

## Synthesen von Antibiotica-Zuckern<sup>[\*\*]</sup>

Von J. S. Brimacombe<sup>[\*]</sup>

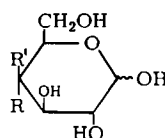
*Unter Antibiotica-Zuckern sollen in diesem Fortschrittsbericht die Kohlenhydrat-Anteile von Antibiotica verstanden werden. Viele dieser neutralen oder basischen Zucker zeichnen sich durch ungewöhnliche Strukturen aus. Zu ihrer Synthese verwendet man entweder einfachere Nicht-Kohlenhydrate oder man wandelt Kohlenhydrate ab.*

### 1. Einleitung

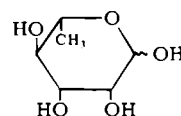
Obwohl es damals schon viele Jahre bekannt war, daß manche Mikroorganismen antagonistische Wirkungen auf andere Organismen ausüben, wurde die Bezeichnung „Antibioticum“ erst 1942 eingeführt<sup>[1]</sup>. In zahlreichen Fällen ließ sich zeigen, daß der antagonistische Organismus eine wirksame, isolierbare Substanz, d. h. das Antibioticum, abscheidet, die für die biologische Wirkung verantwortlich ist. Die ersten Antibiotica, z. B. Gramicidin, erwiesen sich bei Tieren als wirksam gegen Pneumokokken- und Streptokokken-Infektionen<sup>[2]</sup>; die erste klinische Anwendung eines Antibiotiums (Streptomycin<sup>[3]</sup>) wurde allerdings erst 1944 mitgeteilt, obwohl Fleming Penicillin schon früher als Wundantisepticum vorgeschlagen hatte<sup>[4]</sup>.

Die bemerkenswert erfolgreiche klinische Anwendung der Antibiotica in den folgenden Jahren rief ein starkes Interesse an diesen biologisch wirksamen, organischen Verbindungen hervor und führte zu intensiven Untersuchungen ihrer Struktur. Da viele Antibiotica Zucker von ungewöhnlicher und oft einmaliger Struktur enthielten<sup>[5, 6]</sup>, war dies eine besonders fruchtbare Periode der Kohlenhydratchemie. Einige typische Beispiele für diese Zucker finden sich in den Formeln (1) bis (18) (S. 262); es fällt auf, daß zahlreiche der Antibiotica-Zucker eine 6-Desoxy-Funktion haben.

Die Synthese dieser seltenen Zucker läßt sich auf zweierlei Weise erreichen. Entweder verwendet man ziemlich einfache Nicht-Kohlenhydrate als Ausgangsmaterialien oder man wandelt vorgegebene Kohlenhydrate ab. Die erste Methode führt natürlich zu racemischen Produkten, die getrennt werden müssen, wenn das natürliche Enantiomere erhalten werden soll. Bei der zweiten Methode ist dieser Schritt zu umgehen. Sie wurde häufiger angewendet, möglicherweise aber nur deshalb, weil Kohlenhydrat-Chemiker sich lieber mit ihnen vertrauten Substanzen befassen. Im folgenden werden Beispiele für beide Synthesewege genannt.



(19), R = OH, R' = H; D-Glucose  
(20), R = H, R' = OH; D-Galaktose



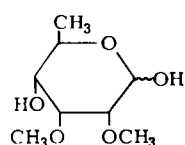
(21) L-Rhamnose

Die gewöhnlichen Zucker haben unter allen Naturprodukten die größte Dichte an funktionellen Gruppen, so daß Umwandlungen an ihnen recht schwierige Probleme aufwerfen können. Die Größe dieser Aufgabe wird beim Vergleich der Formeln (1) bis (18) mit denen der häufig vorkommenden Zucker D-Glucose (19), D-Galaktose (20) und L-Rhamnose (21) deutlich. Sie wird noch durch die Tatsache unterstrichen, daß die meisten Synthesen der Antibiotica-Zucker von solchen leicht zugänglichen Substanzen ausgehen.

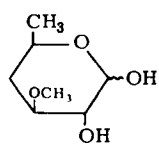
Die folgenden Beispiele für derartige Synthesen sind einigermaßen repräsentativ und wurden ausgewählt, um die vielen verschiedenartigen Synthesewege zu zeigen; häufig sind neben den genannten Methoden aber auch noch andere, ähnlich attraktive und eindeutige Synthesen verfügbar.

[\*] Prof. Dr. J. S. Brimacombe  
Chemistry Department  
University of Dundee  
Dundee, DD1 4HN (Großbritannien)

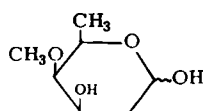
[\*\*] Folgende Abkürzungen werden verwendet: Ac = Acetyl, Bz = Benzoyl, DCCD = Dicyclohexylcarbodiimid, DMF = Dimethylformamid, DMSO = Dimethylsulfoxid, Ms = Methansulfonyl (Mesityl), NBS = N-Bromsuccinimid, Ph = Phenyl, Tos = p-Toluolsulfonyl (Tosyl), Tr = Triphenylmethyl (Trityl).



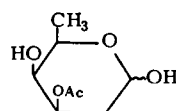
(1) Mycinosyl



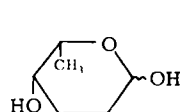
(2) Chalcose



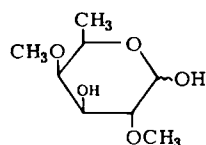
(3) Chromose A



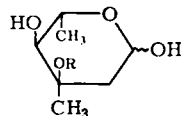
(4) Chromose D



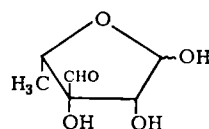
(5) Rhodinosyl



(6) Labilose

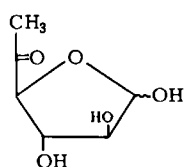


(7), R = H, Mycarose

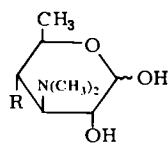


(9) Streptose

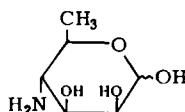
(8), R = CH<sub>3</sub>, Cladinosyl



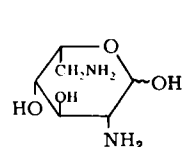
(10) 6-Desoxy-D-arabino-hexofuranos-5-ulose



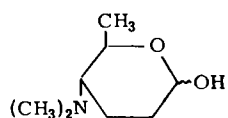
(11), R = OH, Mycaminosyl  
(12), R = H, Desosamin



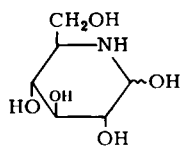
(13) Perosamin



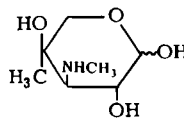
(14) Paromomycin



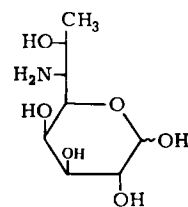
(15) Forosamin



(16) Nojirimycin



(17) Garosamin



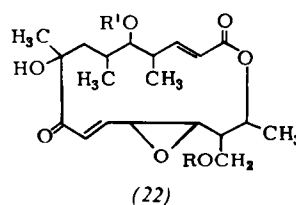
(18) Lincosamin

## 2. Neutrale Antibiotica-Zucker

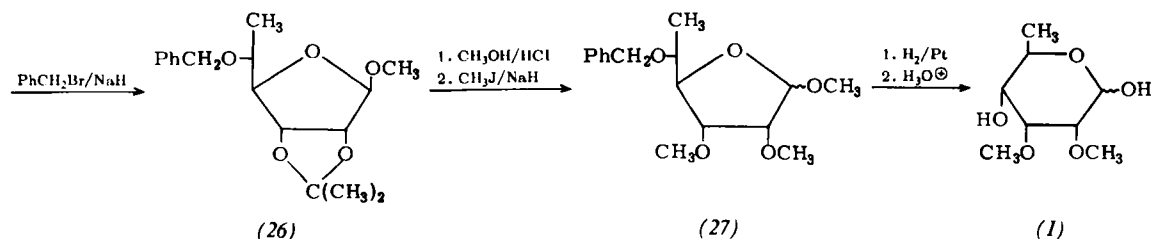
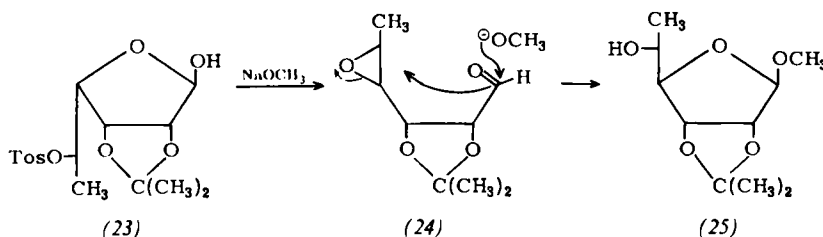
### 2.1. Mycinosyl (1)

Das Makrolid-Antibioticum Chalcocyclin (22) enthält die beiden neutralen Zucker Mycinosyl (1)<sup>[7]</sup> und Chalcose (2)<sup>[8]</sup>. Mycinosyl konnte chemisch und spektroskopisch als 6-Desoxy-2,3-di-O-methyl-D-allose identifiziert werden; ihre Struktur wurde darüber hinaus durch Synthese<sup>[9]</sup> aus

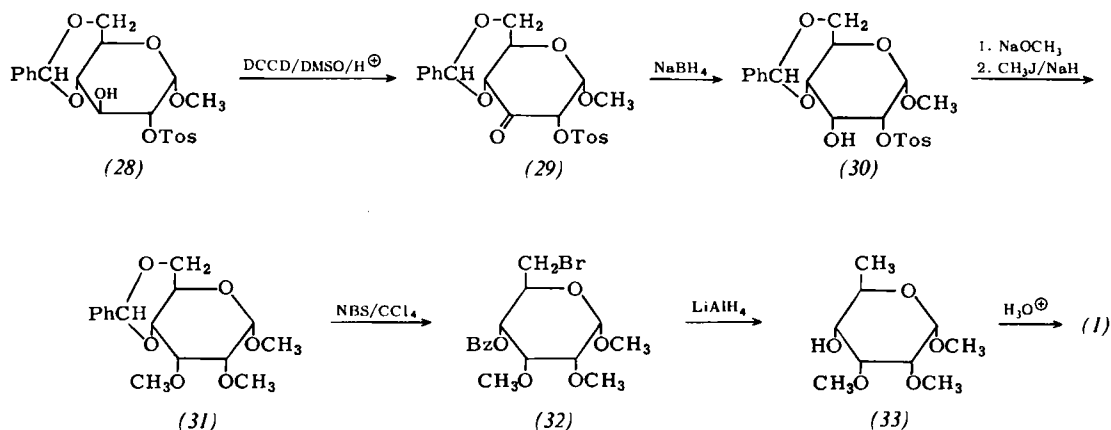
2,3-O-Isopropyliden-5-O-tosyl-L-rhamnofuranose (23) bestätigt (siehe Schema 1).



