

Új reakciók a dezoxi-aminocukrok és szénhidrát-tartalmú antibiotikumok kémiájában

SZTARICSKAI FERENC*
PELYVÁS ISTVÁN*
BOGNÁR REZSŐ*

Bevezetés

Az első dezoxi-aminocukrot, a D-glükózamint (chitosamin) 1875-ben *Ledderhose* izolálta a tengeri rákpáncél savas hidrolizátumából. A másik egyszerű aminocukor, melyre a tankönyvek is utalnak a D-galaktózamin (chondrosamin). Ez az emberi és állati szervezetben (porcogó, gyomornedv stb.) található poliszacharid jellegű vegyület, a kondroitin-szulfát építő eleme.

Az aminocukrok kémiájának történetében azonban teljesen új korszak nyitányát jelentette az antibiotikumok megismerése. Már az első, szénhidrát-glikozid típusú antibiotikum, a sztreptomycin szerkezetfelderítése [1] azt sejtette, hogy ezek az anyagok nemcsak biológiai és gyógyászati, hanem kémiai szerkezetük vonatkozásában is számos új törvényszerűséggel gazdagíthatják ismereteinket. Az elmúlt négy évtized folyamán a dezoxi-aminocukrok és a szénhidrát-tartalmú antibiotikumok kémiája rendkívül kiterjedt és egymás fejlődését kölcsönösen elősegítette. Ez ideig több mint félezer szénhidrát-glikozid típusú antibiotikum vált ismertté [2], melyekben számos új amino-, dezoxi- és elágazó lánccukor-komponenst találtak. A fejlődés érzékeltetésére példaként megemlítjük, hogy amíg az első, rákellenes hatású, antraciklin-antibiotikum analogonok előállítását megelőzően 1968-ig csupán 45 3-amino-2,3-didezoxi-, illetve 3-amino-2,3,6-tridezoxi-hexóz származék szintéziséről számoltak be, addig 1969-től napjainkig már több mint 260 újabb vegyületet készítettek. Természetesen az sem lényegtelen, hogy a dezoxi-aminocukrok közül több, olyan antibiotikum szerkezeti elemeként vált ismertté (1. táblázat), melyek világszerte gyógyászati alkalmazást nyertek és nagyüzemileg állítják őket elő. Ezen nélkülözhetetlen gyógyszerkincseink biológiai hatásának kifejtésében alapvető szerepet töltenek be az antibiotikum molekulák dezoxi-aminocukor komponensei. Az aminoglikozid antibiotikumok szerkezete és biológiai hatása közötti összefüggések tanulmányozása tisztázta, hogy a rezisztencia kialakulásáért milyen enzimatis és kémiai folyamatok a felelősek, illetve ez ellen milyen szerkezet módosításokkal

lehet felvenni a küzdelmet [3]. Ezen túlmenően a tudományos kutatás komoly figyelmet szentel a mikro- és makroszervezetek felépítésében, életfolyamataiban résztvevő dezoxi-aminocukrok szerepének tisztázására [4].

Ezért nem véletlen, hogy napjainkban a szintetikus szénhidrátkémiai kutatások egyik, sokatígérő, vonzó területét a dezoxi-aminocukrok jelentik. A dezoxi-aminocukrok polifunkciós vegyületek, szintézisükhöz kiindulási anyagként a szokványos neutrális monoszacharidok és nem szénhidrát prekursorok egyaránt szóba jöhetnek. A kívánt pozíciókban a dezoxifunkciók, továbbá a megfelelő kiralitású aminocsoport(ok) kialakítása rendszerint körültekintő védőcsoport stratégiát kíván. A természetben ezek a vegyületek egyszerű és összetett formában, esetenként a legváltozatosabb szerkezetű aglikonhoz kötődve vagy oligoszacharidok alkotórészeként ugyancsak előfordulnak.

Közismert, hogy a szénhidrát-tartalmú szerves vegyületek, így az antibiotikumok biológiai hatása és a glikozid-kötések konfigurációja között szoros összefüggés található. Ezért az anomercentrum megfelelő konfigurációjának kialakítása a szintézisek folyamán szintén esszenciális kérdés. Noha, a sztereoselektív glikozilezési módszerek problematikája ma még nincs egyértelműen megoldva, az utóbbi években a szénhidrátkémikusok fegyvertára ezen a területen is több új módszerrel gazdagodott.

A szerves kémiában újabb szintetikus irányzat kezdetét jelenti a szénhidrátoknak karbociklusos vagy más, például heterociklusos vegyületekké történő transzformációja. Elméleti érdekességük mellett ezek a reakciók a jövőt illetően nagy gyakorlati jelentőséget is sejtetnek, mivel a természetben nagy mennyiségben előforduló szénhidrátok, olcsó, királis alapanyagok.

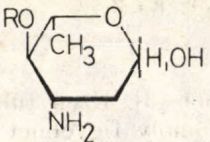
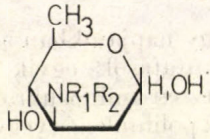
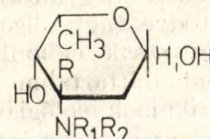
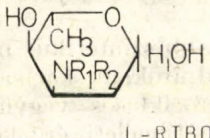
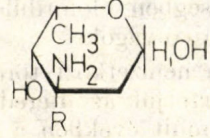
Jelen dolgozatban — a nemzetközi törekvések tükrében — röviden ismertetjük azon eredményeinket, melyeket az elmúlt években a dezoxi-aminocukrok, ill. néhány szénhidrát-tartalmú antibiotikum kémiája terén sikerült elérnünk.

