

### Zur Konstitution der Gentamycine

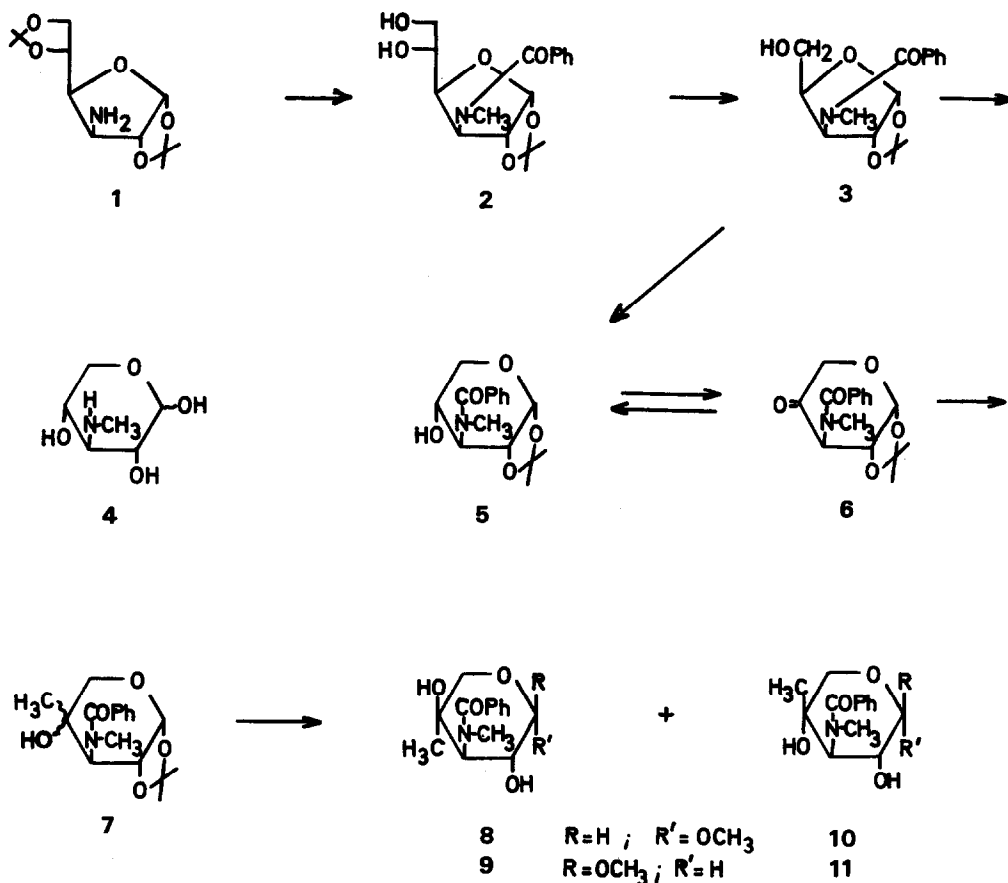
Wolfgang Meyer zu Reckendorf und Eberhard Bischof

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Received in Germany 8 April 1970; received in UK for publication 18 May 1970)

Die Komponenten C<sub>1</sub>, C<sub>1a</sub> und C<sub>2</sub> des zu den Aminoglykosid-Antibiotika gehörenden Gentamycin-Komplexes<sup>1)</sup> haben infolge ihres breiten Wirkungsspektrums<sup>2)</sup> Eingang in die Therapie gefunden<sup>3)</sup>. Über ihre Konstitution ist bisher bekannt, daß sie Glykoside des 2-Desoxystreptamins mit Garosamin und einer 2.6-Diamino-polydesoxy-hexose darstellen und sich durch den Methylierungsgrad der letzteren Komponente unterscheiden. Während über die Konstitution dieser Hexose nichts bekannt geworden ist, wurde die Isolierung und Charakterisierung des Garosamins als Methyl-pentopyranosid beschrieben<sup>4)</sup>. Auf Grund von NMR-Daten handelt es sich dabei entweder um die 4-C-Methyl-3-methylamino-3-desoxy-D-xylose oder die entsprechende L-Arabinose. Über die Konfiguration des verzweigten C-4 geben NMR-Spektren naturgemäß keine Auskunft. Wir haben die Synthese dieses Methylglykosids durchgeführt.

Die bereits früher von uns synthetisierte<sup>5)</sup> 3-Amino-3-desoxy-1.2;5.6-di-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose 1 wurde durch Formylierung (Ameisensäure-essigsäureanhydrid) und LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion monomethyliert, anschließend benzyliert und zu 2 hydrolysiert<sup>5)</sup> [Ausb. 45 %; sirupös;  $[\alpha]_D^{20}$ : +61.5° (c=0.9; CHCl<sub>3</sub>)]. Oxidation mit NaJO<sub>4</sub> und anschließende Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> ergaben daraus das D-Xylose-Derivat 3 [Ausb. 63 %; Schmp. 126-128°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +72° (c=1; CHCl<sub>3</sub>)]. Bei dem aus 3 durch Säurehydrolyse erhältlichen freien Zucker 4 [Ausb. 85 %; Schmp. 172-173° (Zers.);  $[\alpha]_D^{20}$ :  $\pm 0^\circ \rightarrow +29.5^\circ$ ;  $[\alpha]_{250}^{20}$ : +59°  $\rightarrow$  +240° (c=1; Wasser)] kann es sich um das Gentosamin, einen Baustein des Gentamycins A<sup>6)</sup>, oder dessen 4-Epimeres handeln. Da wir kein Vergleichsmaterial erhalten konnten, muß diese Frage offen bleiben.