R = β-Mycinosyl  
R' = β-Chalcosyl



Schema 1



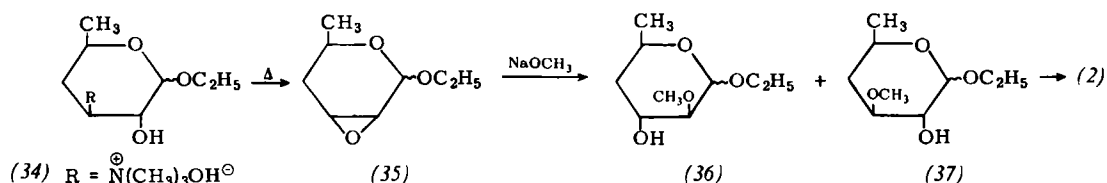
Schema 2

Durch Solvolyse mit methanolischem Natriummethanolat wurde (23) in das Methyl-6-desoxy-2,3-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-allofuranosid (25) übergeführt<sup>[10]</sup>; bei dieser Reaktion ist die benachbarte Aldehydgruppe an der Öffnung des intermediär entstehenden Epoxidringes in (24) beteiligt<sup>[11]</sup>. Da sich die Konfiguration sowohl an C-4 als auch an C-5 des eingesetzten L-Rhamnose-Derivats ändert, ergibt sich ein einfacher Weg in die Reihe der 6-Desoxy-D-allose. Durch Benzilylierung von (25) erhielt man (26) und aus diesem durch Methanolyse und folgende Methylierung das Methyl-5-*O*-benzyl-6-desoxy-2,3-di-*O*-methyl-D-allofuranosid (27), aus dem durch katalytische Entbenzilylierung und anschließende saure Hydrolyse Mycinose (1) freigesetzt wurde.

## 2.2. Chalcose (Lankavose) (2)

Für die Chalcose, die in Antibiotica wie Chalcomycin (22)<sup>[18]</sup>, Lankamycin und Neutramycin enthalten ist, leiteten Woo et al.<sup>[8, 19]</sup> die Struktur 4,6-Didesoxy-3-*O*-methyl-D-xylo-hexose (2) ab. Einen Beweis ergab der Befund<sup>[20]</sup>, daß Chalcose konfigurationsmäßig mit Desosamin (12) in Beziehung gebracht werden kann, einem ebenfalls in Antibiotica vorkommenden Zucker bekannter Struktur (siehe Abschnitt 3.1).

Bei diesem Beweis wurde das Desosaminid-Derivat (34) zum Epoxid (35) pyrolysiert, aus dem man unter Ringöffnung mit siedendem Natriummethanolat ein Gemisch



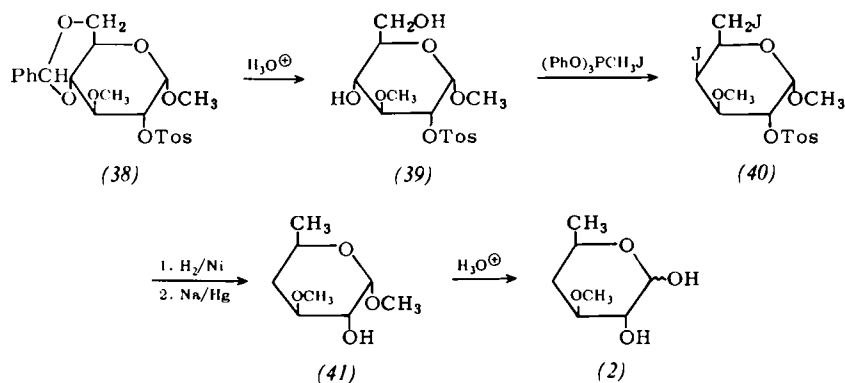
Bei einer weiteren Synthese<sup>[12]</sup> (siehe Schema 2) gelang der Eintritt in die D-Allose-Reihe durch Konfigurationswechsel an C-3 beim D-Glucose-Derivat (28) in einem Oxidations- und einem Reduktionsschritt [(28)  $\rightarrow$  (29)  $\rightarrow$  (30)]. Die Oxidation teilweise geschützter Zucker war früher sehr mühsam, gelingt heute aber rasch<sup>[13]</sup> mit Oxidationsmitteln wie Rutheniumtetroxid<sup>[14]</sup>, dem Pfizner-Moffatt-Reagens<sup>[15]</sup> (siehe Abschnitt 2.5) oder Dimethylsulfoxid in Säureanhydriden<sup>[16]</sup>. Durch Entosylierung von (30) und Methylieren des entstehenden Diols ergab sich die Verbindung (31). Die Überführung in das 6-Desoxy-allosid (33) gelang durch Einwirkung von *N*-Bromsuccinimid in heißem Tetrachlorkohlenstoff auf (31) und Reduktion des dabei entstandenen 6-Brom-5-benzoats (32) mit Lithiumtetrahydridoaluminat<sup>[17]</sup>. Diese Reaktion ermöglicht eine sehr glatte Einführung eines 6-Desoxy-Substituenten; sie ist direkter als frühere Methoden, welche auf Bildung und folgendem Austausch einer primären Sulfonsäureestergruppe beruhen. Im letzten Schritt wurde durch saure Hydrolyse aus (33) die Mycinose (1) erhalten.

der isomeren Methyläther (36) und (37) erhielt. Durch saure Hydrolyse des Isomeren (37) entstand Chalcose (2).

Zur Synthese der Chalcose wurden einige stereospezifische Wege bekannt<sup>[21]</sup>; die Synthese von Kochetkov und Usov<sup>[22]</sup> (siehe Schema 3) mit eleganter Einführung der Desoxyfunktionen ist besonders bemerkenswert.

Hierbei wurde das Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-*O*-methyl-2-*O*-tosyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (38)<sup>[23]</sup> partiell zum Diol (39) hydrolysiert, das mit Methyltriphenylphosphoniumjodid in Methyl-4,6-didesoxy-4,6-dijod-3-*O*-methyl-2-*O*-tosyl- $\alpha$ -D-galaktopyranosid (40) übergeführt wurde. Hydrogenolyse von (40) und anschließende Abspaltung der Tosylgruppe mit Natriumamalgam ergaben das 4,6-Didesoxy-glykosid (41), das mit Säure zur Chalcose (2) hydrolysiert wurde.

Racemische Chalcose ließ sich ausgehend von Nicht-Kohlenhydraten auf dem in Schema 4 gezeigten Weg herstellen<sup>[24]</sup>. Das Schlüsselprodukt (43), das aus dem Acroleindimeren (42) erhalten wurde<sup>[25]</sup>, ging in siedendem Methanol unter säurekatalysierter Öffnung des

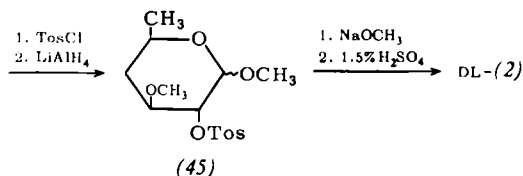
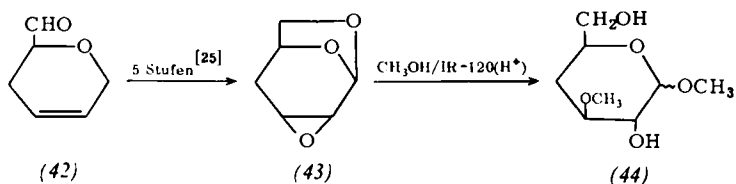


Schema 3

Epoxidrings in ein Gemisch der anomeren Methyl-4-desoxy-3-O-methyl-DL-xylo-hexopyranoside (44) über. Anschließend wurde die 6-Desoxygruppe nach einer konventionellen Methode durch Spalten des 6-Tosylats mit

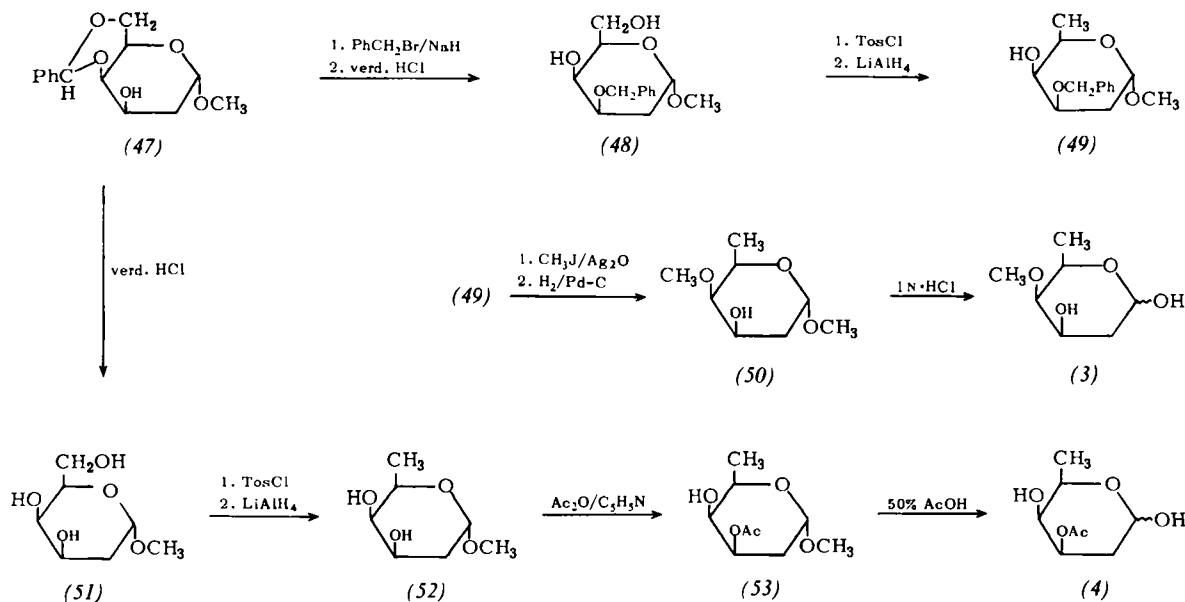
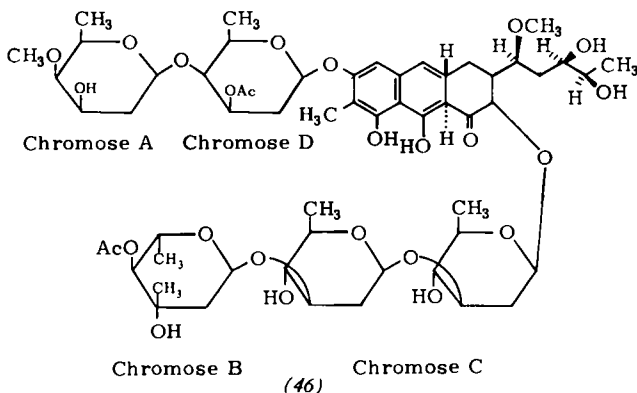
### 2.3. Die Chromosen

Chromomycin A<sub>3</sub> ist der Hauptbestandteil einiger Antibiotica mit carcinostatischer Wirkung und Antitumor-Wirkung, die von *Streptomyces griseus* Nr. 7 gebildet werden<sup>[26]</sup>; nahe verwandte Antibiotica sind Aureolsäure, Olivomycin, Aburamycin und Mithramycin. Chromomycin A<sub>3</sub> hat wahrscheinlich die in Formel (46) gezeigte Struktur, jedoch sind die Konfigurationen der Glykosidbindungen noch nicht endgültig geklärt. Die vier in



Schema 4. IR-120(H<sup>+</sup>) ist ein Ionenaustauscher in saurer Form.