3-Amino-2,3,6-tridezoxi-hexózok szintézise

Kutatócsoportunk az elmúlt évek folyamán behatóan foglalkozott a glikopeptid antibiotikumok családjába tartozó aktinoidin és risztomicin (risztocetin) szerkezetfelderítésével [5]. Ennek kap-

* MTA Antibiotikum Kémiai Tanszéki Kutatócsoport, Debrecen

Antibiotikumban előforduló 3-amino-2,3,6-tridezoxi-hexózok

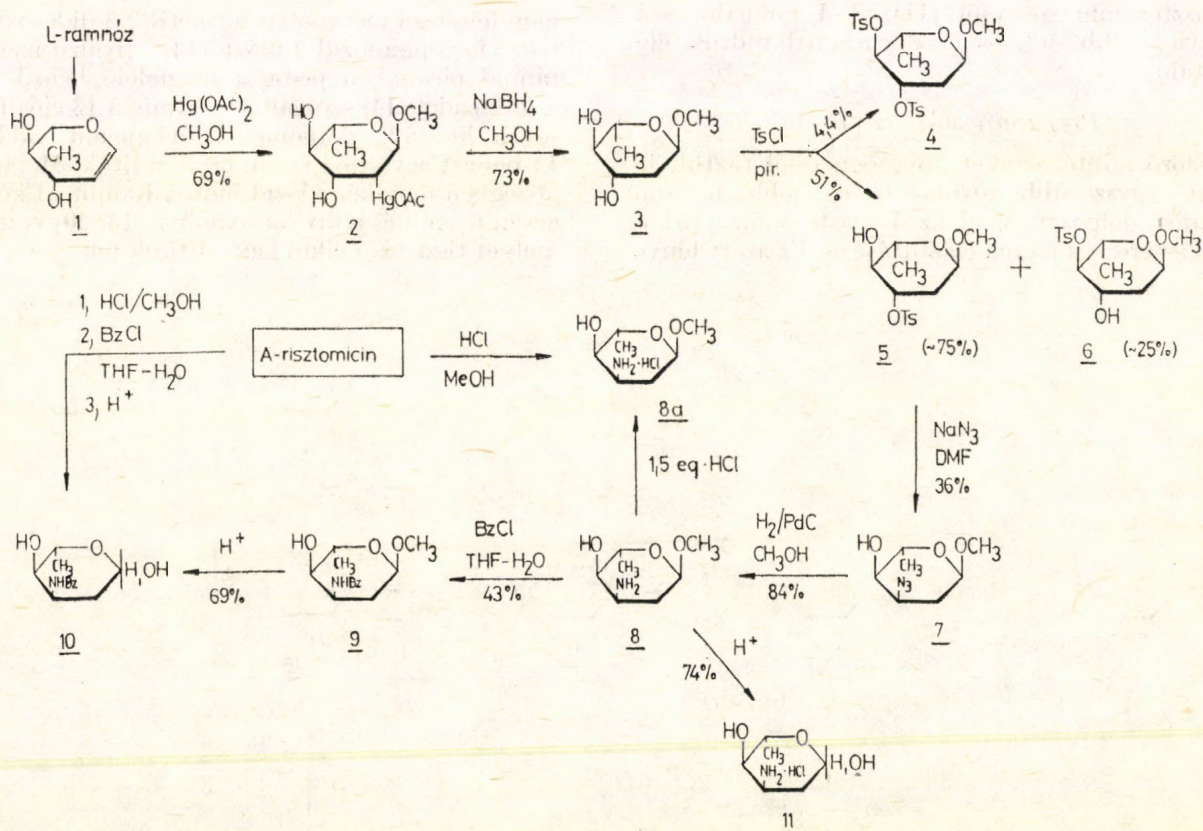
Szerkezet	Név	Antibiotikum
 <p>R = H R = CH₃</p> <p><u>L-ARABINO</u></p>	<p>Akózamin</p> <p>Aktinózamin</p>	<p>Aktinoidin</p>
 <p>R₁=R₂=H R₁=R₂=CH₃</p> <p><u>D-ARABINO</u></p>	<p>D-Akózamin</p> <p>Angolózamin</p>	<p>Sporaviridin</p> <p>Angolamicin, Kidamicin, Hedamicin, stb.</p>
 <p>R=R₁=R₂=H R=R₁=H; R₂=CH₃ R=H; R₁=R₂=CH₃ R=CH₃; R₁=R₂=H R=R₁=R₂=CH₃</p> <p><u>L-LIXO</u></p>	<p>Daunózamin</p> <p>N-Metil-daunózamin</p> <p>Rodózamin</p> <p>Vankózamin</p> <p>N,N-Dimetil-vankózamin</p>	<p>Daunomicin, Adriamicin, Karminomicin és további 11 antibiotikum</p> <p>MA 144 LI</p> <p>Rodomicin, Aklavin, Pirromicin és további 13 antibiotikum</p> <p>Vankomicin, Sporaviridin</p> <p>Kidamicin, Hedamicin, Pluramicin</p>
 <p>R₁=R₂=H R₁=R₂=CH₃</p> <p><u>L-RIBO</u></p>	<p>Risztózamin</p> <p>Megózamin</p>	<p>Risztomicin (Risztocetin)</p> <p>Avoparcin</p> <p>Megalomicin</p>
 <p>R = CH₃</p> <p><u>L-XILO</u></p>	<p>3-Epivankózamin</p>	<p>A 35512 B</p>

csán derült ki, hogy a szokványos szénhidrátok mellett mindkét antibiotikum egy-egy új aminos-cukor komponenst is tartalmaz. Vizsgálataink szerint a risztomicinból izolált L-risztózamin 3-amino-2,3,6-tridezoxi-L-ribo-hexopiranoz szerkezettel rendelkezik [6], melyet szintézissel is igazoltunk.

*Az L-risztózamin szerkezetbizonyító szintézise** [8]

Az első, klasszikus elvet követő L-risztózamin szintézisünk (1. ábra) kiindulási anyagául az L-ramnózt választottuk, amely azonkívül, hogy az L-cukor sorba tartozik a C-6 helyzetű dezoxifunkciót már eleve tartalmazza. A C-2-es „de-

zoxi-csoport” kialakítására elvileg több lehetőség is kínálkozik. Mi erre az L-ramnál (1) metoximerkurálását követően nyert metil-2-(acetoximerkuri)-2,6-didezoxi- α -L-mannopiranozid (2) nátrium-bór-hidrides demerkurálását találtuk a legalkalmasabbnak. A képződött metil-2,6-didezoxi- α -L-arabino-hexopiranozidot optikailag tiszta formában 73%-os hozammal preparáltuk. Takiura és Honda [7] vizsgálatai szerint az addíció ciklusos „merkurinium” ion intermediereken át megy végbe és a keletkező 1,2-transz-diaxiális és diekvatoriális termék arányát a kiindulási vegyület C-4 és C-5 szubsztituensének térállása befolyásolja.



1. ábra. Az L-risztózamin szerkezetbizonyító szintézise

Esetünkben a 2 főtermék glikozidos metoxi- és C-2-acetoxi-merkuri-csoportjának térállása, ^1H NMR-vizsgálatok alapján *transz-diaxiálisnak* bizonyult és a vegyület deutérium-oxidban $^{13}\text{C}_4$ (L) konformációban van jelen [8]. Szintézis stratégiánk következő lépéseként a kívánt térállású C-3-as amino-csoportot kívántuk kialakítani. Noha, az irodalomban ismertek olyan módszerek, melyekkel a C-2 dezoxi- és a C-3 nitrogén-funkció bevitel

egyszerre megoldható [9–11], alkalmazásuktól mégis eltekintettünk, mivel ezek rendszerint C-3 epimer keverékhez vezetnek. Ezért több reménnyel kecsegtetett a megfelelő 3-O-szulfonilénészternek azid-nukleofillel történő $\text{S}_{\text{N}}2$ típusú sztereo-specifikus szubsztitúciójához folyamodnunk.

