

säureethylester) trennen: Ausbeute an 4 60–70%. Zur Umwandlung in 5 werden 4.2 g 4 unter CO mit Natriumamalgam (0.2 g Na in 40 g Hg) in 100 mL THF umgesetzt (Farbänderung grün→braun). Umkristallisation des Niederschlags aus Essigsäureethylester ergibt 5 mit einer Ausbeute von 50–60%.

[4] 10^{-3} M Lösung in Tetrahydrofuran (10^{-1} mol $[(C_4H_9)_4N][PF_6]$ als Leitsalz): $1 \xrightarrow{0.42\text{ V}} 1^+ \xrightarrow{1.09\text{ V}} 1^{2+}$.

[5] Prof. A. Simon und Dr. W. Urland, Stuttgart, danken wir für Hilfe bei der Messung und Interpretation der magnetischen Eigenschaften.

[6] Lim You Yan, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* 73 (1977) 446.

[7] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50657, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[8] Trinh-Toan, W. P. Fehlhammer, L. F. Dahl, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 3389; W. A. Neumann, Trinh-Toan, L. F. Dahl, *ibid.* 94 (1972) 3383.

[9] Vgl. H. Klein, H. Karsch, *Chem. Ber.* 109 (1976) 2525.

[10] Das Bromoderivat kristallisiert in der Raumgruppe C2/c. Gitterkonstanten bei 170 K: $a = 1934.0(15)$, $b = 2573.5(20)$, $c = 2256.1(16)$ pm, $\beta = 92.12(3)^\circ$, $Z = 4$; $2\theta_{\text{max}} = 40^\circ$, 2735 Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$, isotrope Verfeinerung, $R_1 = 0.088$, $R_2 = 0.087$. Ni–Ni 259.2–262.3(5), Ni–(μ -P) 220.8–222.9(6), Ni–P 224.6–227.2(6), Ni–Br 237.2–239.0(5) pm.

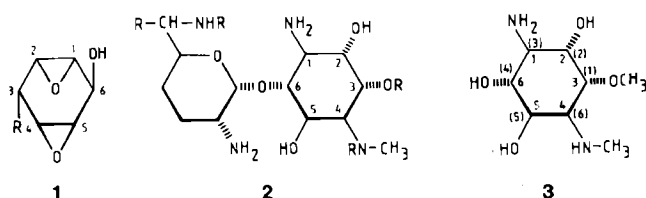
[11] 5 kristallisiert noch in einer anderen Modifikation, Raumgruppe P3. Gitterkonstanten bei 170 K: $a = b = 2909.1(20)$, $c = 3450.7(25)$ pm, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$, $Z = 8$, $2\theta_{\text{max}} = 40^\circ$, 7500 Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$, $R_1 = 0.098$, $R_2 = 0.092$.

[12] L. D. Lower, L. F. Dahl, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 5046.

Totalsynthese eines Fortimicin-Aglycons**

Von Jürgen Schubert, Reinhard Schwesinger und Horst Prinzbach*

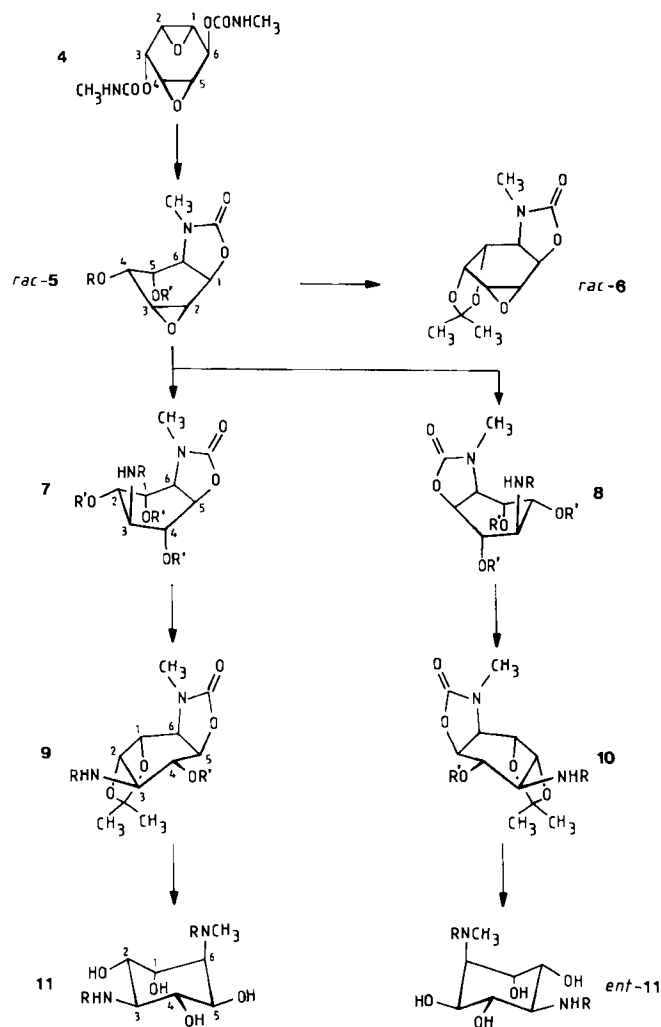
Mit den aus Benzol zugänglichen (Desoxy)Anhydroinositen wie 1 ($R = H, OH$) wurden leistungsfähige Synthesen für eine breite Palette von *cis*-1,3- und *cis*-1,4-(Desoxy)Inosadiaminen entwickelt^[1]. Solche *cis*-1,4-(Desoxy)Inosadiamine sind die Aglycon-Bestandteile mehrerer neuer, breit wirkender und strukturell einfacher Aminoglycosid-Antibiotica (Fortimicine 2^[2], Istamycine^[3], Sannamycine^[4]).