Lithiumtetrahydridoaluminat eingeführt. Durch Behandlung mit Natriummethanolat und anschließend mit verdünnter Schwefelsäure erhielt man aus dem entstehenden 4,6-Didesoxy-Derivat (45) die DL-Chalose (2). Eine Trennung des Racemats wurde nicht versucht.



Schema 5

Chromomycin A<sub>3</sub> enthaltenen Zucker sind<sup>[27]</sup> 2,6-Didesoxy-4-*O*-methyl-D-*lyxo*-hexose [(3), Chromose A], 4-*O*-Acetyl-2,6-didesoxy-3-*C*-methyl-L-*arabino*-hexose (Chromose B), 2,6-Didesoxy-D-*arabino*-hexose (Chromose C oder Olivose) und 3-*O*-Acetyl-2,6-didesoxy-D-*lyxo*-hexose [(4), Chromose D]; eine weitere 2,6-Didesoxy-hexose (2,6-Didesoxy-4-*O*-isobutyryl-3-*C*-methyl-L-*arabino*-hexose, Chromose B') findet man in Chromomycin A<sub>2</sub><sup>[26]</sup>.

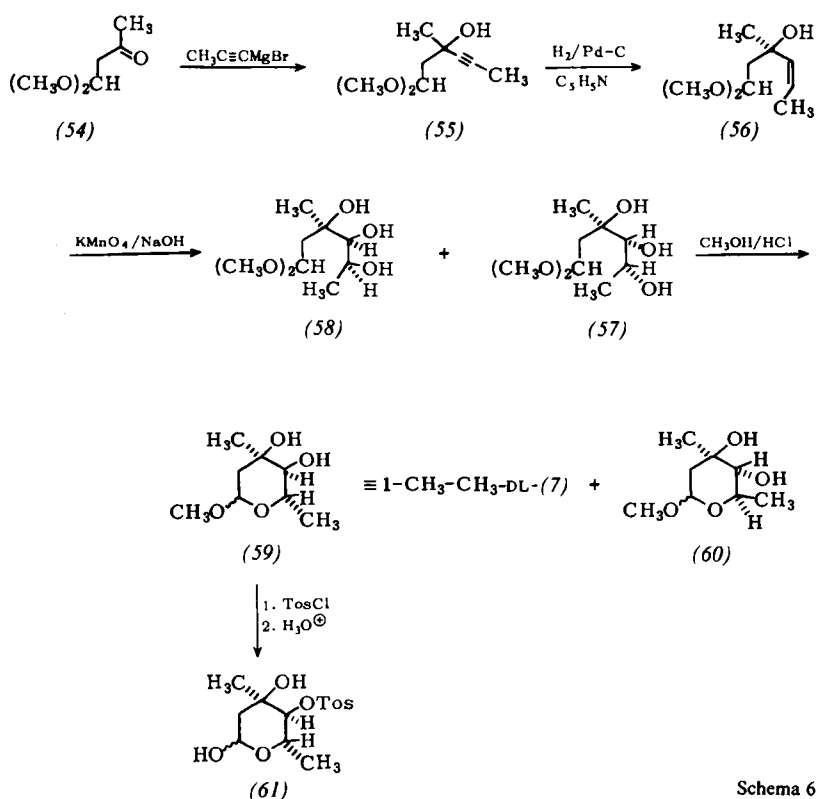
Bei den Chromosen B und C wurde die Struktur spektroskopisch und durch Vergleich mit bekannten Verbindungen ermittelt<sup>[27]</sup>. Die vermutete Struktur der Chromose A (3) ließ sich durch Synthese aus Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy-α-D-*lyxo*-hexopyranosid (47) bestätigen<sup>[28]</sup>. Der hierzu benutzte Weg (siehe Schema 5) bedarf keiner näheren Erläuterung; nachdem die Hydroxygruppe an C-3 durch die Benzylierung geschützt ist, werden die Substituenten an den Positionen 6 und 4 in die endgültige Form überführt.

Die Synthese der Chromose D (4) (siehe ebenfalls Schema 5) bot ein interessanteres Problem, da hier eine selektive Acylierung in einem *cis*-Diol-System notwendig war. Die Acetylierung des 6-Desoxy-glykosids (52) (im Molverhältnis 1:1) ergab hauptsächlich das erwünschte 3-Acetat (53)<sup>[29]</sup>, dessen Bildung auch aus Gründen der Konformation vorausgesagt worden war; dieser Befund wurde durch eindeutige Synthese des isomeren 4-Acetats bestätigt<sup>[29]</sup>. Durch partielle Hydrolyse der Verbindung (53) mit 50-proz. Essigsäure erhielt man den freien Zucker (4), der sich als Chromose D erwies. Neuerdings wurde in Chromocyclomycin, einem neuen Streptomyces-Stoffwechselprodukt mit Antitumor-Wirkung, auch Desacetylchromose D gefunden<sup>[30]</sup>.

## 2.4. Mycarose (7) und Cladinose (8)

Die Struktur der Mycarose, einer z.B. in den Antibiotica Magnamycin, Spiramycin und Tylosin vorkommenden Substanz, wurde als 2,6-Didesoxy-3-*C*-methyl-L-*ribo*-hexose (7) erkannt<sup>[31]</sup>. Die in Erythromycin enthaltene Cladinose (8) ist der 3-Methyläther der Mycarose; sie läßt sich durch Entmethylieren mit Bortrichlorid in Mycarose überführen<sup>[32]</sup>.

Erste Untersuchungen deuteten darauf hin<sup>[33]</sup>, daß Mycarose ein verzweigter Zucker – eine 2,6-Didesoxy-3-*C*-methyl-aldo-hexose – ist. Da es keinen klaren Beweis für die relative Konfiguration an den drei Asymmetriezentren gab, entwarfen Woodward et al.<sup>[34]</sup> ein Schema, das zu den vier denkbaren Racematen führen sollte; diejenigen Reaktionen, die schließlich die Stereochemie der Mycarose bestätigten, sind in Schema 6 zusammengefaßt. Aus dem Acetal (54) wurde durch Kondensation mit 1-Propinylmagnesiumbromid der Acetylen-alkohol (55) hergestellt, der dann durch partielle Hydrierung an einem vergifteten Palladium-Katalysator in das *cis*-Alken (56) übergeführt wurde. Durch *cis*-Hydroxylierung von (56) und Cyclisieren der entstehenden Triole (57) und (58) erhielt man ein Gemisch der racemischen Glykoside (59) und (60). Die relativen Konfigurationen der isolierten Glykoside wurden auf chemischem Wege ermittelt. Die Beziehung des Racemats (59) zur Mycarose ließ sich durch Bildung des Tosylats (61) aufklären; dieses war spektroskopisch nicht vom entsprechenden Derivat des natürlichen Zuckers zu unterscheiden. Das Racemat (59) wurde über die Hydroxybornansulfonsäureester getrennt; zuletzt wurde die absolute Konfiguration der Mycarose (7) durch



Schema 6



Die D-Formen der Mycarose und der Cladinose wurden ausgehend von Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- $\alpha$ -D-*erythro*-hexopyranosid-3-ulose (63), die man durch Oxidation des 2-Desoxy-glykosids (62) mit Chromtrioxid oder Rutheniumtetroxid erhielt, synthetisiert<sup>[35]</sup> (siehe Schema 7). Bei der Grignard-Reaktion ließ sich ein kristallines, verzweigtes Derivat isolieren. Da dieses in verdünnten Tetrachlorkohlenstoff-Lösungen eine intramolekulare Wasserstoffbindung zwischen den C-1- und C-3-Substituenten zeigte, war zu folgern, daß es die D-*ribo*-Konfiguration wie in (64) besaß; dieses Ergebnis schloß die alternative D-*arabino*-Konfiguration aus. Nach katalytischer Abspaltung der Benzylidengruppe aus (64) wurde durch Einwirkung eines Jodids auf das 6-Tosylat (66) die 6-Desoxy-Funktion eingeführt; danach konnte durch saure Hydrolyse aus dem Glykosid (67) die D-Mycarose (68) freigesetzt werden.

Eine analoge Reaktionsfolge gestattete ausgehend vom methylierten Derivat (65) die Synthese<sup>[35]</sup> der D-Cladinose (69).

Die Bestandteile des antibakteriell wirksamen Antibiotikums Streptomycin (70) sind Streptidin, 2-Desoxy-2-methylamino-L-glucose und der verzweigte Zucker Strep-

Streptose

Streptidine

2-Deoxy-2-methylamino-L-glucose

(70)

formyl-L-lyxose] (9) erst 15 Jahre später ausgeführt<sup>[38]</sup>; die Stereochemie der Streptose war bereits bekannt<sup>[36]</sup>.

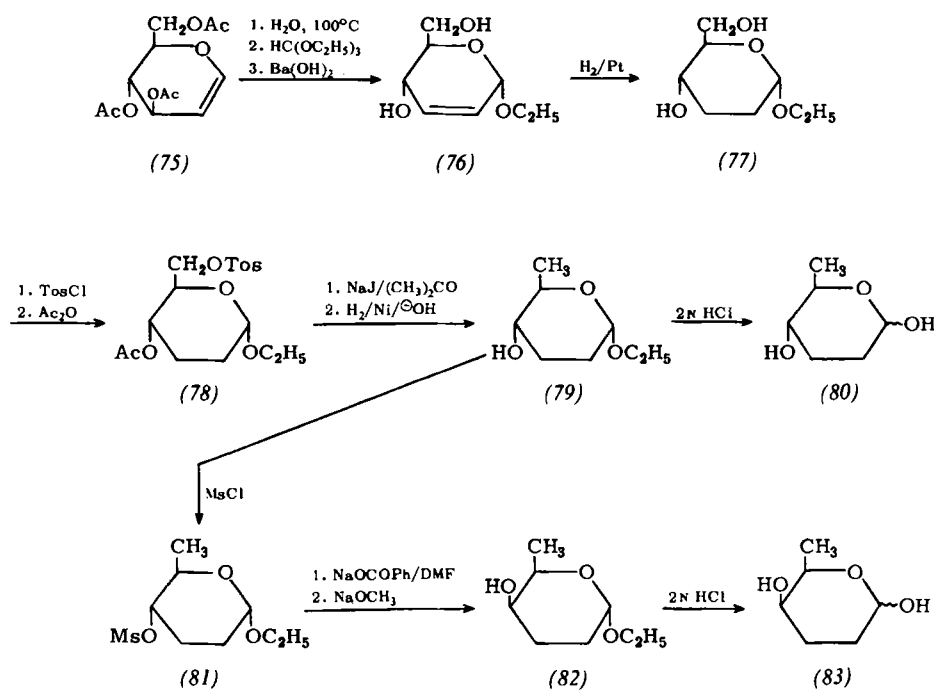
Durch Oxidation von 5-Desoxy-1,2-*O*-isopropyliden- $\beta$ -L-arabinofuranose (71) mit Dicyclohexylcarbodiimid, Pyridiniumphosphat und Dimethylsulfoxid (Pfitzner-Moffatt-Reagens<sup>[15]</sup>) erhielt man das Keton (72). Dieses addierte Vinylmagnesiumbromid stereospezifisch unter Bildung von 5-Desoxy-1,2-*O*-isopropyliden-3-*C*-vinyl- $\beta$ -L-lyxofuranose (73). Durch Einwirkung von Ozon auf Verbindung (73) und katalytische Hydrierung des entstandenen Ozonids ergab sich das 3-*C*-Formyl-Derivat (74), aus welchem die Streptose (9) durch Acetalspaltung an einem sauren Harz freigesetzt wurde.