A 3-nak piridines közegben végzett tozilezésével kevés 3,4-di-O-tozilát (4) mellett a 3-O- és 4-O-monotozil észterek (5 és 6) kb. 3:1 arányú keverékét kaptuk, melyből oszlopkromatográfiai úton sem sikerült a komponenseket tiszta formában elkülönítenünk. Emiatt, közvetlenül az 5 és 6 keverékét kezeltük N,N-dimetil-formamidban nátrium-aziddal és a reakcióelegy feldolgozása után a kristályos metil-3-azido-2,3,6-tridezoxi- α -L-ribo-hexopiranozidot (7) kaptuk. A reakció viszonylag gyenge

* A vegyület biológiai jelentőségét igazolja, hogy első szintézisünket követően napjainkig 21 eljárást dolgoztak ki az L-risztózamin előállítására. Különösen figyelemreméltó, hogy e cukor sztereoizomerjei közül számos képviselő fordul elő a gyógyszerészatban is fontos antibiotikumokban (lásd az 1. táblázatot).

(36%) hozama egyrészt az *axiális* glikozidos metoxicsoport jelenléte miatt fellépő és a C-3 toziloxi-csoport S_N2 helyettesítést gátló *β-transz-axiális* hatással magyarázható [12, 13]. Másrészt, az erősén lúgos közegben és magas hőmérsékleten a nukleofil szubsztitúcióval párhuzamosan eliminációs reakció [14] is lejátszódott, amely csökkentette a reakció hozamát. A 7 azid katalitikus hidrogénezését követő sósavas kezeléssel a metil-*α*-L-risztóزامinid sósavas-sóját (8) kaptuk, amely azonosnak bizonyult az A-risztomicinből nyert mintával. A 8 metilglikozidnak vizes közegben végzett benzoilezése a metil-N-benzoil-*α*-L-risztóزامinid (9) szolgáltatatta, melyből enyhe savas hidrolizissal az N-benzoil-L-risztóزامinhoz (10) jutottunk. Szerkezetbizonyító szintézisünkkel az L-risztóزامin sósavót (11) — L-ramnálra számítva — kb. 9%-os összhozammal tudtuk előállítani.

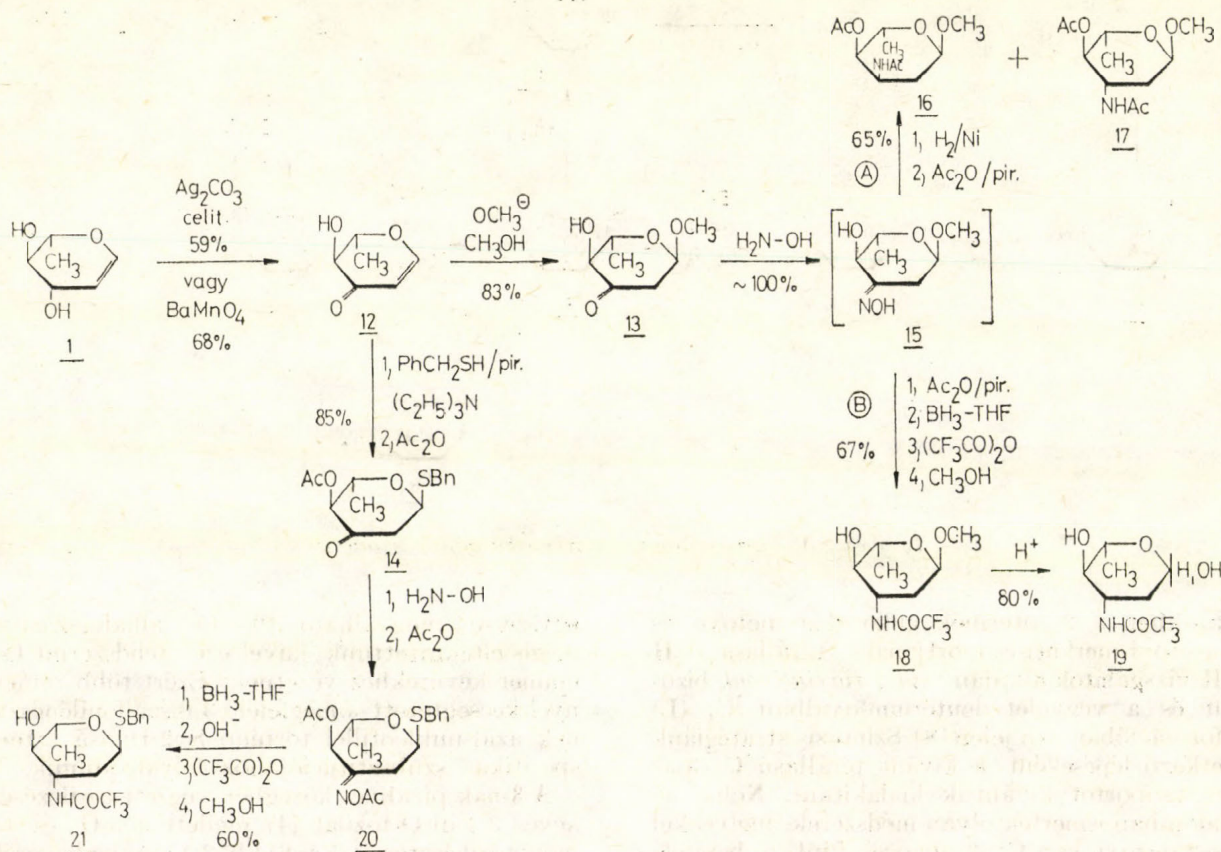
Preparatív módszer [15, 18]

Előző szintézisünket követően célul tűztük ki, hogy egyszerűbb, gyorsabb és jobb hozamú eljárást dolgozzunk ki az L-risztóزامin [15] és más sztereo-izomerek előállítására. Ez azért lényeg-

ges, mert az *L-arabino* konfigurációjú akóزامin nemcsak a glikopeptid aktinoidinnek, hanem a rákellenes hatású antraciklin-glikozid antibiotikumok legfontosabb konfigurációs analogonjainak is alapvető építőeleme [16].

