

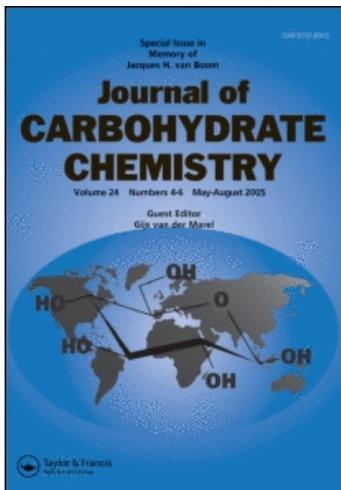
This article was downloaded by:

On: 23 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Journal of Carbohydrate Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713617200>

### Synthese Fluorierter Kanamycin-A-derivate, Modifizierung der Positionen "4 and 6"

Rainer Albert<sup>a</sup>; Karl Dax<sup>a</sup>; Arnold E. Stütz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institut für Organische Chemie Technische Universität Graz, Graz Österreich

To cite this Article Albert, Rainer , Dax, Karl and Stütz, Arnold E.(1984) 'Synthese Fluorierter Kanamycin-A-derivate, Modifizierung der Positionen "4 and 6"', Journal of Carbohydrate Chemistry, 3: 2, 267 – 278

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328308408058820

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328308408058820>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESE FLUORIRTER KANAMYCIN-A-DERIVATE.  
MODIFIZIERUNG DER POSITIONEN 4" UND 6"

Rainer Albert, Karl Dax<sup>†</sup> und Arnold E. Stütz

Institut für Organische Chemie  
Technische Universität Graz  
A-8010 Graz, Österreich

Received December 12, 1983

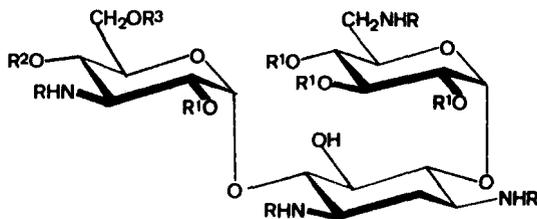
ABSTRACT

Starting from the kanamycin A 4",6"-ditriflate 6 und -6"-brosylate-4"-triflate 8, respectively, the following derivatives were prepared: 4",6"-dideoxy-4",6"-difluoro-4"-*epi*- (20), 4",6"-dideoxy-4"-fluoro-4"-*epi*- (22), 6"-deoxy-6"-fluoro-4"-*epi*- (19), and 6"-deoxy-4"-*epi*-kanamycin A (21). <sup>13</sup>C NMR and antibacterial data are given.

EINLEITUNG

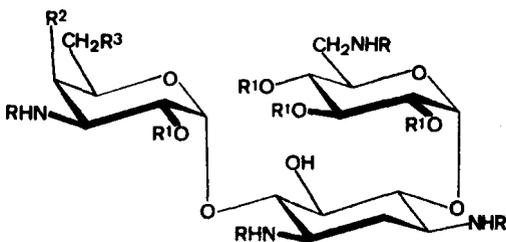
Für die Intensität der antibiotischen Wirkung von Aminoglycosiden des Typs der 4,6-disubstituierten Desoxystreptamine (z.B. Gentamicine, Kanamycine) gilt die Struktur des 6-Substituenten (X"-Teil) als mitverantwortlich; chemische<sup>1,2</sup> bzw. mutasynthetische<sup>3</sup> Veränderungen in diesem Bereich führten aber meist zur Verringerung der ursprünglichen antibiotischen Aktivität.

Interessanterweise hatte die Einführung von Fluor in die Position 4" oder 6" des Kanamycin-A-Moleküls<sup>4,5</sup> eine leichte Steigerung der antibiotischen Aktivität zur Folge. Darüberhinaus weckte die relativ zu Kanamycin A (1) stark verringerte Basenstärke der 3"-Aminofunktion in 4"-Desoxy-4"-fluor-4"-*epi*-kanamycin A<sup>4,5</sup> (9), wegen einer möglichen toxikologischen Relevanz<sup>6</sup> - besonderes Interesse an weiteren fluorhaltigen Derivaten.