## 2.6. Amicetose (80) und Rhodinese (5)

Diese beiden Zucker sind 2,3,6-Tridesoxy-aldohexosen. Amicetose [(80), 2,3,6-Tridesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hexose] ist ein Bestandteil des Antibiotikums Amicetin<sup>[39]</sup>; Rhodinese [(5), 2,3,6-Tridesoxy-L-threo-hexose] kommt in Rhodomycin<sup>[40]</sup> und Streptolydigin<sup>[41]</sup> vor. Die Stereochemie

(5) zugeordnet worden war. Durch Konfigurationswechsel an C-4 beim Austausch der Mesylgruppe in (81) gegen die Benzoylgruppe und Abspalten der Benzoylgruppe entstand das Äthyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -D-threo-hexopyranosid (82). Der durch saure Hydrolyse aus (82) freigesetzte Zucker (83) wurde als Enantiomeres der natürlichen Rhodinese (5) erkannt.



Schema 9

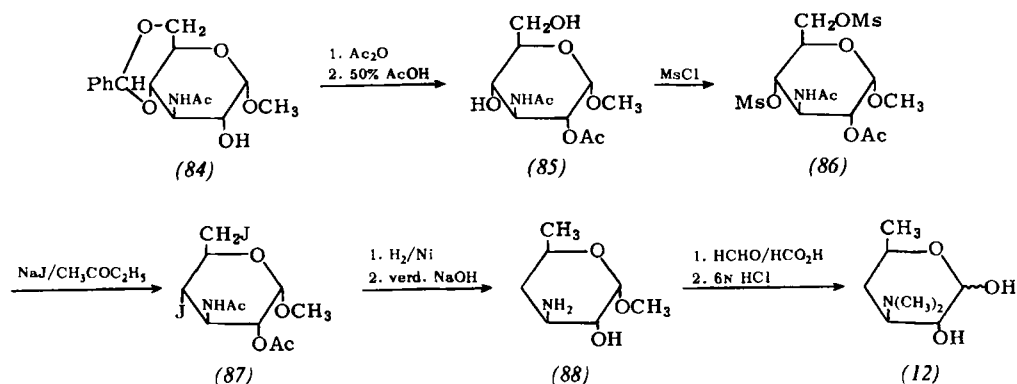
der Amicetose wurde durch eine Synthese<sup>[42]</sup> bestätigt, die vom leicht zugänglichen D-Glucal-triacetat (75) ausging (siehe Schema 9). Dieser ungesättigte Zucker wurde in das Äthyl-2,3-didesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranosid (76) umgewandelt<sup>[43]</sup>. Nach Hydrierung zum gesättigten Glykosid (77) ließ es sich über das 6-Tosyl- und das 6-Jod-Derivat in das Äthyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hexopyranosid (79) überführen<sup>[42]</sup>. Durch saure Hydrolyse von (79) erhielt man die Tridesoxy-hexose (80), die sich als Amicetose erwies.

Das 6-Desoxy-glykosid (79) wurde auch verwendet, um die Stereochemie der Rhodinese zu bestätigen<sup>[42]</sup>, der aufgrund der optischen Drehung die L-threo-Konfiguration

## 3. Basische Antibiotica-Zucker

### 3.1. Desosamin (12)

Die Struktur des Desosamins wurde durch Abbau und spektroskopisch als 3,4,6-Tridesoxy-3-dimethylamino-D-xyllo-hexose (12) erkannt<sup>[44]</sup>. Der Zucker ist – glykosidisch gebunden – Bestandteil mehrerer Makrolid-Antibiotica wie Erythromycin, Narbomycin, Picromycin und Oleandomycin. Für seine Herstellung wurden einige nicht-stereospezifische Synthesen beschrieben<sup>[45]</sup>; die in Schema 10 gezeigte stereospezifische Synthese stammt von Richardson<sup>[46]</sup>.



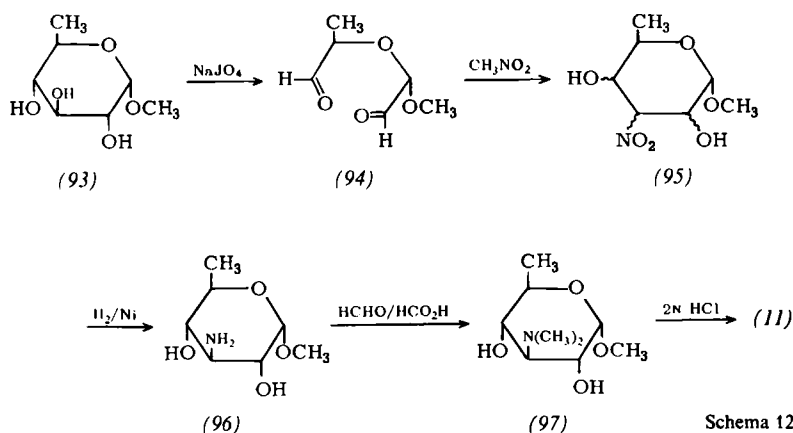
Schema 10

Das durch Acetylieren von Methyl-3-acetamido-4,6-*O*-benzyliden-3-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid (84)<sup>[47]</sup> erhaltene 2-Acetat wurde zunächst in saurem Medium partiell zum Diol (85) hydrolysiert. Durch Behandlung des daraus hergestellten Dimesylats (86) mit Natriumjodid in siedendem Butanon wurden beide Mesylgruppen unter Bildung eines Dijodids, wahrscheinlich (87), ausgetauscht. Da sekundäre Kohlenhydratsulfonate normalerweise nicht mit Jodidionen unter den genannten Bedingungen reagieren, ist anzunehmen, daß bei dieser Austauschreaktion die benachbarte Acetamidogruppe beteiligt ist und daß das Jodidion mit einem Oxazolin-Zwischenprodukt reagiert. Hydrogenolyse des Dijodids (87) an einem Nickelkatalysator und Desacetylierung mit einer starken Base ergaben das Methyl-3-amino-3,4,6-tridesoxy- $\alpha$ -D-xylo-hexopyranosid (88), das durch folgende *N*-Methylierung mit Ameisensäure/Formaldehyd und Entfernen des glykosidischen Substituenten mit Säure in Desosamin (12) überführt wurde.

konnte nach anfänglichen Unklarheiten durch die Synthese bewiesen werden.

Bei der Methode nach Foster et al.<sup>[49]</sup> (siehe Schema 11) wurde Methyl-2,3-anhydro- $\alpha$ -D-allopyranosid (89) mit äthanolischem Dimethylamin erhitzt, wobei sich ein ungefähr äquimolares Gemisch der isomeren Dimethylamino-alkohole (90) und (91) ergab. Das *D-alto*-Isomere (91) ließ sich aus dem Gemisch durch Oxidation der *vic.*-Diol-Gruppen mit Natriumperjodat und Absorption des entstehenden Aldehyd-Fragments an ein stark basisches Harz entfernen. Danach wurde das verbleibende *D-gluco*-Isomere (90) über das 6-Tosylat in das 6-Desoxy-Derivat (92) umgewandelt, das dann zur 3,6-Didesoxy-3-dimethylamino-D-glucose (11) hydrolysiert wurde. Das als Hydrochlorid-Monohydrat isolierte Hexosamin-Derivat war mit natürlicher Mycaminose identisch.

Bei einer anderen Synthese<sup>[50]</sup> (siehe Schema 12) wurde die 3-Amino-Funktion durch Cyclisieren des Dialdehyds

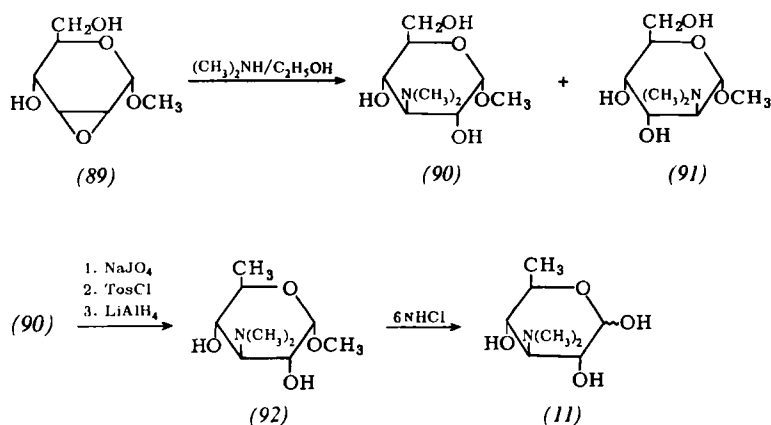


Schema 12

### 3.2. Mycaminose (11)

Dieser basische Zucker ist Bestandteil mehrerer Antibiotica, z.B. der Leukomycine und der Magnamycine, und kommt auch bei Mitgliedern der Spiromycin-Gruppe<sup>[5]</sup> vor. Mycaminose wurde als 3,6-Didesoxy-3-dimethylamino-hexose identifiziert<sup>[48]</sup>; ihre absolute Konfiguration

(94) mit Nitromethan eingeführt. Den Dialdehyd erhielt man aus Methyl-6-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid (93) durch Oxidation mit Perjodat. Nach Reduktion der isomeren 3-Nitropyranoside (95) wurde das Methyl-3-amino-3,6-dideoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid (96) mit 24% Ausbeute isoliert und in das Di-*N*-methyl-Derivat (97) umgewandelt. Die anschließende Hydrolyse von (97) mit Salzsäure ergab Mycaminose (11).