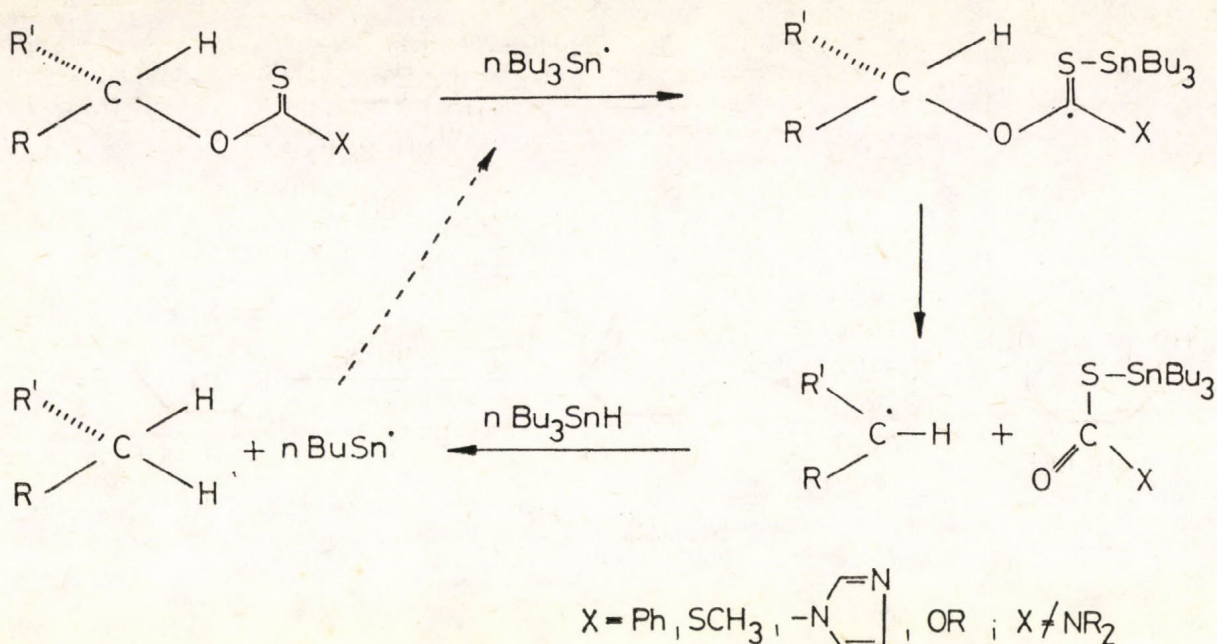
1970-ben *Tronchet* [17] közölte, hogy a D-glükál allil-helyzetű C-3 hidroxilcsoportja *Fetizon*-reagenssel (celitre lecsapott ezüst-karbonát) keto-csoporttá oxidálható.

A módszert nekünk L-ramnálra (1) sikerült adaptálni, sőt azt találtuk, hogy az oxidáció bárium-manganáttal még előnyösebben végrehajtható (2. ábra). A képződött 1,5-anhidro-2,6-didezoxi-L-eritro-hex-1-en-3-uló (12) *Michael*-típusú addícióra pedig különösen alkalmasnak bizonyult. Így a 12 nátrium-metilát jelenlétében nagyfeleslegű metanollal a metil-2,6-didezoxi-*α*-L-eritro-hexopiranozid-3-uló (13)*, benzil-merkap-tánnal piridinben pedig a megfelelő benzil-1-tio-*α*-glikozidot (14) szolgáltatatta. Amíg a 13 előállítása során kb. 6% *β*-anomer is megjelent, addig a 14-nél ezt egyáltalán nem tapasztaltuk. Metanolos közegben mindkét ulozid hidroxil-aminnal készségesen reagált és a kívánt oximhoz (15, 20) vezetett, melyet tisztítás nélkül használtunk fel.



2. ábra. Preparatív eljárás az L-risztóزامin, L-akóزامin és 1-tio-L-akóزامin származékok előállítására

* A 13 enantiosztereomerét, a kerriózt a közelmúltban az A-kerriamicin antibiotikumában (*Tetrahedron Lett.* 26, 3475 (1985); *J. Antib.* 38, 960 (1985)) találták meg.



3. ábra. Barton-féle redukció mechanizmusa

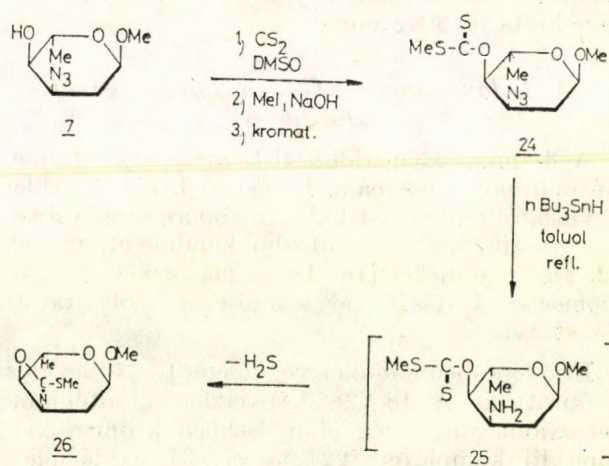
Esetünkben a megfelelő C—3 aszimmetriacentrum kialakítását az oxim célszerűen megválasztott redukzív átalakításával kívántuk elérni. Kísérleteink szerint a 15 Raney-Ni jelenlétében végzett katalitikus hidrogénezése és azt követő acetilezése (A-módszer) a metil-N, O-diacetil- α -L-risztóزامid (16) és metil-N, O-diacetil- α -L-akozaminid (17) 85:15 (65%) arányú keverékéhez vezetett. Ebből a főterméket (16) oszlopkromatográfiás úton 40%-os termeléssel izoláltuk [15].

Ellenben, ha az acetilezett 15 redukcióját (B-módszer) borán-tetrahidrofuran komplexel végeztük [18], úgy kitűnő hozammal, gyakorlatilag csak a metil-N-trifluoracetil- α -L-akozaminid (18) kaptuk. Ebből enyhe savas hidrolízissel pedig az N-trifluoracetil-L-akozaminhoz (19) jutottunk. Hasonló szelektivitást mutatott a 20-nak az előzőekkel egyező módon végzett redukciója, amely a benzil-1-tio-N-trifluoracetil- α -L-akozaminidhez (21) vezetett.

