

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

104. Jahrg. Nr. 1

S. 1—352

Wolfgang Meyer zu Reckendorf, Niobe Wassiliadou-Micheli und Eberhard Bischof

Glykoside von Aminozuckern, III¹⁾

Synthese von Strophanthidin-3-[3'-amino-3'-desoxy- β -D-glucopyranosid]

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 14. September 1970)

3-Amino-3-desoxy-1.2;5.6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose wurde in das Bromid **5** übergeführt und dieses in einer *Königs-Knorr*-Reaktion mit Strophanthidin zum β -Glykosid umgesetzt.

Glycosides of Amino Sugars, III¹⁾

Synthesis of Strophanthidin-3-(3'-amino-3'-deoxy- β -D-glucopyranoside)

3-Amino-3-deoxy-1.2;5.6-di-*O*-isopropylidene- α -D-glucofuranose was transformed into the bromide **5** which in a *Koenigs-Knorr* reaction with strophanthidin yielded the β -glycoside.

Pharmakologisch interessante Glykoside enthalten — abgesehen von einigen Gruppen der Antibiotika — keine Aminozucker. Wir haben deshalb Versuche unternommen, Glykoside von Steroiden, insbesondere den Cardenoliden, zu synthetisieren, die im Saccharidteil eine freie Aminogruppe enthalten. Unsere ersten Arbeiten²⁾ galten der Synthese von 2-Amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosiden; wir beschreiben jetzt eine Glykosidierung mit der 3-Amino-3-desoxy-D-glucose. Abgesehen von einem Vortragsreferat³⁾, das sich mit der Synthese von 4-Amino-4.6-didesoxy-D-galaktosiden befaßt, sind bisher keine weiteren Synthese-Versuche bekannt geworden.

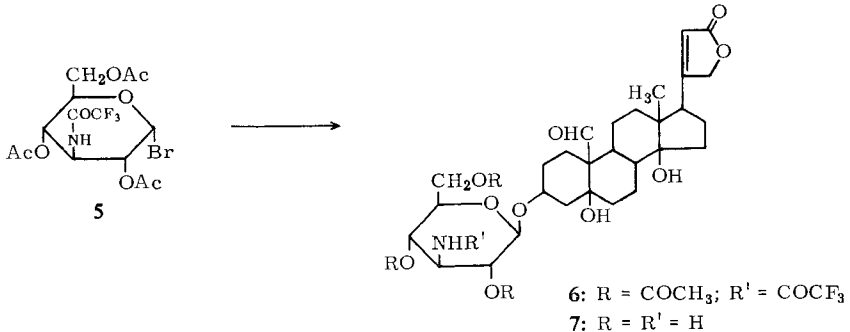
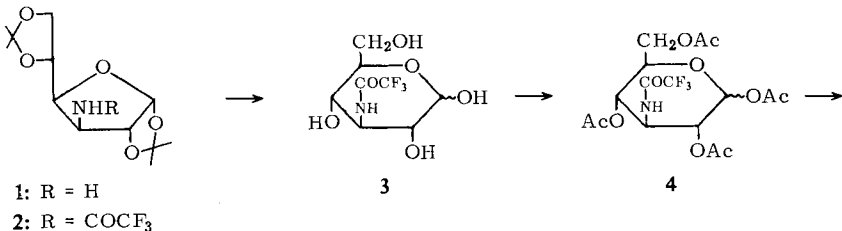
¹⁾ II. Mittel.: *W. Meyer zu Reckendorf* und *N. Wassiliadou-Micheli*, *Chem. Ber.* **103**, 1792 (1970).

²⁾ *W. Meyer zu Reckendorf*, *N. Wassiliadou-Micheli* und *H. Machleidt*, *Arch. Pharmaz.* **303**, 17 (1970).

³⁾ *C. L. Stevens*, *G. H. Ransford* und *G. E. Gutowski*, *Abstr. ACS Meetgs.* **156**, MEDI 9 (1968).

Königs-Knorr-Reaktionen der 3-Amino-3-desoxy-D-glucose sind von Umezawa und Mitarbb.⁴⁾ bereits mehrfach beschrieben worden. Statt der dort benutzten *N*-Schutzgruppen (Acetyl und Benzyloxycarbonyl) wählten wir jedoch die Trifluoracetylgruppe. Das leicht erhältliche Amin **1**⁵⁾ wurde zu **2** trifluoracetyliert. Abspaltung der Isopropylidengruppen mit wäßr. Trifluoressigsäure⁶⁾ lieferte den kristallinen Zucker **3**, der zu **4** acetyliert und anschließend zu **5** bromiert wurde. **4** war einheitlich, jedoch ist die Konfiguration des anomeren C-Atoms unbekannt.

Die *Königs-Knorr*-Reaktion des Bromides **5** mit Strophanthidin in Benzol unter Zusatz von Quecksilbersalzen ergab ein einheitliches Kondensationsprodukt (**6**) in 70proz. Ausbeute, für das wir aus Analogiegründen β -Konfiguration annehmen. Die Entfernung der Schutzgruppen durch *Zemplén*-Verseifung und anschließende Ammonolyse erwies sich als verlustreich. Sie mußte unter dünnschichtchromatographischer



Verfolgung bereits vor Verbrauch des Ausgangsmaterials abgebrochen werden, da sich ein immer größer werdender Anteil eines polaren Nebenproduktes bildete, wahrscheinlich durch Ammonolyse des Lactonringes. Nach chromatographischer Reinigung erhielten wir das Glykosid **7** in einer Ausbeute von 33%.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

4) S. z. B. S. Koto, T. Tsumura, Y. Kato und S. Umezawa, Bull. chem. Soc. Japan [Tokyo] **41**, 2765 (1968).