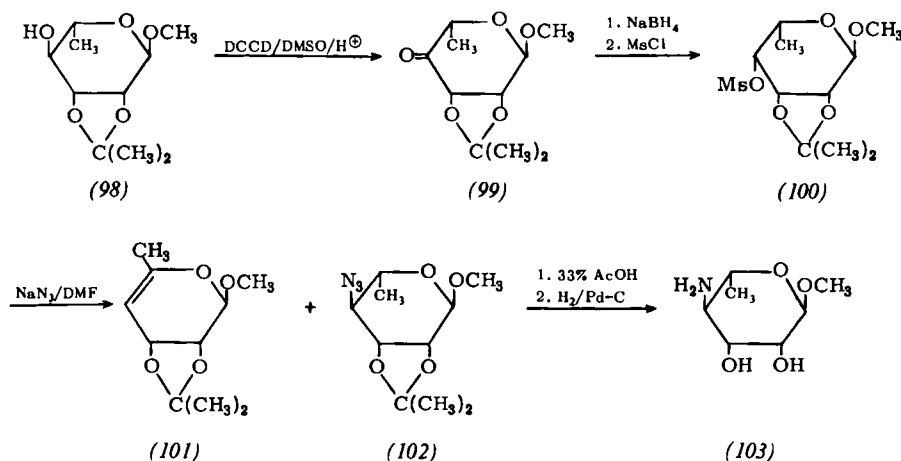


Schema 11



### 3.3. Perosamin (13)

4-Amino-4,6-dideoxy-hexosen und ihre Derivate sind in zahlreichen Antibiotica enthalten<sup>[51]</sup>. Der Aminozucker des Heptaen-Antibiotiums Perimycin<sup>[52]</sup>, das Perosamin, wurde auf chemischem Wege als 4-Amino-4,6-dideoxy-D-mannose (13) erkannt<sup>[53]</sup>.



Schema 13

Eine relativ unkomplizierte Synthese für Perosamin-Derivate<sup>[51]</sup> ergibt sich durch Austausch der 4-O-Mesyl-Gruppe bei Methyl-6-deoxy-2,3-O-isopropyliden-4-O-mesyl-α-D-talopyranosid (100) gegen Azid. Ein Versuch, die Ausgangssubstanz aus dem entsprechenden D-Mannose-mesylat nach einer Methode darzustellen, die nucleophile Austauschreaktionen einschließt, mußte aufgegeben werden, weil sich hierbei ringverengte Produkte bildeten<sup>[54]</sup>. Diese Schwierigkeit wurde – in der L-Reihe – überwunden, als es gelang, den gewünschten Konfigurationswechsel über das Keton (99) zu erreichen<sup>[55]</sup> (siehe Schema 13). Die Reduktion von (99) mit Natriumtetrahydridborat in Methanol führte praktisch stereospezifisch zum L-talo-Alkohol. Bei der Reaktion des Mesylats (100) mit Natriumazid in Dimethylformamid war das entstehende 4-Azido-Derivat (102) aber leider von beträchtlichen Mengen des ungesättigten Zuckers (101) begleitet. Immerhin erwies sich das L-manno-Amin (103), das man aus (102) durch partielle Hydrolyse und katalytische Hydrierung erhielt, als enantiomer mit dem Methyl-perosaminid, das sich bei der Methanolyse des Antibiotiums bildete<sup>[53]</sup>. Um Derivate des natürlichen Perosamins herzustellen<sup>[56]</sup>, wurden Ringöffnungsreaktionen bei Methyl-3,4-anhydro-6-deoxy-α-D-talopyranosid oder seinem 2-Benzolat mit Lithiumazid und Ammoniumchlorid in 2-Methoxyäthanol herangezogen.

### 3.4. Daunosamin (114)

Daunomycin (104)<sup>[57]</sup> ist ein Streptomyceten-Metabolit mit Antitumor-Wirkung; sein Aminozucker-Bestandteil namens Daunosamin<sup>[58]</sup> ist 3-Amino-2,3,6-trideoxy-L-lyxo-hexose (114).

Für das D-Daunosamin wurden zwei Synthesen beschrieben<sup>[59]</sup>; die sehr elegante Synthese von Goodman et al.<sup>[60]</sup>

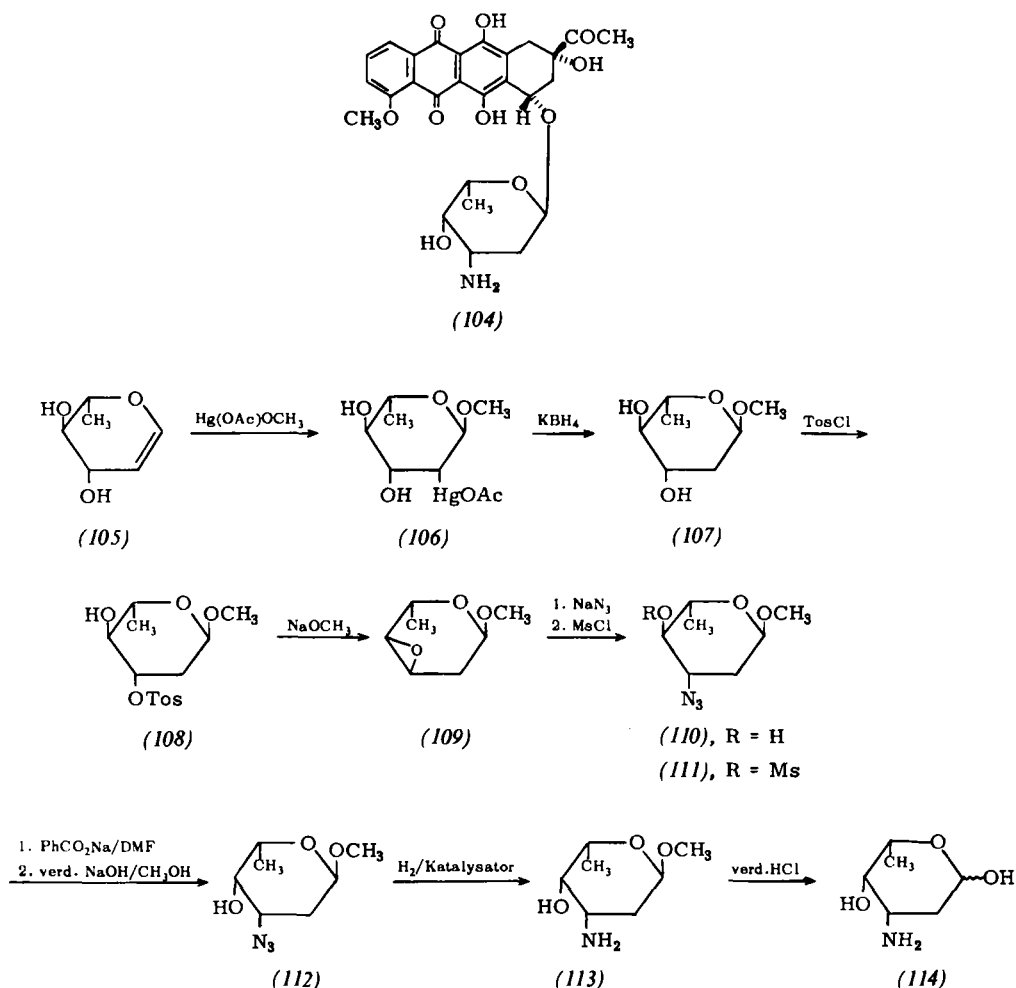
führt zum natürlichen L-Zucker (siehe Schema 14). In dieser bietet die Methoxymercurierung von L-Rhamnal (105) einen ausgezeichneten Weg zum 2-Desoxy-glykosid (107), das auch als Methylglykosid der L-Chromose C zu bezeichnen ist. Die selektive Tosylierung von (107) ergab das 3-Tosylat (108), das nach Überführung in das Epoxid (109) durch Behandlung mit Natriumazid zum

erwarteten *vic*-Methyl-3-azido-2,3,6-trideoxy-α-L-arabino-hexopyranosid (110) umgesetzt wurde. Ein S<sub>N</sub>2-Austausch beim daraus erhaltenen Mesylat (111) mit Natriumbenzoat in Dimethylformamid ergab nach Verseifen der Ester-Gruppe Methyl-3-azido-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosid (112). Durch katalytische Reduktion von (112) erhielt man das Aminozucker-glykosid (113), das mit verdünnter Salzsäure zu Daunosamin (114) hydrolysiert wurde.

### 3.5. Garosamin (17)

Das Antibiotikum Gentamycin C, ein Breitspektrum-Antibiotica-Komplex, entsteht bei der Fermentation von *Micromonospora*<sup>[61]</sup>. Es liefert bei der Methanolyse ein Aminozucker-glykosid, Methyl-garosaminid<sup>[62]</sup>, von dem man zunächst annahm, daß es Methyl-3-desoxy-4-C-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosid oder das entsprechende α-D-xylo-Derivat sei. Die Entscheidung zugunsten des L-arabino-Isomeren (17) gelang durch die Synthese von Derivaten beider Isomere (siehe Schema 15)<sup>[63]</sup>.

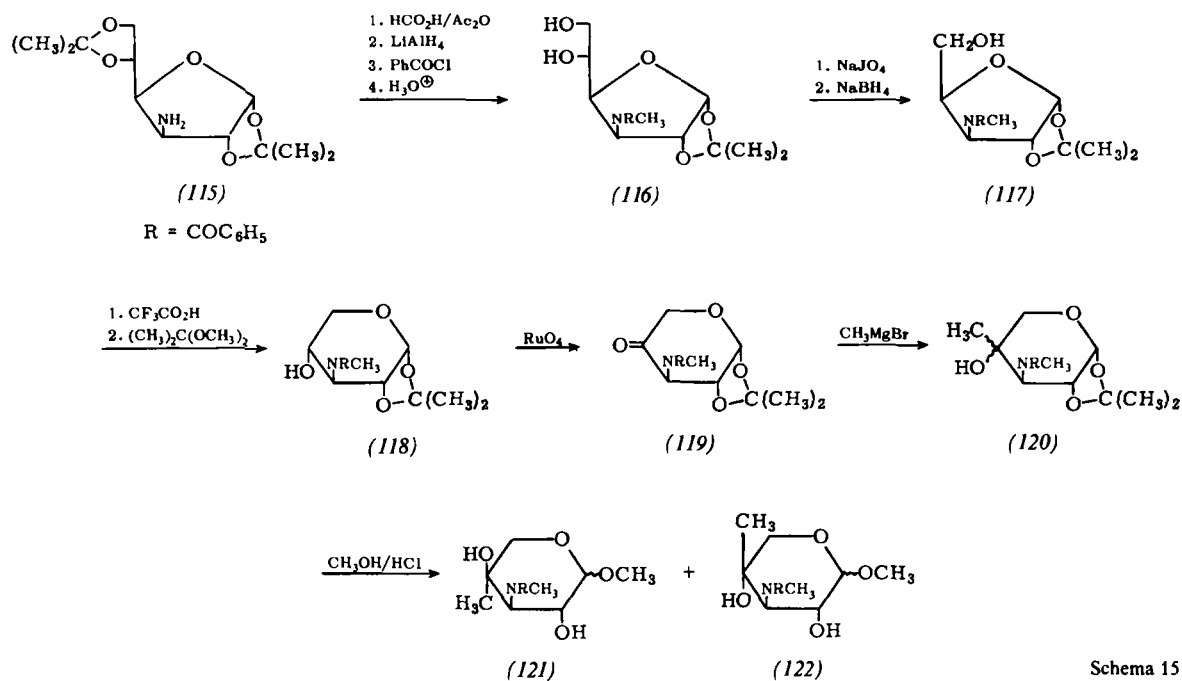
Hierbei wurde aus der leicht zugänglichen 3-Amino-3-desoxy-1,2:5,6-di-O-isopropyliden-α-D-glucofuranose (115)<sup>[64]</sup> durch Standardreaktionen eine Isopropyliden-Gruppe entfernt<sup>[63]</sup>. Aus dem resultierenden Monoacetal (116) erhielt man durch Kettenverkürzung mit Natriumperjodat und Behandeln mit Natriumtetrahydridborat das 3-Amino-xylose-Derivat (117). Die Desacetonierung von (117) und die Acetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan lieferten das Pyranose-acetal (118), das mit Rutheniumtetroxid in Gegenwart von Kaliumperjodat glatt zum Keton (119) oxidiert wurde. Durch Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid erhielt man aus diesem ein Gemisch der beiden möglichen verzweigten Zucker (120), die bei der Methanolyse die Glykoside (121) und (122) ergaben. Die Struk-