A borános redukció nagyfokú szelektivitásának egyik legvalószínűbb értelmezése szerint a reagens a piranozid gyűrű térbelileg kevésbé árnyékolt, alsó térfele irányából támad [19], így a hidrogéntranszfer folyamat a gyűrű felső, ellentétes oldala felől megy végbe, minek következtében az ekvatoriális C₃—NH₂ kötés kialakult. A 13→15→16 illetve a 13→15→18 reakciókat „one pot” módszerrel fejlesztve a 16-ot 19%-os, a 18-at 41%-os összhozammal sikerült L-ramnálból (1) előállítanunk.

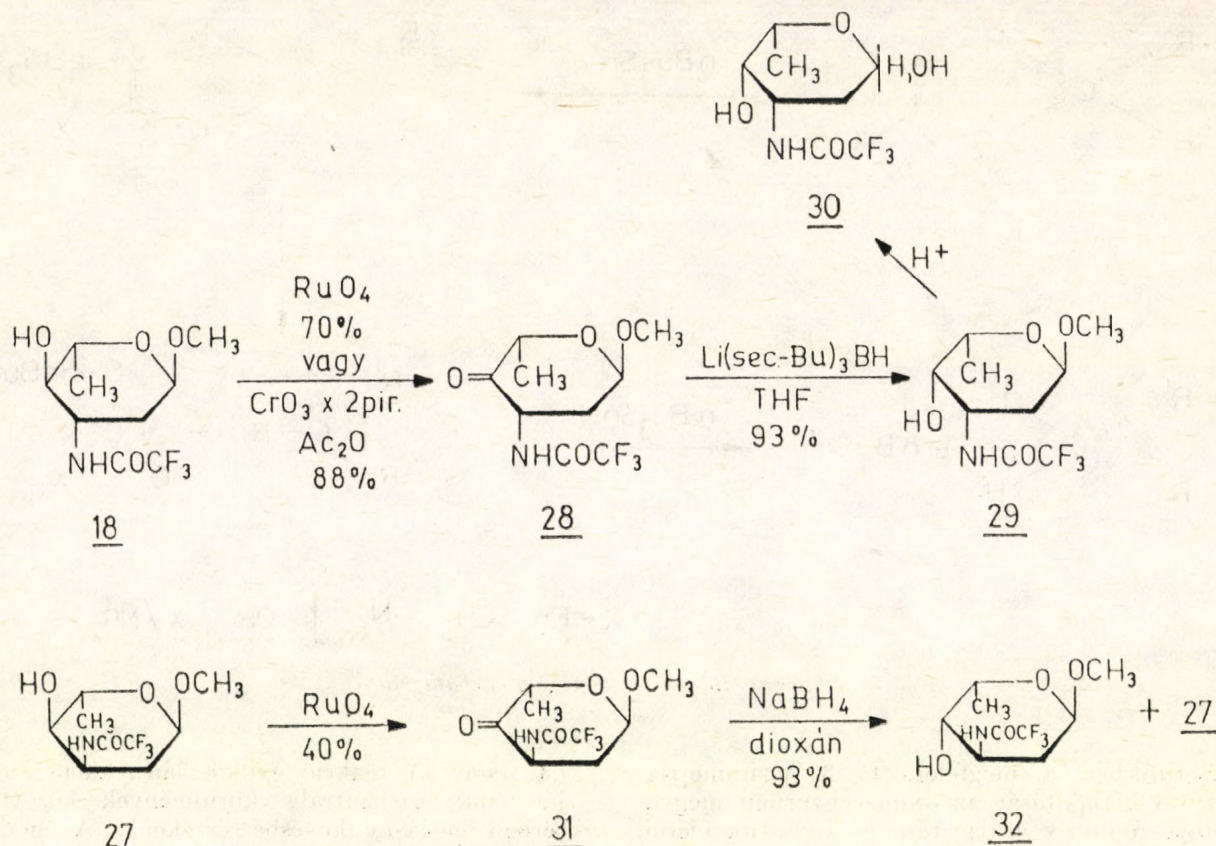
Néhány éve a dezoxi-funkció kialakítására Barton és mtsai [20] új eljárást fejlesztettek ki. Ennek lényege, hogy a védett vegyület eltávolítandó szekunder hidroxil csoportján keresztül először tiokarbonil-észtert, ditioszénasav észter stb. származékot készítenek, melyet azután tri-n-butil-ón-hidriddel vagy ón-hidriddel redukálnak

(3. ábra). A reakció gyökös láncreakció szerint játszódik le neutrális körülmények között és térbeli gátlásra kevésbé érzékeny. A módszer elterjedésére jellemző, hogy az elmúlt években számos monoszacharid, valamint pszeudodi- és triszacharid típusú aminoglikozid antibiotikum dezoxianalogonját sikerült ezen az úton, kitűnő hozammal elkészíteni [20c].



4. ábra. Anomális Barton redukció cukor-oxazolin származékok előállítására

Más reaktív csoportot is tartalmazó molekulák tri-n-butil-ón-hidridek redukciója azonban nem játszódik le ennyire egyértelműen (4. ábra). Esetünkben a 7-ből előállított ditiokarbonát származék (24) redukciója nem a 4-dezoxi-L-risztóزامinhoz, hanem a 25 intermedieren keresztül az 1'-O-metil-2', 3', 6'-tridezoxi-2-metiltio- α -L-ribo-pirano [3', 4':4,5]-oxazolinhoz (26) vezetett [21].



5. ábra. Az *L*-daunózamin és C-3 epi-származékának szintézise

Ugyanakkor ezen anomális reakció a cukor-oxazolin származékok egy új előállítási lehetőségére hívta fel a figyelmet.

Az *L*-daunózamin és C-3 epi-származékának előállítása

A 3-amino-2,3,6-trideoxi-*L*-arabino- és *L*-lixo-hexopiranoz, továbbá az *L*-ribo-, és *L*-xilo-vegyület egymástól csak a C-4 hidroxilcsoport térállásában különbözik. Ezért a 12 ulózból kiinduló eljárásunk (2. ábra) termékei (16, 18) a másik két sztereoizomér előállítására is lehetőséget szolgáltatott (5. ábra).

Első lépésben mindkét vegyületet C—4 uloziddá alakítottuk. A 18 → 28 konverzióhoz ruténium-tetroxidot vagy még előnyösebben krómtrioxid-dipiridil komplexet [22], a 27 → 31 oxidációhoz pedig ruténium-tetroxidot [23] alkalmaztunk. Tapasztalataink szerint a krómtrioxid-piridin általában jobb termeléssel szolgáltatja a kívánt terméket. A ruténium-tetroxidnak pedig az a rendkívüli előnye, hogy a reakcióelegyből vákuummal maradéktalanul és könnyen eltávolítható. Hátránya viszont, hogy mérgező és a szerves anyagokat rendkívül hevesen oxidálja, esetenként (pl. alkohollal) robban.