5) W. Meyer zu Reckendorf, Chem. Ber. **101**, 3802 (1968).

6) J. E. Christensen und L. Goodman, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **7**, 510 (1968).

Beschreibung der Versuche

3-Desoxy-1.2;5.6-di-O-isopropyliden-3-trifluoracetamino- α -D-glucofuranose (**2**): Zu 10.0 g *3-Amino-3-desoxy-1.2;5.6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose*⁵⁾ in 80 ccm Dichlormethan und 20 ccm Pyridin werden unter Eiskühlung 6.6 ccm *Trifluoracetanhydrid* getropft. Nach 30 Min. bei Raumtemp. wird eingedampft, in Dichlormethan aufgenommen, mit kalter, verd. Schwefelsäure, NaHCO₃-Lösung und Wasser ausgeschüttelt, mit Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 10.5 g (77%); Schmp. 96–97°; $[\alpha]_D^{20}$: -32.5° ($c = 1$; CHCl₃).

C₁₄H₂₀F₃NO₆ (355.3) Ber. C 47.32 H 5.67 N 3.94 Gef. C 47.35 H 5.74 N 4.30

3-Desoxy-3-trifluoracetamino-D-glucofuranose (**3**): 10.5 g **2** werden in 45 ccm *Trifluoressigsäure* und 5 ccm Wasser 15 Min. bei Raumtemp. aufbewahrt. Die Lösung wird schonend eingedampft, je zweimal mit Wasser und Äther nachgedampft und der Rückstand aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 6.2 g (76%); Schmp. 196–197° (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$: $+52^\circ \rightarrow +45^\circ$ ($c = 1$; Wasser).

C₈H₁₂F₃NO₆ (275.2) Ber. C 34.92 H 4.39 N 5.09 Gef. C 35.33 H 4.42 N 4.99

1.2.4.6-Tetra-O-acetyl-3-desoxy-3-trifluoracetamino-D-glucofuranose (**4**): 25.0 g **3** werden in 200 ccm Pyridin und 150 ccm *Acetanhydrid* über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Eindampfen wird wie oben (**2**) aufgearbeitet und das Produkt aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 30.5 g (76%); $[\alpha]_D^{20}$: $+32.5^\circ$ ($c = 1$; CHCl₃).

C₁₆H₂₀F₃NO₁₀ (443.3) Ber. C 43.12 H 4.54 N 6.16 Gef. C 43.40 H 4.61 N 6.16

2.4.6-Tri-O-acetyl-1-brom-1.3-didesoxy-3-trifluoracetamino- α -D-glucofuranose (**5**): 5.0 g **4** werden in 25 ccm Dichlormethan mit 8.5 ccm *Bromwasserstoff* in Eisessig versetzt. Nach 3 Stdn. bei Raumtemp. wird eingedampft, mit Äther nachgedampft und aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 4.5 g (86%); Schmp. 146–148°; $[\alpha]_D^{20}$: $+171.5^\circ$ ($c = 1$; CHCl₃).

C₁₄H₁₇BrF₃NO₈ (464.2) Ber. C 36.22 H 3.69 N 3.02 Gef. C 36.36 H 4.03 N 3.04

Strophanthidin-3-[2'.4'.6'-tri-O-acetyl-3'-desoxy-3'-trifluoracetamino- β -D-glucofuranosid] (**6**): 90 mg (0.22 mMol) *Strophanthidin* werden in 30 ccm absol. Benzol unter Erhitzen und Rühren in Lösung gebracht und je 50 mg Hg(CN)₂, HgBr₂ und *Bromid 5* zugegeben. Nach je 2 Stdn. Sieden werden zweimal je 50 mg Hg(CN)₂ und **5** (insges. 150 mg; 0.33 mMol) zugegeben. Nach insgesamt 8stdg. Kochen wird mit Chloroform verdünnt, je zweimal mit NaCl-Lösung und Wasser gewaschen und schichtchromatographiert (Kieselgel PF₂₅₄, Chloroform/6% Methanol). Ausb. 120 mg (70%) farblose Kristalle; Schmp. 157–160° (aus Chloroform/Äther/Petroläther); $[\alpha]_D^{20}$: $+17.5^\circ$; $[\alpha]_{350}^{20}$: $+33.5^\circ$; $[\alpha]_{330}^{20}$: -20° ; $[\alpha]_{300}^{20}$: $+225^\circ$ ($c = 1$; Methanol).

C₃₇H₄₈F₃NO₁₄ (787.8) Ber. C 56.41 H 6.23 N 1.78 Gef. C 56.01 H 6.25 N 1.96

Strophanthidin-3-[3'-amino-3'-desoxy- β -D-glucofuranosid] (**7**): 420 mg **6** werden in 5 ccm absol. Methanol und 3 ccm 0.1 n methanol. *Natriummethylat* 1 Stde. bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Neutralisation mit Amberlite IR 120 H⁺ wird eingedampft und der Rückstand in methanol. *Ammoniak* gelöst. Nach fast vollständiger Umsetzung (Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel G in Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak 75:24:1) wird eingedampft und im gleichen System auf Kieselgel PF₂₅₄ schichtchromatographiert. Das Produkt (Ausb. 110 mg; 33%) verfestigt sich beim Reiben mit Aceton. Eine Umkristallisation gelang nicht. Es zersetzt sich bei über 300°. $[\alpha]_D^{20}$: $+10^\circ$; $[\alpha]_{400}^{20}$: $+33.5^\circ$ ($c = 1$; Methanol).

C₂₉H₄₃NO₁₀ (565.6) Ber. C 61.58 H 7.66 N 2.48 Gef. C 61.01 H 7.58 N 2.54

[324/70]