscheiden konnten.

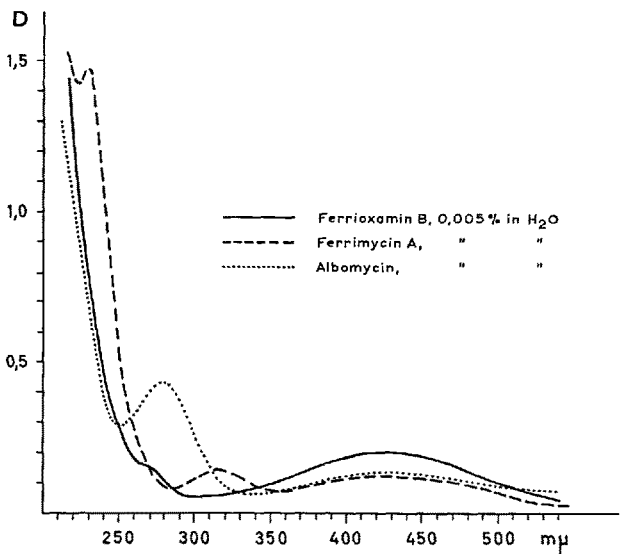


Abb. 3. UV.-Spektren von Ferrioxamin B, Ferrimycin A, Albomycin (500000 E/mg)

²⁵ Über die Fermentierung von Stamm ETH 9578 siehe P. REUSSER *et al.*, in Vorbereitung.
²⁶ L. NEIPP *et al.*, in Vorbereitung.

Substanz	Analysenwerte (%)					Mol.-Gew.	pK _{MCS} ^d	Absorption		Nachgewiesene Hydrolysenprodukte	e
	C	H	N	Cl	Fe			λ _{max}	E ₁ ^{1%} _{cm}		
Ferrimycin A ²⁴	48,65	7,09	12,95	6,10	4,56	1106 ^a	4,18; 7,88	228 319 425	282 28,2 22,6	NH ₃ , Bernsteinsäure, 1-Amino-5-hydroxylamino-pentan, δ-Amino-valeriansäure, Cadaverin, krist. Substanz mit λ _{max} 227 und 323mμ, Prolin und nicht identifizierte ninhydrin-positive Substanzen	(0,83)
Grisein A ^{7,10}	43,95	5,65	12,97		5,14	1034 ^a		265 420	108 28,9	Methyluracil, Glutaminsäure	
Albomycin . . 8,11,12					4,16	1270–1346 ^b				Methyluracil, Serin, Ornithin	
Ferrioxamin B ²⁹	48,04	7,41	11,21	5,25	7,67	704 ^a	9,74	430	39,0	NH ₃ , Bernsteinsäure, 1-Amino-5-hydroxylamino-pentan, Cadaverin, δ-Aminovaleriansäure, Essigsäure	(1,2)
Ferrichrom ¹⁷	44,02	5,90	16,55		7,35	725 ^c		425	39,4	NH ₃ , Glycin, Ornithin	2,89
Ferrichrom A ¹⁷	44,75	5,80	11,18		5,3	1100 ^c		440	33,8	Serin, Glycin, Ornithin	3,01
Coprogen ¹⁸	50,96	6,83	10,26		6,61			440	36,6		

^a Durch Titration. ^b Gemäss Fe-, SO₄- und NH₃-Gehalt. ^c Durch zwei unabhängige Methoden ermittelt. ^d W. SIMON, E. KOVÁTS, H. CH. LOPARD-DIT-JEAN und E. HEILBRONNER, Helv. 37, 1872 (1954). ^e Kolorimetrisch nach CsÁKV²⁵ bestimmte «Hydroxylamin-Werte» pro Atom Fe. Die in Klammern angegebenen Werte sind unkorrigiert.

7. Isolierung und Eigenschaften der Ferrioxamine.

Ferrioxamine wurden in den Stoffwechselprodukten einer grösseren Anzahl von Actinomyceten, insbesondere in Stämmen der Arten *Streptomyces griseoflavus* (Krinsky) Waksman et Henrici, *S. pilosus* Ettlinger et al., *S. viridochromogenes* (Krinsky) Waksman et Henrici, *S. olivaceus* (Waksman) Waksman et Henrici, *S. aureofaciens* Duggar, *S. galilaus* Ettlinger et al., *S. lavendulae* (Waksman et Curtis) Waksman et Henrici, *S. polychromogenes* Hagemann et al., und *S. griseus* Waksman et Henrici gefunden.