Wir berichten über einen von 1,2:4,5-Dianhydro-*epi*-inosit 1 ($R = OH$) ausgehenden, auch für die Totalsynthese chemisch modifizierter Fortimicine brauchbaren Zugang zu enantiomerenreinem 3-Des-*O*-methylfortamin 11a^[5]. (In die Formel von Fortamin 3 sind die „Fortimicin-Numerierung“ und – eingeklammert – die „Inosit-Numerierung“ eingetragen.) Das in Schema 1 skizzierte Vorgehen ist durch hohe Selektivität der Epoxidöffnung (in 4/5d) und eine leistungsfähige Racematspaltung (chromatographische Trennung der diastereomeren (*R*)-(+)-1-Phenylethylaminaddukte 9a/10a) ausgezeichnet; es trägt dem Befund Rechnung, daß über 1 zwei unterschiedliche N-Funktionen wegen ungenügender kinetischer Differenzierung der Teilschritte nicht selektiv eingeführt werden konnten^[1,6].

Das aus 1 mit Methylisocyanat hergestellte Bisurethan 4 (Dioxan, 100°C, 3 h, 95%, $F_p = 203\text{--}205^\circ\text{C}^{[7]}$) wird durch starke, wenig nucleophile Basen, vorzugsweise Tris(dime-

thylamino)-methyliminophosphoran^[8] (Acetonitril, 60°C, 3 h), regiospezifisch unter Angriff an C-1 zum Oxazolidon *rac*-5a cyclisiert. Die a priori nicht unwahrscheinliche Konkurrenz^[9] des Angriffs an C-2 ist in keinem Fall nachweisbar (<2%). In Kauf genommen werden muß allerdings die „Umesterung“ zum Gemisch der vier Komponenten *rac*-5a–d (zusammen 97%). Nach Verseifung mit Natriumethanolat/Ethanol (60°C, 1.5 h) isoliert man reines *rac*-5d (72–75%, $F_p = 152\text{--}155^\circ\text{C}$ (nicht optimiert), daneben bis zu 5% des Adduktes von $C_2H_5O^-$ an C-3)^[10]. Eher glückhaft als erwartet ist die Spezifität, mit der der Halbsessel *rac*-5d (D_{2O} , $J_{3,4} = 1.0$, $J_{4,5} = 4.0$, $J_{5,6} = 3.5$ Hz) an C-3



Schema 1. Substituenten der Verbindungen *rac*-5, 7, 8, 9, 10, 11 und *ent*-11.

<i>rac</i> -5	a	b	c	d	
R	CONHMe	H	CONHMe	H	H
R'	H	CONHMe	CONHMe	H	H
7, 8	a	b			
R	(<i>R</i>)-CHMePh			(<i>R</i>)-CHMePh	
R'	H			Ac	
9, 10	a	b	c	d	e
R	(<i>R</i>)-CHMePh	(<i>R</i>)-CHMePh	(<i>R</i>)-CHMePh	H	Cbz
R'	H	Ac	MeOCH ₂ CH ₂ OCH ₂	H	H
11, <i>ent</i> -11	a	b			
R	H	Cbz			

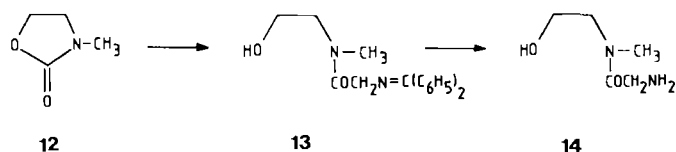
[*] Prof. Dr. H. Prinzbach, J. Schubert, Dr. R. Schwesinger
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG unterstützt.