	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<u>1</u>	H	H	H	H
<u>2</u>	BOC	H	H	H
<u>3</u>	BOC	H	Cyclohexyliden	
<u>4</u>	BOC	Ac	Cyclohexyliden	
<u>5</u>	BOC	Ac	H	H
<u>6</u>	BOC	Ac	tf	tf
<u>7</u>	BOC	Ac	H	bros
<u>8</u>	BOC	Ac	tf	bros

tf = trifluormethansulfonyl; bros = 4-brombenzolsulfonyl



	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<u>9</u>	H	H	F	OH
<u>10</u>	BOC	Ac	F	F
<u>11</u>	BOC	Ac	OAc	Obros
<u>12</u>	BOC	Ac	OAc	I
<u>13</u>	BOC	Ac	OAc	H
<u>14</u>	BOC	Ac	F	Obros
<u>15</u>	BOC	Ac	F	Br
<u>16</u>	BOC	Ac	F	H
<u>17</u>	BOC	H	OH	Obros
<u>18</u>	BOC	H	OH	F
<u>19</u>	H	H	OH	F
<u>20</u>	H	H	F	F
<u>21</u>	H	H	OH	H
<u>22</u>	H	H	F	H

Auch die in dieser Arbeit beschriebenen Bemühungen um die Kombination bis jetzt als sinnvoll erkannter Strukturvariationen an C-6" (Desoxygenierung<sup>7</sup>, Fluorierung<sup>5</sup>) und C-4" (Konfigurationsinversion<sup>4</sup>, auch unter Einführung von Fluor) wurde unter diesen Gesichtspunkten in Angriff genommen.

#### ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Ausgehend von Tetra-N-tert.-butoxycarbonyl (BOC)-kanamycin A<sup>8</sup> (2) wurden die Positionen 4" und 6" über das klassische Konzept (Acetalbildung - Acetylierung - Acetalspaltung) regioselektiv zugänglich gemacht. Dabei erwies sich - im ersten Schritt - die säurekatalysierte Reaktion von 2 mit Benzaldehyddimethylacetal als nicht ausreichend selektiv, da auch Reaktion mit den endocyclischen Hydroxylgruppen des X'-Teiles eintrat. Im Gegensatz dazu verlief die Umsetzung mit 1,1-Dimethoxycyclohexan eindeutig und erlaubte die Isolierung des gewünschten 4",6"-Acetals 3 mit 84% Ausbeute. Nach Acetylierung mittels Acetanhydrid in Pyridin<sup>9</sup> (zu 4) wurde durch Abspaltung der Cyclohexylidengruppe (im System Lithiumborfluorid-Acetonitril-Wasser<sup>10</sup>) 2',3',4',2"-Tetra-O-acetyl-tetra-N-BOC-kanamycin A (5) erhalten.

Zur Einführung von Fluor in die Positionen 4" und 6" wurde 5 mittels Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Pyridin/Dichlormethan zum entsprechenden Ditriflat 6 verestert<sup>9</sup>, dessen Reaktion mit Tetra-n-butyl-ammoniumfluorid<sup>11</sup> (Acetonitril, Raumtemperatur, 4 Stunden) zu 2',3',4',2"-Tetra-O-acetyl-tetra-N-BOC-4",6"-didesoxy-4",6"-difluor-4"-*epi*-kanamycin A (10) führte (79%).

Die Einführung nicht-identischer Substituenten an 4" und 6" gelang auf folgendem Wege: Zunächst wurde 5 selektiv zum 6"-Brosylat 7 (81%) und dieses anschließend zur entsprechenden 4"-O-Triflylverbindung 8 verestert<sup>9</sup>. Unter Ausnutzung der, gegenüber klassischen Sulfonaten, dramatisch gesteigerten Reaktivität von Triflaten in nucleophilen Substitutionsreaktionen gelang ein unter Inversion der Konfiguration verlaufender Austausch dieser Gruppierung in Gegenwart der Brosyloxyfunktion sowohl gegen Acetat (zu 11, 81%) als auch gegen Fluorid (zu 14, 76%). Die Desoxygenierung dieser Zwischenprodukte an 6" wurde durch Iodidaustausch (11 zu 12) bzw. Bromidaustausch (14 zu 15) und anschließende Hydrogenolyse erzielt und führte zu 2',3',4',2",4"-Penta-O-acetyl-tetra-N-BOC-6"-desoxy-4"-*epi*-kanamycin A (13)

bzw. 2',3',4',2"-Tetra-O-acetyl-tetra-N-BOC-4",6"-didesoxy-4"-fluor-4"-*epi*-kanamycin A (16).