Wir haben uns bisher vorwiegend mit der chemischen Bearbeitung des Ferrioxamins aus dem *Streptomyces pilosus*-Stamm ETH 21748 beschäftigt. Gemäss Papierchromatographie enthielten die Kulturfiltrate dieses Stammes 3–5 Ferrioxamine. Die als Ferrioxamin B bezeichnete Hauptkomponente liess sich, entsprechend unserer Erwartung, mit den beim Ferrimycin entwickelten Isolierungsmethoden in Form eines wasserlöslichen, eisenhaltigen, braunroten Pulvers gewinnen. Seine physikalischen und chemischen Eigenschaften sind in der Tabelle und in Abbildung 3 aufgeführt. Die offensichtliche chemische Verwandtschaft des Ferrioxamins B mit Ferrimycin und den Breitspektrum-Sideromycinen wird weiter durch biogenetische Zusammenhänge unterstrichen. Wir konnten nämlich Ferrioxamine neben den antibiotisch wirksamen Stoffen in den Kulturfiltraten der meisten Sideromycinbildner nachweisen, wobei das relative Mengenverhältnis durch die Züchtungsbedingungen beeinflussbar war. Im Falle der Fermentation von *S. griseoflavus* wurden kleine Mengen von Ferrioxamin B neben dem Hauptprodukt Ferrimycin A in annähernd reiner Form isoliert.

In der Tabelle sind die bekannten physikalischen und chemischen Daten der anderen Sideramine im Vergleich mit denjenigen von Ferrioxamin B aufgeführt. Wie diese Daten und besonders die Befunde NEILANDS zeigen, lassen sich die Ferrichrome, Coprogen und der Terregens-Faktor eindeutig voneinander unterscheiden. Die in den Kulturfiltraten von *S. pilosus* Ettlinger et al. ETH 21748 nachweisbaren, bzw. daraus isolierten Ferrioxamine waren gemäss direktem papierchromatographischem Vergleich von Ferrichrom und Ferrichrom A verschieden.

Es sei noch hervorgehoben, dass sowohl das Ferrimycin A, als auch das Ferrioxamin B zwei wesentliche Hydrolyseprodukte, das 1-Amino-5-hydroxylaminopentan und die Bernsteinsäure, liefern, welche hydroxamsäure-artig gebunden sind. Das dreiwertige Eisen liegt im Ferrimycin A und im Ferrioxamin B offenbar als Hydroxamsäure-Chelat vor.

EMERY und NEILANDS²⁷ zeigten vor kurzem an Hand von spektroskopischen Studien und durch den Nachweis von Hydroxylamin, dass das Eisen enthaltende Zentrum von Ferrichrom und Ferrichrom A

ebenfalls als ein Ferri-tri-hydroxamat-Komplex aufzufassen ist. Auch in Grisein und im Terregens-Faktor konnten sie gebundenes Hydroxylamin nachweisen. Die von uns mit Ferrimycin A und Ferrioxamin B, nach der Methode von CSÁKY²⁸, erhaltenen, unkorrigierten Hydroxylamin-Werte sind in der Tabelle mit aufgeführt. Ähnliche Werte fanden wir auch bei Albomycin und Grisein.

8. *Ausblick.* Bei der Wichtigkeit, welche Eisen im biologischen Geschehen spielt, kann man das verbreitete Vorkommen von biologisch so hoch wirksamen eisenhaltigen Verbindungen wie die Sideramine und die Sideromycine kaum überschätzen. In unseren Laboratorien sind umfangreiche Untersuchungen im Gange, um verschiedene biologische, chemische und biochemische Probleme, welche mit der interessanten Gruppe der Siderochrome im Zusammenhang stehen, abzuklären.

Summary

A new group of iron-containing metabolites, with growth stimulating properties for a number of microorganisms, has been isolated from streptomycetes and named *ferrioxamines*. It is proposed to include them, together with some known substances, like ferrichrome, coprogen and the terregens factor, which either contain or bind iron, in a new class of growth factors, the *sideramines*.

The biological property of the sideramines is counteracted by iron-containing antibiotics from streptomycetes, the *sideromycins*. They comprise, besides known products like grisein and albomycin, two new groups of antibiotics, among them the highly potent *ferrimycins*.

²⁷ T. EMERY und J. B. NEILANDS, *Nature* **184**, 1632 (1959).

²⁸ T. Z. CSÁKY, *Acta chem. scand.* **2**, 450 (1948).

²⁹ Unveröffentlichte Versuche von G. E. HALL.