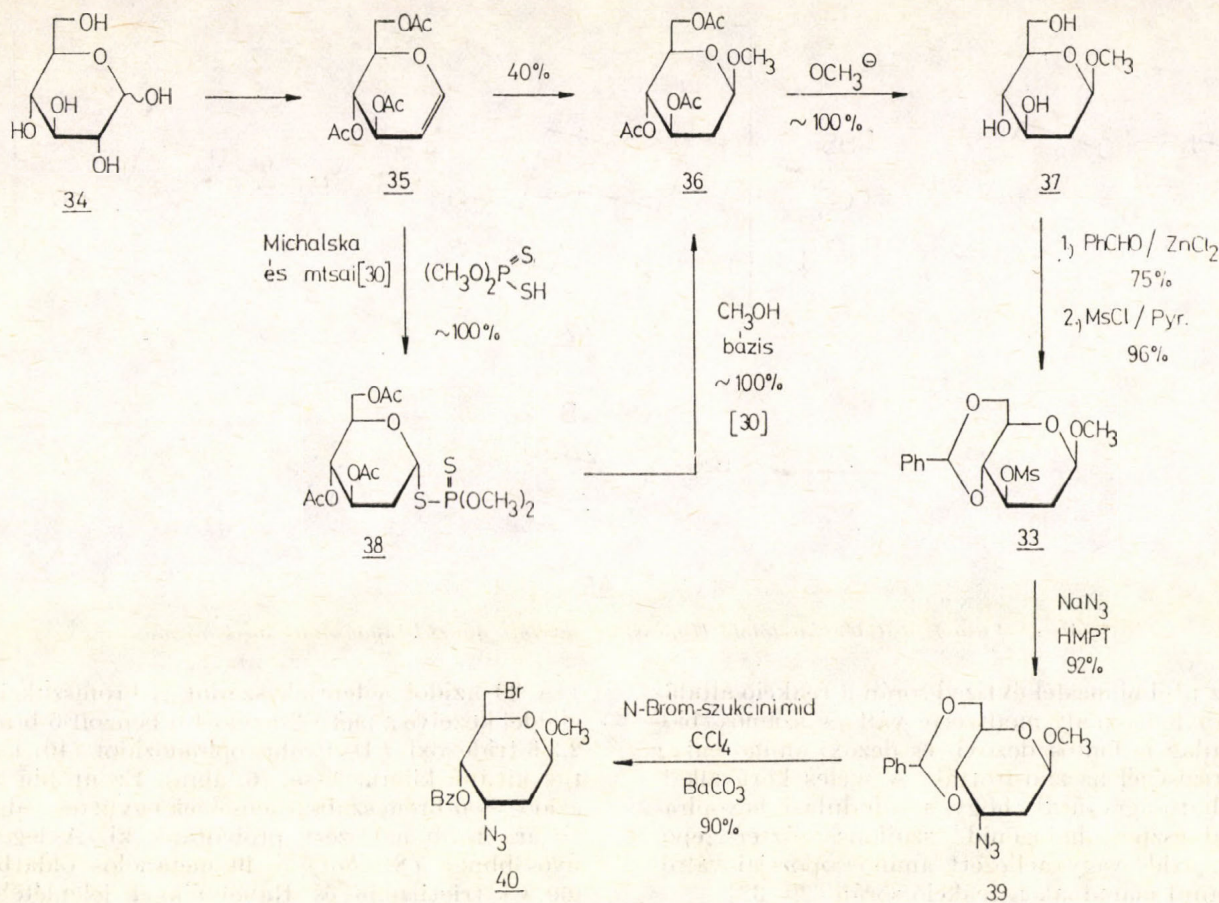
Az elmúlt években a lítium-tri-(szek.-butil)-bór-hidridet sikeresen alkalmazták ciklikus ketonok *axialis*-térállású hidroxil csoporttá való ala-

kítására [25]. Kézenfekvő volt, hogy a 28 redukcióját az említett reagenssel mi is kipróbáljuk, amely végülis 93%-os hozammal a metil-3-trifluoroacetamido-2,3,6-trideoxi- α -*L*-lixo-hexopiranozidhoz (29; metil-*N*-trifluoroacetyl- α -*L*-daunosaminid) vezetett. A reakcióelegyből a C-3 epimernek még a nyomait sem tudtuk kimutatni [24].

A 28 → 29 → 30 reakciósort „one-pot” módszerrel fejlesztve az *N*-trifluoroacetyl-*L*-daunózamin (30) *L*-ramnálra számítva 28%-os összhozammal sikerült előállítanunk. Az utóbbi években a lítium-tri-(szek.-butil)-bór-hidridet a *Brimacombe*-csoport [26] is sikeresen alkalmazta a metil-*N*-acetyl- α -*L*-vankózaminid és C-3 epimerjének előállítására. Az előzőekkel ellentétben a 27 *ribo*-vegyületből nyert ulozid (31) nátrium-bór-hidrides redukciója [8b, c] viszont a metil-3-trifluoroacetamido-2,3,6-trideoxi- α -*L*-xilo-hexopiranozid (32) és a kiindulási *L*-ribo-izomer 1:1 arányú keverékéhez vezetett.

Ezen eredményeink azt mutatták, hogy a 12 hex-1-en-uloz, valamint az ebből készített metil-2,6-dideoxi- α -*L*-eritro-hexopiranozid-3-uloz (19) kitűnő „synthon” a lehetséges négy *L*-sorbeli 3-amino-2,3,6-trideoxi-hexoz sztereoizomér egyszerű és jó hozamú, preparatív szintézisére.

Hasonló, „univerzális” szénhidrát alapú kiindulási anyagot az ilyen típusú dezoxiamino-cukrok előállítására eddig még nem alkalmaztak.



6. ábra. A *D*-risztózamin szintézis kulcsvegyületeinek előállítása

Kísérletek *D*-sorbeli dezoxi-amino cukorszarmazékokkal

Míg az *L*-risztózamin szerkezetbizonyító és preparatív szintézisét alkalmas 6-dezoxi-*L*-cukorból (*L*-ramnóz) kiindulva végeztük, a *D*-sorbeli analogón (*D*-risztózamin) előállításánál a C-3 amino- és C-2 dezoxi funkciókat már tartalmazó vegyület 6-dezoxi-szarmazékká való átalakítását is meg kellett oldanunk [27, 28].