Hydrolyse von 3 mit wäBr. Trifluoressigsäure<sup>7)</sup> und anschließende neue Blockierung mit 2,2-Dimethoxypropan/p-Toluolsulfonsäure ergaben die geschützte Pyranose 5 [Ausb. 40 %; Schmp. 179–180°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +72.5° ( $c=1$ ;  $CHCl_3$ )], die bei der Oxidation mit  $KJO_4/RuO_2$  in Dichlormethan/Wasser<sup>8)</sup> das Keton 6 lieferte.  $NaBH_4$ -Reduktion ergab daraus 5 zurück. 6 entstand bei kleinen Ansätzen (0.2 g) in quantitativer Ausbeute, zersetzte sich jedoch rasch. Wir nehmen an, daß diese Instabilität durch Eliminierungsreaktionen hervorgerufen wird ähnlich denen, die wir bereits bei verwandten Verbindungen gefunden haben<sup>9)</sup>. Aus diesem Grunde ergab die Grignardierung von 6 mit  $CH_3MgBr$  oder  $CH_3Li$  in Äther die Methylderivate 7 nur in Ausbeuten von 10–20 %. Der größere Teil des Materials ging in wasserlösliche Produkte über, die nicht isoliert werden konnten. Nach schichtchromatographischer Isolierung schien 7 einheit-

lich zu sein [sirupös;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+34^\circ$  ( $c=0.7$ ;  $\text{CHCl}_3$ )], jedoch mußte es sich dabei um das Epimerengemisch handeln, da die anschließende Methanolyse (einproz. HCl in Methanol, 16 Stdn. Rückfluß) 4 Produkte in ungefähr gleicher Menge lieferte. Modellbetrachtungen zeigen, daß die Carbonylgruppe in 6 von beiden Seiten fast gleich schwierig zugänglich, die Bildung eines einheitlichen Methylderivates demnach nicht zu erwarten ist.

Die schichtchromatographisch getrennten Komponenten waren isomer (MG 295, massenspektr.) und zeigten folgende physikalische Daten:

	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$ ( $\text{CHCl}_3$ )	NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; $\delta$ ; ppm)		IR: OH ( $\text{cm}^{-1}$ ; $\text{CCl}_4$ )	Konfig.
			1-H	$\text{OCH}_3$		
<u>8</u>	194-197 <sup>0</sup>	$+178.5^\circ$	4.9; $J_{1,2} = 3 \text{ Hz}$	3.48	3585	$\beta$ -L
<u>9</u>	sirupös	$+40^\circ$	4.26; $J_{1,2} = 7 \text{ Hz}$	3.57	3610; 3580	$\alpha$ -L
<u>10</u>	"	$+211^\circ$	4.68; $J_{1,2} = 1 \text{ Hz}$	3.47	3570; 3410	$\alpha$ -D
<u>11</u>	"	$\pm 0^\circ$	4.5; $J_{1,2} = 4.2 \text{ Hz}$	3.41	3620; 3420	$\beta$ -D

Auf Grund der bei 10 und 11 gefundenen niedrigen IR-Frequenzen, die durch eine Wasserstoffbrücke<sup>10)</sup> zwischen den 1.3-ständigen Hydroxylgruppen hervorgerufen werden sollten, nehmen wir für dieses Paar die D-Xylose-Konfiguration an.

Methanolyse<sup>4)</sup> der Gentamycine  $C_1$ ,  $C_{1a}$  und  $C_2$ , chromatographische Abtrennung der Methylgarosaminide, Benzoylierung (Benzoesäureanhydrid/Pyridin) und anschließende Esterverseifung ( $\text{NaOCH}_3$ /Methanol) ergaben ein Zweikomponentengemisch, das schichtchromatographisch aufgetrennt wurde. Die erhaltenen Verbindungen erwiesen sich in allen Eigenschaften als mit 8 (Ausb. 50 %) und 9 (Ausb. 14 %) identisch. Damit ist die L-arabino-Konfiguration des Garosamins gesichert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, der Fa. E. Merck AG, Darmstadt, für die Überlassung des Refobacins. Herrn Doz. Dr. Rücker danken wir für die Aufnahme der Massenspektren.

## LITERATUR

- 1) M.J. Weinstein, G.M. Luedemann, E.M. Oden und G.H. Wagman, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, Ann Arbor, Mich., 1963, S. 1.
- 2) Siehe z. B. K. Weissenborn, Arzneimittel-Forschung 19, 1132 (1969).
- 3) Refobacin<sup>R</sup>, E. Merck AG, Darmstadt.
- 4) D.J. Cooper und M.D. Yudis, Chem. Communications [London] 1967, 821.
- 5) W. Meyer zu Reckendorf, Angew. Chem. 78, 1023 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 967 (1966); Chem. Ber. 101, 3802 (1968).
- 6) H. Maehr und C.P. Schaffner, J. Amer. chem. Soc. 89, 6787 (1967). s. a. D.J. Cooper, H.M. Marigliano, M.D. Yudis, A.S. Yehaskel und J. Weinstein, Abstr. Papers ACS Meetings 158, CARB 19 (1969).
- 7) J.E. Christensen und L. Goodman, Carbohydrate Res. 7, 510 (1968).
- 8) B.T. Lawton, W.A. Szarek und J.K.N. Jones, Carbohydrate Res. 10, 456 (1969).
- 9) W. Meyer zu Reckendorf und J.C. Jochims, Chem. Ber. 102, 4199 (1969).
- 10) R.J. Ferrier, W.G. Overend, G.A. Rafferty, H.M. Wall und N.R. Williams, Proc. chem. Soc. [London] 1963, 133.