Die Substitution der 6"-Brosyloxygruppe in Verbindung 11 durch Fluorid mittels Tetrabutylammoniumfluorid<sup>11</sup> in Acetonitril verlief selbst bei Rückflußtemperatur äußerst schleppend und führte infolge unkontrollierbarer Nebenreaktionen zu einem unübersichtlichen Produktgemisch. Die Einführung von Fluor gelang schließlich, unter den gleichen Bedingungen, innerhalb von 4 Tagen Reaktionszeit an dem durch Entacetylierung aus 11 gewonnenen Brosylat 17. Da die Reindarstellung des so erhaltenen Tetra-N-BOC-6"-desoxy-6"-fluor-4"-*epi*-kanamycin A (18) auf Grund ungünstiger Löslichkeitsverhältnisse Schwierigkeiten bereitete, wurde das Reaktionsgemisch zur Abspaltung der N-Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure behandelt und das gewünschte 6"-Desoxy-6"-fluor-4"-*epi*-kanamycin A (19) anschließend mittels Ionenpaarchromatographie isoliert (62% bezogen auf 11).

Als weitere Modifikationen konnten 4", 6"-Didesoxy-4",6"-difluor-4"-*epi*-kanamycin A (20), 6"-Desoxy-4"-*epi*-kanamycin A (21) und 4",6"-Didesoxy-4"-fluor-4"-*epi*-kanamycin A (22) durch Deblockierung der Produkte 10, 13 und 16 gewonnen werden.

Die erfolgte Einführung von Fluor ließ sich durch die im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum<sup>12</sup> auftretenden charakteristischen "Fluorierungsshifts" (22-24 ppm für das  $\alpha$ -, ca. -1,5 ppm für das  $\beta$ -C-Atom) und <sup>19</sup>F-<sup>13</sup>C-Kopplungen (ca. 166 Hz mit primärem  $\alpha$ -, ca. 178 Hz mit sekundärem  $\alpha$ -; 17-22 Hz mit  $\beta$ -; ca. 7 Hz mit  $\gamma$ -C-Atom<sup>13</sup>) eindeutig nachweisen (Tabelle 1).

Die Ergebnisse des Primärscreenings gegen ausgewählte "Leitkeimspecies" sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Bemerkenswert erscheint die nach 6"-Desoxygenierung (21) bzw. 6"-Fluorierung (19, 23) auftretende, wenn auch geringe (jedoch im Kanamycin A völlig fehlende) *Pseudomonas*-Aktivität.

#### EXPERIMENTELLES

Geräte und Laborhilfsmittel. Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Tottoli (Schmp. unkorrigiert); Polarimeter Perkin-Elmer 141; Bruker WH 90 DS [<sup>13</sup>C-NMR-Spektren bei 22.62 MHz; 1,4-Dioxan (67.4 ppm) als interner Standard; Auflösung 1.471 Hz/Datenpunkt].  
Dünnschichtchromatographie an Kieselgel-Fertigplatten (Merck 5554)

TABELLE 1

<sup>13</sup>C-NMR-Daten<sup>a</sup> der Verbindungen 19 -22 im Vergleich zu Kanamycin A (1)  
 [in D<sub>2</sub>O; als freie Basen (A) und bei pD 1<sup>b</sup> (B);  $\delta^c$  [ppm];  $J_{F-C}^d$  [Hz]]