Schema 14

turen dieser Verbindungen wurden aufgrund des Ausmaßes der intramolekularen Wasserstoffbindungen, welche die reinen Anomeren in verdünnten Lösungen in Tetrachlorkohlenstoff zeigten, und aufgrund der NMR-Spek-

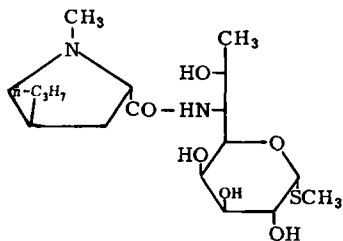
tren zugeordnet. Die physikalischen Eigenschaften eines kristallinen Glykosids, dem die  $\beta$ -L-arabino-Konfiguration zugeschrieben wurde [(121),  $\beta$ -Form], waren mit denen eines ähnlichen Garosamin-Derivats vergleichbar.



Schema 15

### 3.6. Lincosamin (18)

Das Antibioticum Lincomycin (123), das von *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* erzeugt wird, ist gegen gram-positive Organismen wirksam<sup>[65]</sup>. Es besteht<sup>[66]</sup> aus dem Methylthioglykosid einer als Lincosamin (18) bezeichneten Amino-didesoxy-octose (Methyl-6-amino-6,8-didesoxy-1-thio-D-erythro- $\alpha$ -D-galacto-octopyranosid), das über eine Amidbindung mit einer Aminosäure (*trans*-1-Methyl-4-n-propyl-L-prolin) verknüpft ist.



(123)

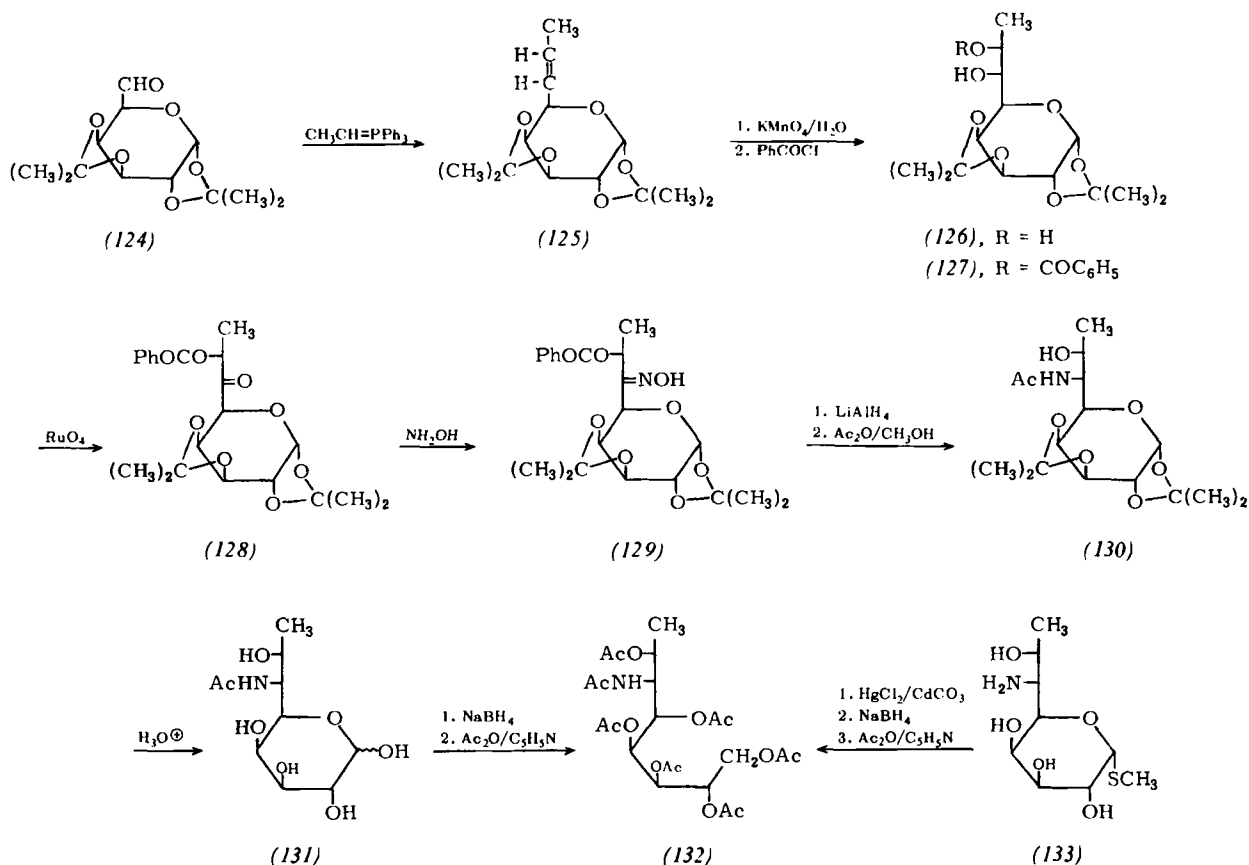
Bei der Synthese von Lincosamin-Derivaten liegt das Hauptproblem in der Herstellung des Octose-Skeletts. Dies gelang Howarth, Szarek und Jones<sup>[67]</sup> durch Wittig-Reaktion von geschütztem D-Galaktose-6-aldehyd (124) und Äthyliden-triphenylphosphoran (siehe Schema 16). Die entstehende *cis*-6,7,8-Tridesoxy-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-galacto-oct-6-enose (125) wurde durch Hydroxylieren mit Kaliumpermanganat in das *cis*-Diol (126) übergeführt. Die selektive Benzoylierung von (126) ergab den

Monoester (127), der mit Rutheniumtetroxid zum Keton (128) oxidiert wurde. Die Oximierung von (128) lieferte ein Gemisch der beiden isomeren Oxime (129), von denen das eine durch fraktionierende Kristallisation rein erhalten wurde. Die Reduktion dieses Oxims mit Lithium-tetrahydridoaluminat ergab, nach *N*-Acetylierung, ein Gemisch der *vic*-Acetamido-alkohole mit (130) als Hauptbestandteil. Durch partielle Hydrolyse von (130) wurde der Zucker (131) freigesetzt, dessen strukturelle Beziehung zu dem im Antibioticum vorkommenden Zucker durch Überführen beider Verbindungen in das Heptaacetat (132) geklärt wurde. Beim Methyl-thiolincosaminid (133) waren hierzu folgende Schritte notwendig: Desulfurierung mit wäßrigem Quecksilberacetat und Cadmiumcarbonat, Reduktion des freien Zuckers mit Natriumtetrahydridoborat und Acetylierung.

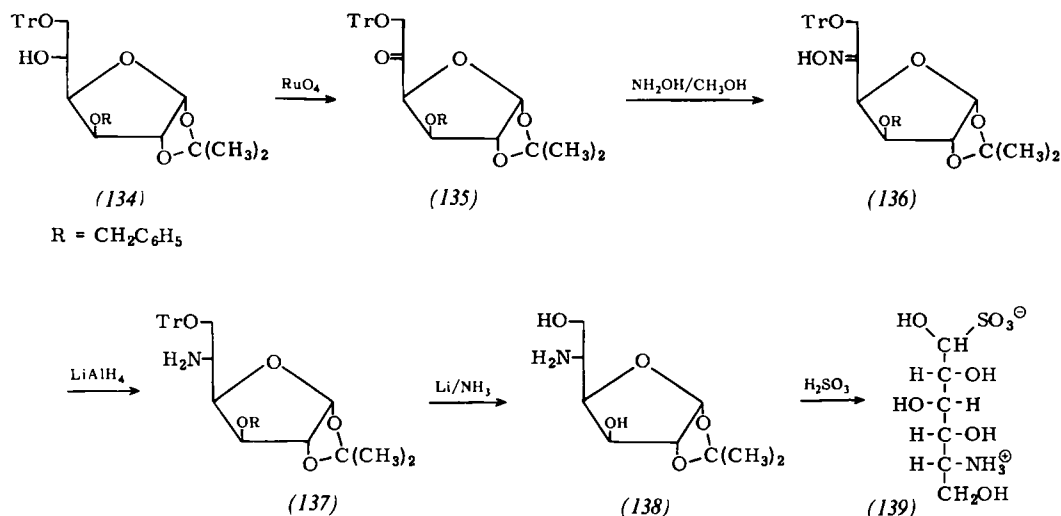
### 3.7. Nojirimycin (16)

Die Fermentationsbrühen mehrerer *Streptomyces*-Stämme liefern ein Antibioticum, Nojirimycin<sup>[68]</sup>, das eine bemerkenswerte biologische Wirksamkeit gegen *Sarcina lutea*, *Xanthomonas oryzae* und *Shigella flexneri* hat. Aufgrund chemischer und spektroskopischer Befunde<sup>[69]</sup> ergab sich, daß Nojirimycin eine D-Glucopiperidinoose (16), d.h. ein Zucker mit einem Stickstoffatom im sechsgliedrigen Ring ist [5-Amino-5-desoxy-D-glucopyranose (16)].