durch (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin (und durch andere Nucleophile wie $C_2H_5O^+$, N_3^+) zu **7a/8a** substituiert wird (siedendes 1-Propanol, 3 h, praktisch quantitativ). Im Acetal *rac*-**6** ist unter gleichen Bedingungen die Öffnung des Epoxidringes unselektiv (eher an C-2 begünstigt). Die Trennung der auch 1H -NMR-spektroskopisch unterscheidbaren Diastereomere **7a/8a** ($\delta(3-H) = 2.80/2.51$; $J_{2,3} = 4.0/3.0$, $J_{3,4} = 9.0/10.0$, $J_{4,5} = 8.5/9.5$ Hz), die auch als Triacetate **7b/8b** charakterisiert sind ($\delta(3-H) = 2.93/2.50$; $J_{2,3} = 5.0/2.0$, $J_{3,4} = 7.5/8.0$, $J_{4,5} = 8.5/10.0$ Hz), gelingt säulenchromatographisch (Silicagel, $CHCl_3/CH_3OH$ /Triethylamin 25:1:1, jeweils 46% isoliert), wird indes vorzugsweise über die konventionell (2,2-Dimethoxypropan, 1.2 Äquiv. *p*-Toluolsulfonsäure, 2 h, 80°C, 95%) hergestellten Acetale **9a/10a** vorgenommen. Nach Kristallisation von ca. 80% **10a** ($CHCl_3$ /Ether, $F_p = 142^\circ C$) kann **9a** ($F_p = 191^\circ C$) aus der Mutterlauge durch „Rapid-Chromatographie“ rasch und effizient (Mengen von 10–15 g) rein isoliert werden. Nach den 1H -NMR-Spektren liegen **9a/10a** und deren Acetate **9b/10b** bevorzugt als Halbsessel mit quasi-äquatorialen Substituenten an C-3/C-4 vor ($J_{3,4} = 12.0$ – 12.5 Hz). Wie bei **7a/8a** bleibt auch bei **9a/10a** der NHR-Rest bei der Acetylierung unverändert.

Aus **9a/10a** werden die primären Amine **9d/10d** (\equiv *ent*-**9d**) (als Sulfate) durch Hydrierung mit Pd/C (10%) in Methanol (0.3 Äquiv. H_2SO_4 , 1 bar H_2 , 20°C, 24 h) in 89–95% Ausbeute rein freigesetzt ($J_{3,4} = 12.5$ Hz). Nach selektivem Schutz der NH_2 -Gruppen mit Chlorameisensäurebenzylester (Aceton/Wasser 1:1, Natriumcarbonat, 20°C, 1 h, 82%) liegen mit **9e/10e** (\equiv *ent*-**9e**) ($F_p = 93$ – $95^\circ C$) Derivate von **11a/ent-11a** vor, in denen allein die 4-OH-Gruppe (z. B. zur Glycosidierung zu **2**) frei ist.

Die im Schema getroffene (vorläufige) Zuordnung der Diastereomerenpaare **7/8** und **9/10** basiert auf dem Vergleich der $[\alpha]_D^{25}$ -Werte für natürliches Fortamin **3** (-88 , Wasser, $c = 1.0$)^[11] und den beiden durch Hydrierung von **7a/8a** und Verseifung gewonnenen Des-*O*-methyl-Derivaten **11a/ent-11a** (-74 , $+75$). Letztere werden aus ihren Sulfaten (Diammoniumsalze, D_2O , $J_{1,2} = 3.0$, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$, $J_{4,5} = 8.5$, $J_{5,6} = 5.0$, $J_{6,1} = 4.5$ Hz) freigesetzt. Eine Entsprechung zeigt sich auch in den $[\alpha]_D^{25}$ -Werten des Bis-Cbz-Fortamins ($+47$, Methanol, $c = 1.0$)^[12] und der Bis-Cbz-Derivate **11b/ent-11b** ($+56$, -57).



Der für die therapeutische Wirkung essentielle 4-*N*-Glycylrest im Fortimicin A kann über spezielle 4-*N*-Acylierung eingeführt werden^[13]. Als Alternative wurde die Umsetzung des Modells **12** mit lithiiertem *N*-Benzhydrylidemethylamin^[14] überprüft. In ersten Versuchen (3 Äquiv. Reagens, Ether, $-20^\circ C$, 10 min) wurde das geschützte, ölige *N*-Glycyl-Derivat **13** in 50–60% Ausbeute gewonnen und zu **14** verseift (wäbr. Methanol/HCl). Aus **9c** wurde das analoge geschützte Glycyl-Derivat erhalten (50–60%).

Eingegangen am 25. Oktober,
in veränderter Fassung am 6. Dezember 1983 [Z 602]

[1] J. Schubert, R. Keller, R. Schwesinger, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* 116 (1983) 2524.