C	<u>1</u>		<u>19</u>		<u>20</u>		<u>21</u>		<u>22</u>	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	51.3	50.6	51.2	50.8	51.7	51.2	51.5	51.0	51.5	50.8
2	36.2	28.3	35.9	28.2	36.8	28.6	36.6	28.5	36.1	28.3
3	49.8	48.4	49.6	47.9	50.1	48.7	50.0	48.7	49.7	48.4
4	88.1	79.0	87.1	79.2	88.4	79.6	88.1	79.5	88.0	79.2
5	74.9	73.6	74.7	73.3	75.1	73.6	75.1	73.3	74.7	73.0
6	88.6	84.7	88.4	85.0	88.8	85.1	88.3	84.6	88.0	84.6
1'	100.3	96.3	99.6	95.3	100.6	96.2	100.3	96.7	100.0	96.5
2'	72.7	71.6	72.7 <sup>+</sup>	71.7 <sup>+</sup>	73.8 <sup>+</sup>	72.1 <sup>+</sup>	73.9 <sup>+</sup>	71.8	73.4 <sup>+</sup>	71.6
3'	73.7	73.0	73.5	72.3	74.2 <sup>+</sup>	72.9	74.0 <sup>+</sup>	73.3	73.6 <sup>+</sup>	73.0
4'	71.8	71.6	71.8	71.5 <sup>+</sup>	72.3	72.0 <sup>+</sup>	72.1	71.8	71.8	71.6
5'	72.4	69.5	72.5 <sup>+</sup>	69.5	73.1	69.5	72.9	69.7	72.5	69.5
6'	41.7	41.2	42.0	41.1	42.6	41.7	42.3	41.4	42.2	41.1
1''	100.8	101.2	101.1	101.9	101.3	101.8	100.3	102.0	101.1	101.7
2''	72.7	69.2	70.2	66.1	70.5	66.4	69.2	68.3	70.1	66.0
3''	55.0	55.8	51.7	52.5	51.3	51.9	51.5	53.2	51.0	51.8
					17.7	19.1			16.2	19.1
4''	70.1	66.4	69.3	65.9	92.1	88.1	68.4	66.3	94.2	90.1
			7.4	7.4	176.5	179.4			178.0	179.4
					7.4	7.4				
5''	72.9	73.0	<u>e</u>	70.7	69.8	69.7	<u>e</u>	69.0	67.0	66.8
				20.6	22.1	19.1			19.1	17.7
					17.7	19.1				
6''	61.1	60.8	84.2	84.0	83.7	83.2	16.5	16.2	15.5	15.3
			164.7	166.2	165.5	166.9			5.9	5.9
					7.4	7.4				

<sup>a</sup> Die Zuordnung erfolgte in Analogie zu voll analysierten Spektren anderer Kanamycin-A-Derivate (Lit. 14); die mit + markierten Zuordnungen können vertauscht sein.

<sup>b</sup> Ansäuerung mit DCl.

<sup>c</sup> bezogen auf 1,4-Dioxan (67.4 ppm).

<sup>d</sup> Auflösung 1.471 Hz/Datenpunkt.

<sup>e</sup> nicht eindeutig lokalisierbar.

TABELLE 2

Minimale Hemmkonzentration ( $\mu\text{g/mL}$ ) der 4", 6"-modifizierten Kanamycine 19 - 22 im Vergleich zu Kanamycin (1), 4"-Desoxy-4"-fluor-4"-epti-kanamycin A<sup>4</sup> (9) und 6"-Desoxy-6"-fluor-kanamycin A<sup>5</sup> (23) (Reihenverdünnungstest auf Trypticase soja broth)

	<u>1</u>	<u>9</u>	<u>19</u>	<u>20</u>	<u>21</u>	<u>22</u>	<u>23</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> $\Delta 162$	0.15	0.08	0.13	0.16	0.08	0.06	0.08
<i>Staphylococcus aureus</i> $\Delta 56$	0.6	0.5	0.6	0.8	0.5	0.3	1
<i>Streptococcus faecalis</i> $\Delta 76$	10	2.5	2.5	5	5	1	2.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> $\Delta 12$	>50	>50	25	>50	50	>50	50
<i>Escherichia coli</i> $\Delta 120$	2.5	2.5	1.6	5	2.5	2.5	3.1
<i>Proteus mirabilis</i> $\Delta 89$	10	2.5	1.6	5	1.6	2.5	2.5

