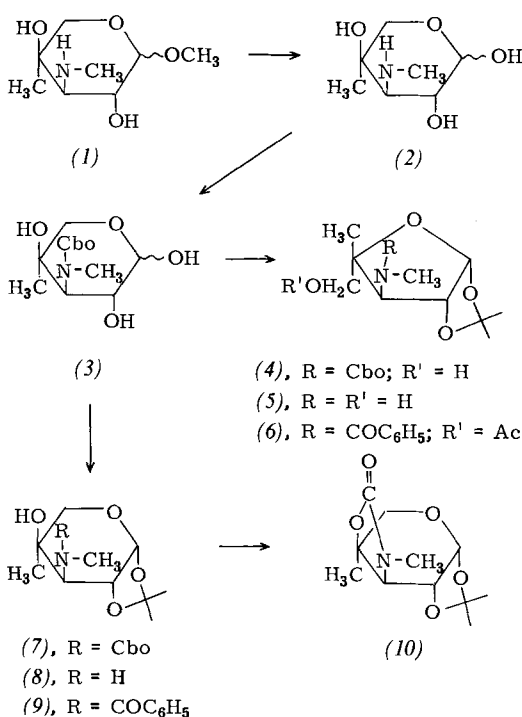


Zur Konfiguration des Garosamins, eines verzweigten Aminosuckers^[**]

Von Wolfgang Meyer zu Reckendorf und Eberhard Bischof^[*]

Das aus dem Komplex der Gentamycine C₁, C_{1a} und C₂^[1] durch Hydrolyse erhältliche Garosamin^[2] nimmt unter der Vielzahl der Monosaccharide aus Antibiotica eine Sonderstellung ein: Es ist der bisher einzige natürliche verzweigt-kettige Aminosucker. Die Konstitution der Methylglykoside (1) des Garosamins wurde durch Vergleich mit synthetischem Material^[3] bewiesen, jedoch konnte die Konfiguration des C-4, die NMR-spektroskopisch nicht erfassbar ist, nur durch IR-spektroskopische Messungen^[3] der zwischen OH an C-4 und NH möglichen Wasserstoffbrücken wahrscheinlich gemacht werden. Diese spektroskopischen Ergebnisse wurden später von anderer Seite^[4] bestätigt. Die im folgenden beschriebene Cyclisierung beweist auf chemischem Wege die Konfiguration des C-4.



Die Hydrolyse des Anomerengemisches (1) (24 Std. Sieden in 1 N HCl) ergab den freien Zucker (2), der ohne Isolierung mit Benzoyloxycarbonylchlorid in Natriumcarbonat-Lösung in das Benzoyloxycarbonyl-Derivat (3) übergeführt wurde [sirupös; Ausbeute 65%; $[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$ (c=0.9; Methanol)]. (3) ergab durch Umsetzung mit Chlorwasserstoff in Dimethoxypropan (24 Std. Raumtemperatur) und schichtchromatographische Trennung (Kieselgel P; Cyclohexan/Essigester 1:1) das Pyranose-Derivat (7) [obere Zone; sirupös; Ausbeute 33%; $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ (c=0.7; CHCl₃)] und die Furanose (4) [untere Zone; sirupös; Ausbeute 16%; $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ (c=0.7; CHCl₃)]. Der Konstitutionsbeweis der Pyranose- und Furanose-Form erfolgte durch Acylierung.

(7) ergab bei der katalytischen Hydrierung quantitativ die Base (8) [charakterisiert als Hydrochlorid; Fp =

201–205°C; $[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$ (c=0.5; Methanol)]. Daraus entstand durch N-Benzoylierung (9) [sirupös; Ausbeute 43%; $[\alpha]_D^{20} = +38.5^\circ$ (c=1; CHCl₃)], das sich nicht acetylieren ließ (tert. OH). Im Gegensatz dazu ergab (4) nach Hydrierung zu (5) [kristallines Hydrochlorid; Ausbeute 79%; Fp = 210–211°C; $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ$ (c=1; Methanol)] durch anschließende N-Benzoylierung (Benzoesäureanhydrid/Methanol) und Acetylierung (Acetanhydrid/Pyridin) das Acetat (6) [sirupös; Ausbeute 55%; $[\alpha]_D^{20} = -10.5^\circ$ (c=1; CHCl₃)]. Außerdem zeigte das Massenspektrum von (5) (Hydrochlorid) das für Furanosen charakteristische, durch Verlust des CH₂OH-Restes entstehende Fragment.