Die Struktur des Nojirimycins konnte durch eine von D-Glucose ausgehende neunstufige Synthese<sup>[69]</sup> bestätigt werden (siehe Schema 17); das Ausgangsprodukt wurde



Schema 16



Schema 17

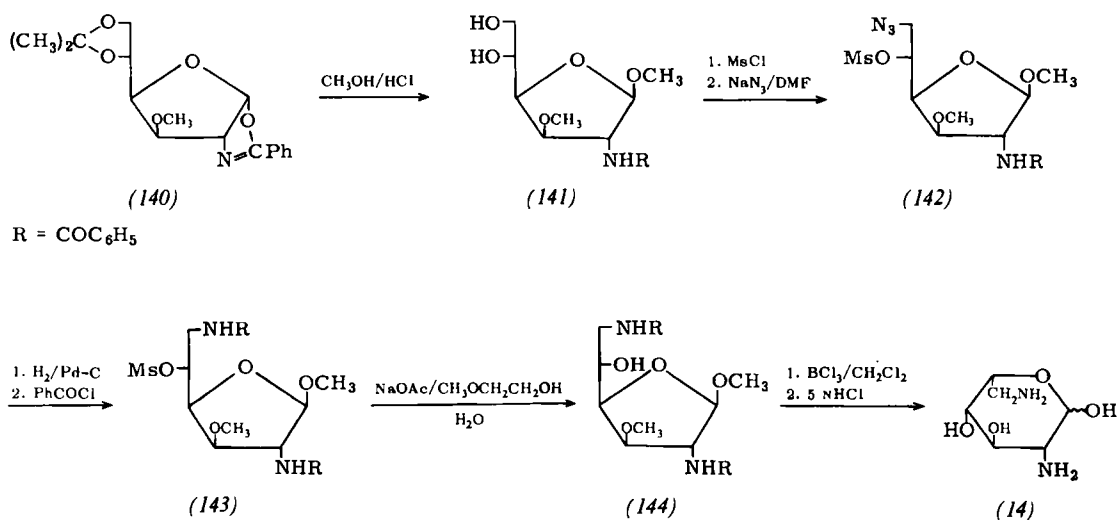
zunächst in 3-*O*-Benzyl-1,2-*O*-isopropyliden-6-*O*-triphenylmethyl- $\alpha$ -D-glucopyranose (134)<sup>[70]</sup> umgewandelt, die dann durch Oxidation mit Dimethylsulfoxid in Acetanhydrid<sup>[16]</sup> (oder mit Rutheniumtetroxid) in das 5-Keton (135) übergeführt wurde. Die Reduktion des aus (135) hergestellten Oxims (136) über Raney-Nickel in ammoniakalischem Methanol (oder mit Lithiumtetrahydridoaluminat in Äther) ergab die diastereoisomeren 5-Amino-Derivate, deren Strukturen durch ORD-Messungen an ihren *N*-Salicyliden-Derivaten bestimmt wurden. Das als Hauptprodukt vorliegende Isomere (137) mit *D*-gluco-Konfiguration wurde durch Behandlung mit Lithium in flüssigem Ammoniak in Verbindung (138) übergeführt, aus der man dann mit schwelliger Säure das Aceton entfernte. Der Zucker fiel dabei in Form des Hydrogensulfit-Addukts (139) an, das sich als identisch mit dem entsprechenden Nojirimycin-Derivat erwies; der freie Zucker (16) konnte durch Hydrolyse des Addukts an einem basischen Harz gewonnen werden.

### 3.8. Paromose (Neosamin B) (14)

Die Antibiotica Paromomycin und Neomycin B enthalten eine 2,6-Diamino-2,6-didesoxy-hexose (Paromose), der

aufgrund chemischer und biogenetischer Überlegungen die *L*-ido-Konfiguration (14) zugeschrieben wurde<sup>[71]</sup>. Diese Vorstellung über die Stereochemie wurde dadurch bestätigt, daß *N,N*-Diacetylparomose-diäthyl-dithioacetal beim MacDonald-Fischer-Abbau 5-Acetamido-5-desoxy-*L*-xylose ergab<sup>[72]</sup>. Eine Synthese der Paromose beschrieb Meyer zu Reckendorf<sup>[73]</sup>.

Ausgangsprodukt war die Oxazolin-Verbindung (140)<sup>[74]</sup> (siehe Schema 18), die bei vorsichtiger Behandlung mit methanolischer Salzsäure Methyl-2-benzamido-2-desoxy-3-*O*-methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (141) lieferte, aus dem man zunächst das 5,6-Dimesylat und aus diesem mit Natriumazid in siedendem Dimethylformamid das 6-Azido-5-mesylat (142) gewann. Reduktion der Azid-Gruppe und *N*-Benzoylierung ergaben das Methyl-2,6-dibenzamido-2,6-didesoxy-3-*O*-methyl-5-*O*-mesyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (143), das durch Solvolyse in feuchtem, natriumacetat-haltigem 2-Methoxyäthanol in das *L*-Idose-Derivat (144) überging; diese Solvolyse wurde durch die benachbarte Benzamido-Gruppe erleichtert und führte zu einem Konfigurationswechsel an C-5. Durch abschließende Behandlung mit Bortrichlorid und verdünnter Salzsäure wurden die Schutzgruppen in Verbindung (144) unter Freisetzung der Paromose (14) entfernt.



Schema 18

#### 4. Ausblick

Durch die ständige Suche nach neuen Antibiotica werden immer neue Zucker mit ungewöhnlicher Struktur bekannt. Beispiele sind der unlängst in Everninomycin-Antibiotica gefundene erste natürliche Nitrozucker (Evernitrose)<sup>[75]</sup> und die beiden im neutralen Makrolid Aldgamycin E enthaltenen Zucker mit cyclischer Carbonatgruppe<sup>[76]</sup>; die Synthese dieser Zucker bietet zahlreiche interessante Probleme. Auch die Totalsynthese von Antibiotica, die ausschließlich aus Kohlenhydraten bestehen, wurde neuerdings in Angriff genommen; vor kurzem gelang schon die Totalsynthese der Kanamycine A, B und C<sup>[77]</sup>. Weitere wichtige Fortschritte auf diesem Gebiet sind zu erwarten; zusammen mit einem besseren Verständnis über die Wirkungsweise dieser und verwandter Antibiotica können sie zur Synthese neuer und verbesserter Antibiotica führen.

Eingegangen am 8. September 1970

Übersetzt von Dipl.-Chem. Johanna Förster, Ludwigshafen [A 809]

- [1] S. A. Waksman u. H. B. Woodruff, *J. Bacteriol.* **44**, 373 (1942).
- [2] R. J. Dubos, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **40**, 311 (1939); *J. Exp. Med.* **70**, 1, 17 (1939); R. J. Dubos u. C. Cattaneo, *ibid.* **70**, 249 (1939); R. J. Dubos u. R. D. Hotchkiss, *ibid.* **73**, 629 (1941).
- [3] A. Schatz, E. Bugie u. S. A. Waksman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **55**, 66 (1944).
- [4] A. Fleming, *Brit. J. Exp. Path.* **10**, 226 (1929).
- [5] J. D. Dutcher, *Advan. Carbohydrate Chem.* **18**, 259 (1963).
- [6] M. Berry, *Quart. Rev. Chem. Soc.* **17**, 343 (1963).
- [7] H. W. Dion, P. W. K. Woo u. Q. R. Bartz, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 880 (1962).
- [8] P. W. K. Woo, H. W. Dion u. Q. R. Bartz, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 3352 (1961).
- [9] J. S. Brimacombe, M. Stacey u. L. C. N. Tucker, *J. Chem. Soc.* **1964**, 5391.
- [10] P. A. Levene u. J. Compton, *J. Biol. Chem.* **116**, 169 (1936).
- [11] E. J. Reist, L. Goodman, R. R. Spencer u. B. R. Baker, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 3962 (1958).
- [12] J. S. Brimacombe, O. A. Ching u. M. Stacey, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 197.
- [13] J. S. Brimacombe, *Angew. Chem.* **81**, 415 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 401 (1969).
- [14] P. J. Beynon, P. M. Collins, P. T. Doganges u. W. G. Overend, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 1131.
- [15] K. E. Pfitzner u. J. G. Moffatt, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 3027 (1963); **87**, 5661 (1965).
- [16] J. D. Albright u. L. Goldman, *J. Amer. Chem. Soc.* **87**, 4214 (1965); K. Onodera, S. Hirano u. N. Kashimura, *ibid.* **87**, 4651 (1965).
- [17] S. Hanessian, *Carbohydrate Res.* **2**, 86 (1966); S. Hanessian u. N. R. Plessas, *J. Org. Chem.* **34**, 1035 (1969); und anschließende Veröffentlichungen.
- [18] P. W. K. Woo, H. W. Dion u. Q. R. Bartz, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 2726 (1964).
- [19] P. W. K. Woo, H. W. Dion u. L. F. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 1066 (1962).
- [20] A. B. Foster, M. Stacey, J. M. Webber u. J. H. Westwood, *J. Chem. Soc.* **1965**, 2318.
- [21] S. McNally u. W. G. Overend, *Chem. Ind. (London)* **1964**, 2021; B. T. Lawton, D. J. Ward, W. A. Szarek u. J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.* **47**, 2899 (1969).
- [22] N. K. Kochetkov u. A. I. Usov, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 519.
- [23] H. R. Bolliger u. D. A. Prins, *Helv. Chim. Acta* **28**, 465 (1945).
- [24] R. M. Sriastava u. R. K. Brown, *Can. J. Chem.* **48**, 830 (1970).
- [25] F. Sweet u. R. K. Brown, *Can. J. Chem.* **46**, 2289 (1968).
- [26] M. Miyamoto, Y. Kawamatsu, K. Kawashima, M. Shinohara, K. Tanaka, S. Tatsuoka u. K. Nakanishi, *Tetrahedron* **23**, 421 (1967).
- [27] M. Miyamoto, Y. Kawamatsu, M. Shinohara, K. Nakanishi, Y. Nakadaira u. N. S. Bhacca, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2371.
- [28] J. S. Brimacombe, D. Portsmouth u. M. Stacey, *J. Chem. Soc.* **1964**, 5614.
- [29] J. S. Brimacombe u. D. Portsmouth, *Carbohydrate Res.* **1**, 128 (1965).
- [30] Y. A. Berlin, M. N. Kolosov, I. V. Vasina u. I. V. Yartseva, *Chem. Commun.* **1968**, 762.
- [31] W. Hofheinz, H. Grisebach u. H. Friebohn, *Tetrahedron* **18**, 1265 (1962).
- [32] A. B. Foster, T. D. Inch, J. Lehmann u. J. M. Webber, *Chem. Ind. (London)* **1962**, 1619.
- [33] P. P. Regna, F. A. Hochstein, R. L. Wagner u. R. B. Woodward, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 4625 (1953).
- [34] D. M. Lemal, P. D. Pacht u. R. B. Woodward, *Tetrahedron* **18**, 1275 (1962).
- [35] B. Flaherty, W. G. Overend u. N. R. Williams, *J. Chem. Soc.* **1966**, 398.
- [36] R. U. Lemieux u. M. L. Wolfrom, *Advan. Carbohydrate Chem.* **3**, 337 (1948); J. R. Dyer u. A. W. Todd, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 3896 (1963).
- [37] M. L. Wolfrom, S. M. Olin u. W. J. Polglase, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 1724 (1950); F. A. Kuehl, E. H. Flynn, F. W. Holly, R. Mazingo u. K. Folkers, *ibid.* **69**, 3032 (1947).
- [38] J. R. Dyer, W. E. Gonigal u. K. C. Rice, *J. Amer. Chem. Soc.* **87**, 654 (1965).
- [39] C. L. Stevens, K. Nagarajan u. T. H. Haskell, *J. Org. Chem.* **27**, 2991 (1962).
- [40] H. Brockmann u. T. Waehnel, *Naturwissenschaften* **50**, 43 (1963).
- [41] K. L. Rinehart u. D. B. Borders, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 4037 (1963).
- [42] C. L. Stevens, P. Blumbergs u. D. L. Wood, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 3592 (1964).
- [43] S. Laland, W. G. Overend u. M. Stacey, *J. Chem. Soc.* **1950**, 738.
- [44] E. H. Flynn, M. V. Sigal, P. F. Wiley u. K. Gerzon, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 3121 (1954); C. H. Bolton, A. B. Foster, M. Stacey u. J. M. Webber, *J. Chem. Soc.* **1961**, 4831; W. Hofheinz u. H. Grisebach, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 377; P. W. K. Woo, H. W. Dion, L. Durham u. H. S. Mosher, *ibid.* **1962**, 735.
- [45] F. Korte, A. Bilow u. R. Heinz, *Tetrahedron* **18**, 657 (1962); H. Newman, *J. Org. Chem.* **29**, 1461 (1964).
- [46] A. C. Richardson, *J. Chem. Soc.* **1964**, 5364.
- [47] R. D. Guthrie u. L. F. Johnson, *J. Chem. Soc.* **1961**, 4166.
- [48] F. A. Hochstein u. P. P. Regna, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 3353 (1955).
- [49] A. B. Foster, T. D. Inch, J. Lehmann, M. Stacey u. J. M. Webber, *J. Chem. Soc.* **1962**, 2116.
- [50] A. C. Richardson, *J. Chem. Soc.* **1962**, 2758.
- [51] C. L. Stevens, P. Blumbergs, F. A. Daniher, D. H. Otterbach u. K. G. Taylor, *J. Org. Chem.* **31**, 2817, 2822 (1966); und dort zit. Lit.
- [52] E. Borowski, C. P. Schaffner, H. Lechevalier u. B. S. Schwartz: *Antimicrobiol. Agents Ann.* **1960**. Plenum Press, New York **1961**, S. 532.
- [53] C. H. Lee u. C. P. Schaffner, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5837.
- [54] C. L. Stevens, R. P. Glinski, K. G. Taylor, P. Blumbergs u. F. Sirokman, *J. Amer. Chem. Soc.* **88**, 2073 (1966).
- [55] J. S. Brimacombe, O. A. Ching u. M. Stacey, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1270.
- [56] C. L. Stevens, S. K. Gupta, R. P. Glinski, K. G. Taylor, P. Blumbergs, C. P. Schaffner u. C. H. Lee, *Carbohydrate Res.* **7**, 502 (1968).
- [57] F. Arcamone, G. Franceschi, P. Orezzi, S. Penco u. R. Mondelli, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3349; F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Franceschi, P. Orezzi u. R. Mondelli, *ibid.* **1968**, 3353; R. H. Iwamoto, P. Lim u. N. S. Bhacca, *ibid.* **1968**, 3891.
- [58] F. Arcamone, G. Cassinelli, P. Orezzi, G. Franceschi u. R. Mondelli, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 5335 (1964).
- [59] A. C. Richardson, *Carbohydrate Res.* **4**, 422 (1967); H. H. Baer, K. Capek u. M. C. Cook, *Can. J. Chem.* **47**, 89 (1969).
- [60] J. P. Marsh, C. W. Mosher, E. M. Acton u. L. Goodman, *Chem. Commun.* **1967**, 973.
- [61] M. J. Weinstein, G. H. Luedemann, E. M. Oden u. G. H. Wagman: *Antibacterial Agents for Chemotherapy*. American Society for Microbiology, **1963**, S. 1.
- [62] D. J. Cooper u. M. D. Yudis, *Chem. Commun.* **1967**, 821.
- [63] W. Meyer zu Reckendorf u. E. Bischof, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2475.
- [64] W. Meyer zu Reckendorf, *Chem. Ber.* **101**, 3802 (1968); J. S. Brimacombe, J. G. H. Bryan, A. Husain, M. Stacey u. M. S. Tolley, *Carbohydrate Res.* **3**, 318 (1967).