[wenn nicht anders angegeben: Fließmittelgemisch Toluol/Ethylacetat 1:1 (A) für voll geschützte Derivate und Chloroform/Methanol/Ammoniak (25%ig) 1:2:2 (B) für entschützte Produkte]; Säulenchromatographie nach Loibner und Seidl<sup>15</sup> auf Kieselgel 60, 230-400 mesh; Amberlite CG 50  $[\text{NH}_4^+]$  für die Ionenpaarchromatographie (Elution mit 0.1-0.3 N  $\text{NH}_4\text{OH}$ ).

Allgemeine Methode für die Abspaltung der Schutzgruppen.

Eine 5%ige methanolische Lösung des geschützten Kanamycin-Derivates wird mit 2 mL/g 1 N Natriummethanolatlösung versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gehalten. Nach Neutralisation mit Amberlite IR 120  $[\text{H}^+]$  wird filtriert und i.V. zur Trockene eingeeengt. Der so erhaltene Sirup wird anschließend mit Trifluoressigsäure (5 mL/g) versetzt. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung wird Ether (50 mL/g) zugefügt und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Nach Lösen in wenig Wasser wird mit Dowex 1X1  $[\text{OH}^-]$  gerührt, filtriert und das Endprodukt durch Ionenpaarchromatographie gereinigt.

1,3,6',3''-Tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-4'',6''-O-cyclohexylidenkanamycin A (3). Eine Lösung von 40.0 g (45.2 mmol) 2<sup>8</sup>, 20.0 g (138.7 mmol) Cyclohexanon-dimethylacetal und 3.5 g 4-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 300 mL trockenem N,N-Dimethylformamid wurde bei 50 °C gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden konnte (ca. 60 h). Dann wurde das Gemisch i.V. auf ca. 25% seines ursprünglichen Volumens eingeeengt und 3 durch Eingießen in 1 L siedend heiße 5%ige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ausgefällt. Nach Abkühlung wurde filtriert, mit mehreren Portionen Wasser gewaschen und über  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  getrocknet. Ausbeute: 36.6 g (83.9%); Schmp. 231 °C (Zers.),  $R_f$  0.61 (Ethylacetat/Methanol 5:1).

2',3',4',2''-Tetra-O-acetyl-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-4'',6''-O-cyclohexylidenkanamycin A (4). Eine Lösung von 35.0 g (36.6 mmol) 3 in 200 mL Pyridin wurde mit 60 mL (636 mmol) Acetanhydrid versetzt, 24 h bei Raumtemperatur gehalten und nach Zugabe von 50 mL Methanol zum Sirup eingeeengt. Aus der Lösung des Rückstandes in 400 mL  $\text{CHCl}_3$  konnte nach Ausschütteln mit gleichen Volumina 2%iger Salzsäure sowie gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  4 durch Einengen i.V. gewonnen werden. Ausbeute: 37.5 g (91.2%), Schmp. 234-236 °C (Zers.),  $R_f$  0.62 (Toluol/Ethylacetat 1:2),  $[\alpha]_D^{20} + 72.1^\circ$  (c 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

2',3',4',2"-Tetra-O-acetyl-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-kanamycin A (5). Eine Suspension von 35.0 g (30.9 mmol) 4 in 350 mL Acetonitril, das 2% Wasser enthält, wurde nach Zugabe von 21.0 g (224 mmol) LiBF<sub>4</sub> unter Rühren auf Rückfluß gehalten, bis kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war (1 h). Nach Abkühlen und Filtrieren wurde i.V. eingengt, in 300 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit 200 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Einengen wurde 5 durch Chromatographie (Toluol/Ethylacetat 1:3) isoliert. Ausbeute: 28.0 g (86.1%), Schmp. 152-154 °C (Zers.), R<sub>F</sub> 0.07 (A), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 80.4° (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

2',3',4',2"-Tetra-O-acetyl-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-4",6"-di-O-trifluormethansulfonyl-kanamycin A (6). Eine Lösung von 2.7 g (2.56 mmol) 5 in 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pyridin (19:1) wurde nach Kühlung auf 4 °C mit einer Lösung von 1.0 mL (6.1 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt und bis zum quantitativen Umsatz (0.5 h) bei dieser Temperatur gehalten. Dann wurde mit 50 mL CHCl<sub>3</sub> verdünnt und mit kalter 2%iger Salzsäure, anschließend mit kalter gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (jeweils 50 mL) ausgeschüttelt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wurde i.V., bei max. 35 °C, eingengt und der resultierende Sirup 6 (R<sub>F</sub> 0.72, Toluol/Ethylacetat 1:2) sofort weiter umgesetzt.