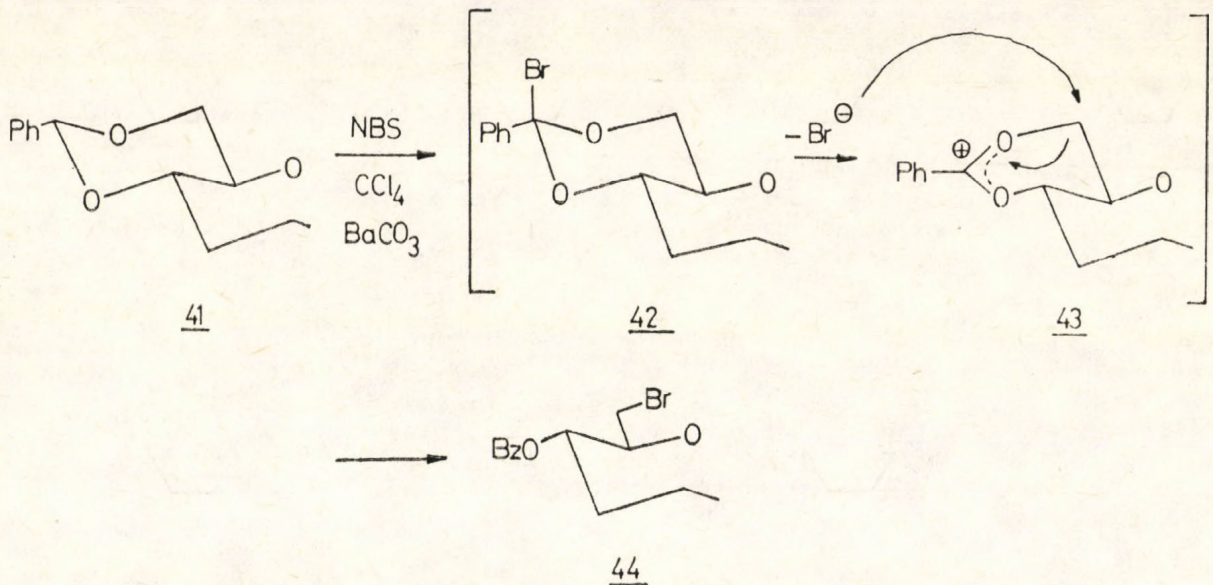
Kísérleteink kulcsvegyületeként a metil-4,6-*O*-benzilidén-3-*O*-metánszulfonil-2-dezoxi- β -*D*-arabino-hexopiranozidot (33) választottuk, melyet *D*-glükózból (34) a 6. ábrán bemutatott úton készítettünk el. A 2-dezoxi-*D*-arabino-hexóz β -metilglikozidjának (37) szintézisére több módszer kipróbálása [29] után a tri-*O*-acetyl-*D*-glükál (35) sósavaddícióján, és a keletkező glikozid-klorid *Koenigs*—*Knorr*-típusú glikozilezésén keresztül vezető utat találtunk a legalkalmasabbnak. Így a metil-2-dezoxi- β -*D*-arabino-hexopiranozidot (37) a 35 glükál észterből 40%-os össz-hozammal sikerült előállítani.

A 37 szintézisével több kutatócsoport is foglalkozott az elmúlt évek során. Az eddigi legeredményesebb módszerről lengyel kutatók [30] számoltak be 1983-ban. A 35 kettőskötésére sztereoselektív úton 0,0-dimetil-ditiofoszforsavat addicio-

nálva, majd a nyert α -tioglikozidot (38) alkoholokkal (pl. metanol) reagáltatva kvantitatív termeléssel — és a C-1 teljes inverziójával — nyerték a metil-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi- β -*D*-arabino-hexopiranozidot (36).

A 37 2-dezoxi-glikozidból 4,6-*O*-benzilidén származékká való alakítás, illetve mezilezéssel nyertük a kulcsvegyületeként szereplő 3-*O*-mezilátot (33). Ebből pedig nátriumaziddal a *D*-ribo-konfigurációjú azidot (39) kaptuk kitűnő kitermeléssel. Tapasztalataink szerint a 33 3-*O*-mezilát α -anomerjéből hasonló körülmények között csupán 23%-nyi 3-azido α -metil-glikozid állítható elő. E gyenge kitermelésre a 7 készítésénél már említett β -*transz*-axiális effektus [12, 13] szolgálhat magyarázattal.