[2] T. Nara, M. Yamamoto, I. Kawamoto, K. Takayama, R. Okachi, S. Takasawa, T. Sato, S. Sato, *J. Antibiot.* 30 (1977) 533; R. S. Egan, R. S. Sta-

naszek, M. Cirovic, S. L. Mueller, J. Tadanier, J. R. Martin, P. Collum, A. W. Goldstein, R. L. DeVault, A. C. Sinclair, E. E. Fager, L. A. Mitscher, *ibid.* 30 (1977) 552; J. Tadanier, R. Hallas, J. Holms, L. A. Freiberg, D. Bacino, *ibid.* 36 (1983) 267; zit. Lit.

[3] Y. Okami, K. Hotta, M. Yoshida, D. Ikeda, S. Kondo, H. Umezawa, *J. Antibiot.* 32 (1979) 964.

[4] I. Watanabe, T. Deushi, T. Yamaguchi, K. Kamiya, M. Nakayama, T. Mori, *J. Antibiot.* 32 (1979) 1066.

[5] Zur Reaktivität des 3-Des-*O*-methylfortimicins siehe J. R. Martin, P. Johnson, J. Tadanier, A. Goldstein, *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 (1980) 761; Y. Horiuchi, D. Ikeda, S. Kondo, H. Umezawa, *J. Antibiot.* 33 (1980) 1577.

[6] Prinzipiell gleichartige, von **1** ($R = H$) ausgehende Synthesen von Aglyconen der Istamycin-/Sannamycin-Reihen sowie Totalsynthesen von Purpurosaminen und Fortimicinen: R. Köhlmeier, J. Schubert, B. Schwesinger, R. Schwesinger, H. Prinzbach, noch unveröffentlicht.

[7] Die neuen Verbindungen sind durch Elementaranalysen und Spektren (1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR) charakterisiert.

[8] R. Schwesinger, noch unveröffentlicht.

[9] Vgl. J. Tadanier, J. R. Martin, R. Hallas, R. Rasmussen, D. Grampovnik, W. Rosenbrook, Jr., W. Arnold, E. Schuber, *Carbohydr. Res.* 98 (1981) 11.

[10] Diese Komplikation wäre mit dem 6-Monourethan von **1** ($R = OH$) vermeidbar; die 3-OH-Gruppe ließ sich jedoch nicht ausreichend selektiv schützen und die 6-OH-Gruppe nicht ausreichend selektiv verestern.

[11] W. Rosenbrook, Jr., J. S. Fairgrieve, *J. Antibiot.* 34 (1981) 681.

[12] H. Sano, T. Sakaguchi, Y. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 52 (1979) 2727.

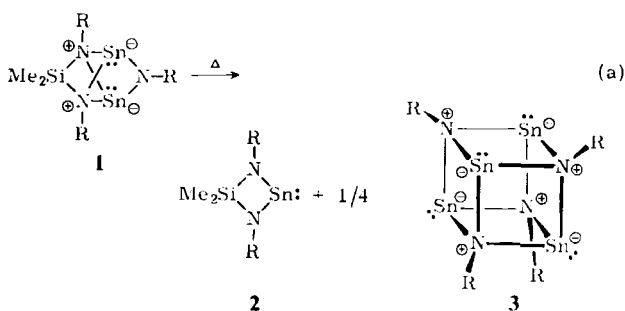
[13] J. Tadanier, J. R. Martin, P. Kurath, A. W. Goldstein, P. Johnson, *Carbohydr. Res.* 79 (1980) 91.

[14] T. Kauffmann, E. Köppelmann, H. Berg, *Angew. Chem.* 82 (1970) 138; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 163.

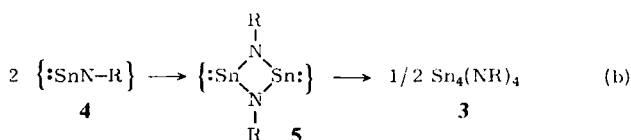
$Sn_3(NtBu)_2(OrBu)_2$, ein Molekül mit neuartigem, siebenatomigem, polycyclischem Gerüst**

Von Michael Veith* und Walter Frank

Die tricyclische Verbindung **1** reagiert unter Thermolysebedingungen quantitativ zu den Produkten **2** und **3** ($R = tBu$)^[1].



Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion befolgt ein Zeitgesetz erster Ordnung^[1]. Wir hatten daher vermutet, daß als ein instabiles Zwischenprodukt zunächst *tert*-Butyliminostannandiyl („stannylene“) **4** auftritt, aus dem sich schrittweise das stabile Tetramer **3** bildet^[2].



[*] Prof. Dr. M. Veith, Dipl.-Chem. W. Frank
Institut für Anorganische und Analytische Chemie der
Technischen Universität
Pockelsstraße 4, D-3300 Braunschweig

[**] Cyclische Diazastannylene, 20. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 19. Mitteilung: M. Veith, M. Grosser, V. Huch, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, im Druck.