- [65] D. J. Mason, A. Dietz u. C. DeBoer: Antimicrobiol Agents for Chemotherapy 1962. American Society for Microbiology, 1963, S. 554.  
 [66] B. J. Magerlein, R. D. Birkenmeyer, R. R. Herr u. F. Kagan, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2459 (1967); und frühere Veröffentlichungen.  
 [67] G. B. Howarth, W. A. Szarek u. J. K. N. Jones, Chem. Commun. 1969, 1339.  
 [68] N. Ishida, K. Kumagai, T. Niida, T. Tsuruoka u. H. Yumoto, J. Antibiotics Ser. A 20, 66 (1967).  
 [69] S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito u. T. Niida, Tetrahedron 23, 2125 (1968).  
 [70] R. E. Gramera, R. M. Bruce, S. Hirase u. R. L. Whistler, J. Org. Chem. 28, 1401 (1963).

- [71] K. L. Rinehart, M. Hichens, A. D. Argoudelis, W. S. Chilton, H. E. Carter, M. P. Georgiadis, C. P. Schaffner u. R. T. Schillings, J. Amer. Chem. Soc. 84, 3218 (1962).  
 [72] T. H. Haskell u. S. Hanessian, J. Org. Chem. 28, 2598 (1963).  
 [73] W. Meyer zu Reckendorf, Tetrahedron 19, 2033 (1963).  
 [74] R. Gigg u. P. M. Carroll, Nature 191, 495 (1961).  
 [75] A. K. Ganguly, O. Z. Sarre u. H. Reimann, J. Amer. Chem. Soc. 90, 7129 (1968).  
 [76] G. A. Ellestad, M. P. Kunstmann, J. E. Lancaster, L. A. Mitscher u. G. Morton, Tetrahedron 23, 3893 (1967).  
 [77] S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuta u. T. Tsumura, Bull. Chem. Soc. Jap. 42, 529 (1969); und anschließende Veröffentlichungen.

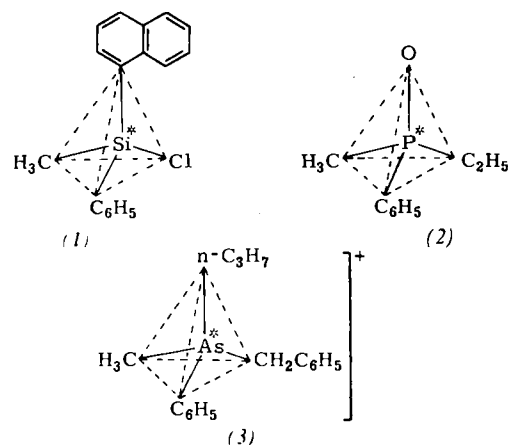
## Optische Aktivität an asymmetrischen Übergangsmetallatomen

Von Henri Brunner<sup>[\*]</sup>

*Darstellung und Racematspaltung asymmetrischer Organometallverbindungen der Übergangsreihe mit vier verschiedenen Liganden am Metallatom werden beschrieben. Die optisch aktiven Komplexe sind zum Teil konfigurationsstabil, zum Teil racemisieren sie in Lösung. Ihre Eigenschaften und Reaktionen werden erläutert. – Auch aufgrund der magnetischen Nichtäquivalenz diastereotoper Gruppen lassen sich Asymmetriezentren an Übergangsmetallatomen nachweisen. Die Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Kernresonanzspektren ermöglicht Aussagen über die Konfigurationsstabilität solcher Verbindungen.*

### 1. Einleitung

Bei Verbindungen, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom C(a, b, c, d) enthalten, lassen sich im allgemeinen die optischen Antipoden trennen<sup>[1,2]</sup>. Das gilt auch für andere Hauptgruppenelemente wie Beryllium<sup>[3,4]</sup>, Bor<sup>[3,5]</sup>, Silicium<sup>[6–8]</sup>, Germanium<sup>[9–11]</sup>, Stickstoff<sup>[12,13]</sup>, Phosphor<sup>[12,15–17]</sup>, Arsen<sup>[12,16]</sup> usw., wenn sie sich im Mittelpunkt eines vierfach verschieden substituierten Tetraeders befinden, wie die Beispiele (1)<sup>[7]</sup>, (2)<sup>[15,17]</sup>



[\*] Prof. Dr. H. Brunner  
 Anorganisch-chemisches Laboratorium  
 der Technischen Universität  
 8 München 2, Arcisstraße 21

und (3)<sup>[16,18]</sup> zeigen. Die nachgewiesene optische Aktivität wird im folgenden durch ein Sternchen am Chiralitätszentrum gekennzeichnet. Nur einige oktaedrische Verbindungen von Hauptgruppenelementen wurden in optisch aktiver Form erhalten<sup>[19,20]</sup>, so z.B. das Kation [Si(acac)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (4)<sup>[21]</sup>.

Hingegen gibt es von den Übergangsmetallen eine Vielzahl optisch aktiver oktaedrischer Chelat-Komplexe<sup>[19,20]</sup>. Die Kobalt-Kationen (5)<sup>[22–24]</sup> und (6)<sup>[25,26]</sup>, die bereits bei den grundlegenden Arbeiten A. Werners isoliert wurden, sind typisch für diese Verbindungsklasse. Optisch aktive Derivate tetraedrischen Aufbaus waren jedoch auf einige Komplexe<sup>[27–30]</sup> der Symmetrie C<sub>2</sub> mit unsymmetrischen Chelat-Liganden der Art (7)<sup>[27]</sup> beschränkt geblieben.

Chirale optisch aktive Übergangsmetallverbindungen mit vier verschiedenen Substituenten M(L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>) (8a) und (8b), die den optisch aktiven organischen Verbindungen mit asymmetrischem Kohlenstoffatom entsprechen, waren bisher nicht bekannt. Unser Ziel war es nun, tetraedrische Übergangsmetallkomplexe M(L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>) mit vier verschiedenen Liganden darzustellen, bei diesen Verbindungen die optischen Antipoden (8a) und (8b) zu trennen und Reaktionen mit den optisch aktiven Komplexen durchzuführen, um deren stereochemischen Verlauf kennenzulernen.

Zur Untersuchung der Stereochemie von Substitutionsreaktionen oktaedrischer Komplexe kann man sowohl von cis-trans-Isomeren als auch von Enantiomeren ausgehen.