Das Pyranose-Derivat (7) erwies sich als sehr alkaliempfindlich. Bei der Behandlung mit Anionenaustauscher (Amberlite IRA 400 OH⁻) in Methanol (2 Std., Raumtemperatur) cyclisierte (7) zum Oxazolidon (10) unter Verlust von Benzylalkohol [Ausbeute 75%; Fp = 123–124°C; $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$; $[\alpha]_{250}^{20} = -110^\circ$ (c=1; CHCl₃); IR: kein OH oder NH; CO bei 1740 cm⁻¹; Mol.-Gew. 243 (massenspekt.); NMR (CDCl₃; δ in ppm): 5.54 (H-1/d); 4.42 (H-2/q); J_{1,2} = 5 Hz; 3.79 (H-3); J_{2,3} = 2.5 Hz; 3.75 (2 H-5); 1.39; 1.42; 1.59 (3 C—CH₃); 2.97 (N—CH₃)].

Die Ausbildung des Oxazolidinrings ist nach Modellbetrachtungen für die L-Konfiguration des C-4 beweisend. Garosamin ist demnach die 3-Desoxy-3-methylamino-4-C-methyl-L-arabino-pentose in Übereinstimmung mit den spektroskopischen Ergebnissen.

Eingegangen am 4. Juni 1971 [Z 455]

[1] M. J. Weinstein, G. M. Luedemann, E. M. Oden u. G. H. Wagman: Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Ann Arbor, Mich. 1963, S. 1.

[2] D. J. Cooper u. M. D. Yudis, Chem. Commun. 1967, 821.

[3] W. Meyer zu Reckendorf u. E. Bischof, Tetrahedron Lett. 1970, 2475.

[4] D. J. Cooper, M. D. Yudis, R. D. Guthrie u. A. M. Prior, J. Chem. Soc. C 1971, 960.

Eine einfache neue Synthese von Cytidinen^[**]

Von Helmut Vorbrüggen und Ulrich Niedballa^[*]

Bei der bisher gebräuchlichen Umwandlung von Uridinen in Cytidine müssen die alkoholischen Hydroxygruppen der Uridine acyliert werden, bevor die 4-Stellung durch Reaktion mit P₂S₅/Pyridin^[1] oder Vilsmeier-Reagens^[2] für die Umsetzung mit NH₃ oder Aminen zu den Cytidinen aktiviert werden kann.

Man kann den Schutz der alkoholischen Hydroxygruppen, die Aktivierung der 4-Stellung der Uridine sowie den Umsatz mit NH₃ oder Aminen kombinieren, in dem man das bei der Silylierung von Uridinen (1) (R¹ = H, X = O, Y = CH, Z = D-Ribofuranose) gebildete 4-Trimethylsiloxy-Derivat (2) [R¹ = Si(CH₃)₃] in Analogie zur Reaktion der 4-O-Alkyluridine^[3] mit NH₃ oder mit primären oder sekundären Aminen zu den Cytidinen (3) (R¹ = H) umsetzt. Da bei der Silylierung mit Hexamethyldisilazan (HMDS) NH₃ freigesetzt wird, kann man Uridin oder Thymidin mit HMDS und zugesetztem überschüssigem NH₃ im Autoklaven direkt in einem Reaktionsschritt in die Cytidine

[*] Prof. Dr. W. Meyer zu Reckendorf und Apotheker E. Bischof
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität
44 Münster, Hittorfstraße 58–62

[**] Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, der Fa. E. Merck AG für die Überlassung des Gentamycins (Refobacin®).

[*] Dr. H. Vorbrüggen und Dr. U. Niedballa
Forschungslaboratorien der Schering AG
1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

[**] Nucleosidsynthesen, 5. Mitteilung. – 4. Mitteilung: H. Vorbrüggen u. U. Niedballa, Tetrahedron Lett. 1970, 3571.