2',3',4',2"-Tetra-O-acetyl-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-4",6"-didesoxy-4",6"-difluor-4"-epi-kanamycin A (10). Das aus obiger Reaktion erhaltene Triflat 6 wurde in 15 mL trockenem Acetonitril gelöst und mit 6.0 g (22.9 mmol) Tetra-n-butylammoniumfluorid<sup>11</sup> versetzt. Nach quantitativem Umsatz (3 h bei Raumtemperatur) wurde i.V. eingengt und an Kieselgel (Toluol/Ethylacetat 1:1) gereinigt. Ausbeute: 2.15 g (79.4% bezogen auf 5); Schmp. 165-167 °C, R<sub>F</sub> 0.41, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 90.4° (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

2',3',4',2"-Tetra-O-acetyl-6"-O-(4-brombenzolsulfonyl)-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-kanamycin A (7). 20.0 g (19.0 mmol) 5 wurden in 50 mL trockenem Pyridin gelöst und nach Kühlung auf -5 °C mit einer Lösung von 10.2 g (40.0 mmol) 4-Brombenzolsulfochlorid in 100 mL CHCl<sub>3</sub> versetzt. Nach quantitativem Umsatz (ca. 36 h) wurde wie bei der Gewinnung von 4 aufgearbeitet und 7 durch Chromatographie (Toluol/Ethylacetat 1:1) isoliert. Ausbeute: 19.6 g (81.1%); Schmp. 154-155 °C, R<sub>F</sub> 0.31 (A), [α]<sub>D</sub><sup>17</sup> + 72.7° (c 1.7, CHCl<sub>3</sub>).

2',3',4',2"-Tetra-O-acetyl-6"-O-(4-brombenzolsulfonyl)-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-4"-O-trifluormethansulfonyl-kanamycin A (8). 4.0 g (3.14 mmol) 7 wurden, entsprechend der Vorschrift zur Gewinnung von 6, mit 0.65 mL (4.0 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu 8 ( $R_f$  0.54, A) umgesetzt.

2',3',4',2",4"-Penta-O-acetyl-6"-O-(4-brombenzolsulfonyl)-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-4"-epi-kanamycin A (11). Das aus obiger Reaktion erhaltene Triflat 8 wurde in 50 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst und 4 h mit 3.0 g (36.6 mmol) Natriumacetat bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren und Einengen wurde 11 mittels Chromatographie (Toluol/Ethylacetat 3:2) isoliert. Ausbeute: 3.35 g (81.1% bezogen auf 7); Schmp. 140-142 °C,  $R_f$  0.42 (A),  $[\alpha]_D^{17} +79.9^\circ$  (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

2',3',4',2",4"-Penta-O-acetyl-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-6"-desoxy-6"-iod-4"-epi-kanamycin A (12). Eine Lösung von 3.0 g (2.28 mmol) 11 und 3.7 g (10.0 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumiodid in 50 mL Acetonitril wurde solange unter Rückfluß gehalten, bis dünn-schicht-chromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war (ca. 60 h). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels (i.V) wurde 12 chromatographisch (Toluol/Ethylacetat 3:2) isoliert. Ausbeute: 1.90 g (69.2%); Schmp. 150-151 °C (Zers.),  $R_f$  0.38 (A),  $[\alpha]_D^{17} + 88.4^\circ$  (c 1.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

2',3',4',2",4"-Penta-O-acetyl-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-6"-desoxy-4"-epi-kanamycin A (13). Eine Lösung von 1.80 g (1.49 mmol) 12 in 25 mL Methanol wurde in Gegenwart von 0.21 mL (1.51 mmol) Triethylamin und 5.0 g Raney-Nickel (Fluka, 3mal mit Methanol gewaschen) bei 3 bar  $\text{H}_2$ -Druck an der Parr-Apparatur hydriert. Nach quantitativer Reaktion (4 h) wurde filtriert, das Filtrat mit Amberlite IR 120  $[\text{H}^+]$  behandelt und i.V. eingengt. Ausbeute: 1.42 g (88.3%); Schmp. 155-157 °C,  $R_f$  0.33 (A),  $[\alpha]_D^{18} + 86.1^\circ$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

2',3',4',2"-Tetra-O-acetyl-6"-O-(4-brombenzolsulfonyl)-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-4"-desoxy-4"-fluor-4"-epi-kanamycin A (14). Das aus 4.0 g 7 erhaltene Triflat 8 wurde, gelöst in 25 mL Acetonitril, mit 4.0 g (15.3 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumfluorid<sup>11</sup> umgesetzt (3 h). Einengen und Chromatographie (Toluol/Ethylacetat 3:2) ergab 14. Ausbeute: 3.05 g (76.2% bezogen auf 7); Schmp. 141-142 °C,  $R_f$  0.50 (A),  $[\alpha]_D^{18} + 74.0^\circ$  (c 2.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

2',3',4',2"-Tetra-O-acetyl-6"-brom-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-4",6"-didesoxy-4"-fluor-4"-epi-kanamycin A (15). Eine Lösung von 3.0 g (2.35 mmol) 14 und 4.0 g (12.4 mmol) Tetra-n-butylammoniumbromid in 50 mL Acetonitril wurde bis zum quantitativen Umsatz des Ausgangsmaterials (4 h) zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde 15 aus dem Gemisch durch Chromatographie (Toluol/Ethylacetat 3:2) isoliert. Ausbeute: 2.05 g (78.0%); Schmp. 170-171 °C,  $R_f$  0.45 (A),  $[\alpha]_D^{19} + 84.5^\circ$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

2',3',4',2"-Tetra-O-acetyl-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-4",6"-didesoxy-4"-fluor-4"-epi-kanamycin A (16). 1.90 g (1.70 mmol) 15 wurden in Gegenwart von 0.24 mL (1.72 mmol) Triethylamin und 5.0 g Raney-Nickel in 25 mL Methanol, wie bei der Darstellung von 13 beschrieben, hydriert (6 h) und aufgearbeitet. Ausbeute: 1.65 g (93.4%); Schmp. 175-180 °C,  $R_f$  0.37 (A),  $[\alpha]_D^{19} + 90.3^\circ$  (c 1.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

6"-Desoxy-6"-fluor-4"-epi-kanamycin A (19). Zu einer Lösung von 3.30 g (2.51 mmol) 11 in 100 mL Methanol wurden bei -5 °C 5 mL einer 1 N Natriummethanolatlösung in Methanol zugegeben. Nach 20 Minuten bei Raumtemperatur wurde mit Amberlite IR 120  $[\text{H}^+]$  neutralisiert, filtriert und zur Trockene eingengt. Das so erhaltene 6"-O-(4-Brombenzolsulfonyl)-tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-4"-epi-kanamycin A (17) ( $R_f$  0.62, Ethylacetat/Methanol 10:1) wurde unmittelbar mit 4.0 g (15.3 mmol) Tetra-n-butylammoniumfluorid<sup>11</sup> in siedendem Acetonitril (20 mL) umgesetzt und führte im Verlauf von 96 h zu Tetra-N-tert.-butoxycarbonyl-6"-desoxy-6"-fluor-4"-epi-kanamycin A (18) ( $R_f$  0.43, Ethylacetat/Methanol 10:1). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der resultierende Sirup zur Abspaltung der N-Schutzgruppen mit 12 mL Trifluoressigsäure behandelt und 19 mittels Ionenpaarchromatographie isoliert. Ausbeute: 0.76 g (62.2% bezogen auf 11),  $R_f$  0.65 (B),  $[\alpha]_D^{19} + 124.1^\circ$  (c 0.9, Wasser).

4",6"-Didesoxy-4",6"-difluor-4"-epi-kanamycin A (20). Unter Anwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der Schutzgruppen erhielt man aus 2.0 g (1.89 mmol) 10 0.73 g (79.0%) 20,  $R_f$  0.76 (B),  $[\alpha]_D^{19} + 123.9^\circ$  (c 1.5, Wasser).

6"-Desoxy-4"-epi-kanamycin A (21). 1.3 g (1.20 mmol) 13 wurden der Schutzgruppenabspaltung unterworfen und ergaben 0.44 g (78.0%) 21,  $R_f$  0.65 (B),  $[\alpha]_D^{19} + 121.0^\circ$  (c 0.9, Wasser).

4",6"-Didesoxy-4"-fluor-4"-epi-kanamycin A (22). 1.60 g (1.54 mmol) ergaben nach Abspaltung der Schutzgruppen 0.56 g (77.3%) 22,  $R_f$  0.74,  $[\alpha]_D^{20} + 125.5^\circ$  (c 0.51, Wasser).

#### DANKSAGUNG

Wir danken dem *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Wien*, für die finanzielle Unterstützung (Projekt 4528) und dem *Sandoz Forschungsinstitut, Wien*, für die Durchführung des antibakteriellen Screenings (Dr. J. Hildebrandt) und für viele wertvolle Diskussionen (Dr. H. Loibner, Dr. W. Streicher und Dr. P. Stütz).

#### LITERATUR UND FUSSNOTEN

1. K. E. Price, J. C. Godfrey und H. Kawaguchi, "Effect of Structural Modifications on the Biological Properties of Aminoglycoside Antibiotics Containing 2-Deoxystreptamine. Structure-Activity Relationships among Semisynthetic Antibiotics", (Ed. Perlman), Academic Press, New York, 1977, Seite 239-395.
2. J. Reden und W. Dürckheimer, "Aminoglycoside Antibiotics: Chemistry, Biochemistry, Structure-Activity Relationships", Top. Curr. Chem., **83**, 105 (1979).
3. Y. Oka, H. Ishida, M. Morioka, Y. Numasaki, T. Yamafuji, T. Osono und H. Umezawa, J. Antibiot., **34**, 777 (1980).
4. R. Albert, K. Dax, A. E. Stütz und H. Weidmann, J. Carbohydr. Chem., **1**, 289 (1982-83).
5. R. Albert, K. Dax und A. E. Stütz, Tetrahedron Lett., **24**, 1763 (1983).
6. T. Tsuchiya, T. Torii, S. Umezawa und H. Umezawa, J. Antibiot., **35**, 1245 (1982).
7. T. Tsuchiya und S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Japan, **38**, 1181 (1965).
8. R. Albert, K. Dax, A. E. Stütz und H. Weidmann, J. Carbohydr. Chem., **2**, 279 (1983).
9. Unter den angewandten Bedingungen reagiert OH-5 im Desoxystreptamin-teil nicht (vergleiche Ref. 7).
10. B. H. Lipshutz und D. F. Harvey, Synth. Commun., **12**, 267 (1982).
11. Nach Untersuchungen von R. K. Sharma und J. L. Fry, J. Org. Chem., **48**, 2112 (1983), besteht das durch Trocknen aus Tetra-n-butyl-ammoniumfluorid-Trihydrat zu erhaltende Produkt überwiegend aus Tetra-n-butyl-ammoniumhydrogendifluorid ( $Bu_4NH_2F_2$ ).

12. A. A. E. Penglis, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 38, 195 (1981).
13. Eine Kopplung zwischen (axialem) Fluor an C-4" und ( $\beta$ -ständigem) C-2" konnte nicht beobachtet werden.
14. T. Naito, S. Toda, S. Nakagawa und H. Kawaguchi in "Aminocyclitol Antibiotics", (Eds. Rinehart Jr. und Suami), ACS Symposium Series 125, Am. Chem. Soc., Washington D. C., 1980.
15. H. Loibner und G. Seidl, Chromatographia, 12, 600 (1979).