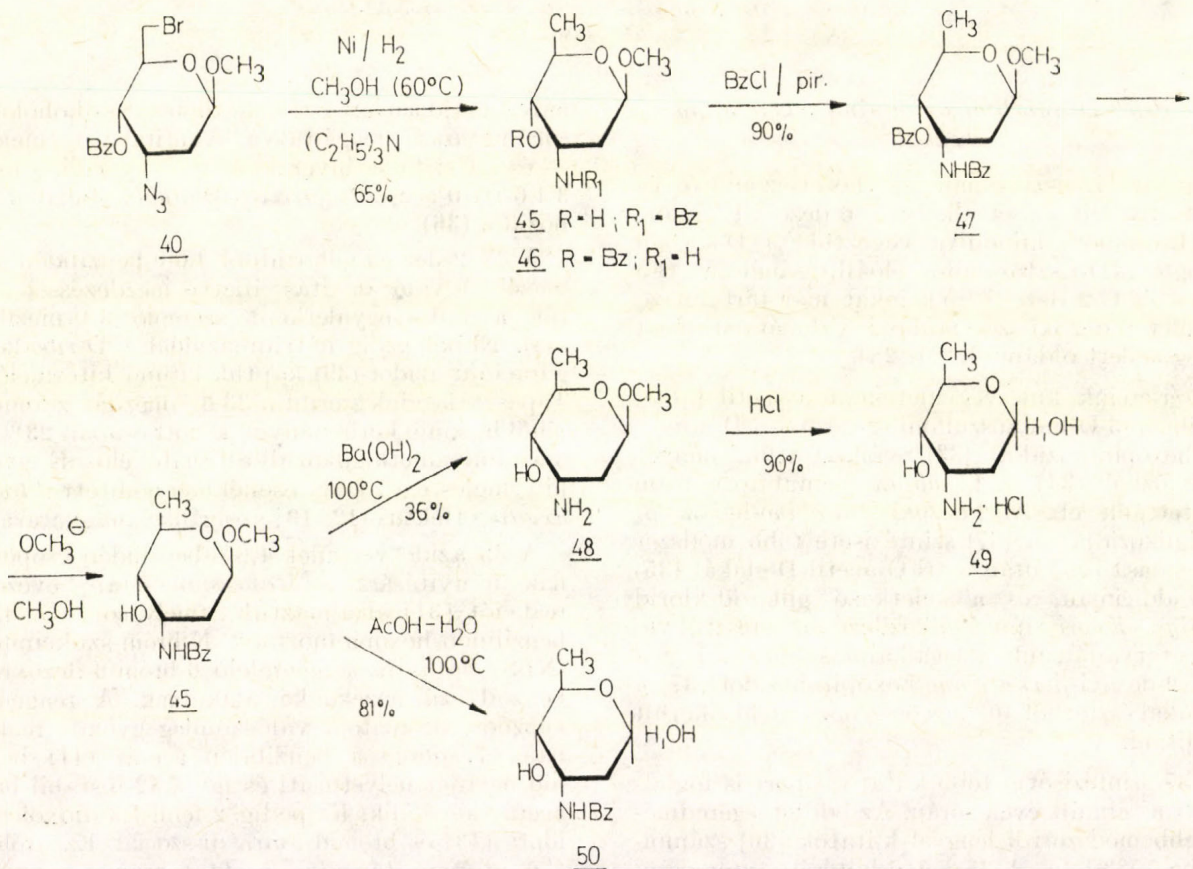
A 39 azido vegyület 4,6-*O*-benzilidén csoportjának felnyitására a *Hanessian* által bevezetett reakciót [31] alkalmaztuk, amely során a 4,6-*O*-benzilidén-hexopiranozidok *N*-bróm-szukcinimid (NBS) hatására a megfelelő 6-brom-6-dezoxi-4-*O*-benzoiil származékokká alakulnak. A reagensből képződő brómatom valószínűleg gyökös reakcióban (7. ábra) a benzilidén acetát (41) benzilidén-hidrogénjét helyettesíti és így a 42 instabil bróm-acetát képződik. Ez pedig 2-fenil-1,3-dioxolenium ionra (43) és bromid ionra disszociál. Ez utóbbi a C-6 atomon támadva a 44 6-brom-4-benzoiloxi vegyület kialakulását eredményezi.



7. ábra. 4,6-O-Benzilidén acetátok Hanessian szerinti gyűrűfelnyitásának mechanizmusa

Az utóbbi másfél évtized során a reakció általánosan felhasznált módszerré vált és számos, biológiailag is fontos dezoxi- és dezoxi-amino cukor szintézisének hasznosították. A széles körű alkalmazhatóságra utal, hogy a kiindulási hexopiranozid észter-, halogenid-, szulfonsavészter-, epoxid-, azid- vagy acilezett aminocsoportjai változatlanul maradnak a reakció során [29, 32].

A 39 azidot a fentiek szerint N-brómszukcinimiddal kezelve a metil-3-azido-4-O-benzoil-6-brom-2,3,6-tridezoxi- β -D-ribo-hexopiranozidot (40) kaptuk kitűnő kitermeléssel (6. ábra). Ez utóbbi C-3 azido- és 6-brom szubsztuenseinek együttes redukciójára több módszert próbáltunk ki. A legelőnyösebbnek (8. ábra) a 40 metanolos oldatban (60 °C) trietilamin és Raney-nikkel jelenlétében



8. ábra. A D-ristozamin és származékainak előállítása

végzett hidrogénezését találtuk és így — részleges O → N acil-vándorlás eredményeképpen — a metil-3-benzamido-2,3,6-tridezoxi-β-D-ribo-hexopiranozid (45) és a megfelelő 4-0-mono-benzoát (46) keverékét kaptuk. E keverék összetételére kísérleti bizonyítékot szolgáltatott az a tapasztalatunk, hogy benzoilezéssel csupán a metil-N,O-dibenzoil-β-D-risztozaminid (47) keletkezett.

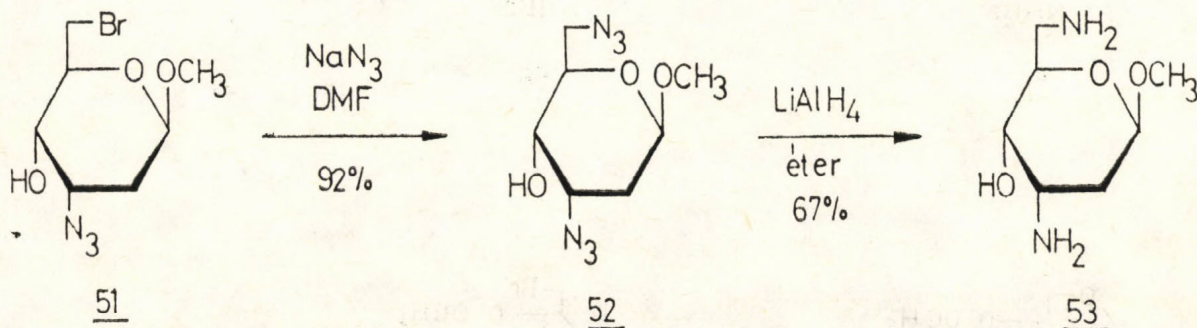
E munkánk [27] közlése előtt 3-amino-di- vagy tridezoxi-hexózok szintézise céljából a C-3 aminos és C-6 dezoxi csoportok együttes kialakításáról nem számoltak be. Azóta viszont számos esetben alkalmaztak hasonló eljárást, többek között a dezozamin (3-dimetil-amino-3,4,6-tridezoxi-D-xilohexóz) [33], illetve a mikaminóz (3-dimetil-amino-3,6-didezoxi-D-arabino-hexóz) [34] származékainak előállítására. Baer és mtsai [35] pedig a D-risztozamin szintézisét a mi módszerünkkel teljesen azonos módon valósították meg.

A 47 dibenzoátból Zemplén-dezacilezéssel a metil N-benzoil-β-D-risztozaminid (45) tiszta formában állítottuk elő. Ebből pedig a 8. ábrán

látható úton a metil-β-D-risztozaminidhez (48), illetve a D-risztozamin sósavas sóhoz (49), valamint az N-benzoil-D-risztozaminhoz (50) jutottunk. E módszer segítségével a D-risztozamin (49) a tri-O-acetil-D-glükálból (35) tíz lépésben kb. 5%-os össz-termeléssel sikerült előállítanunk.

Metil-nebrózaminid strukturizomer előállítása [36]

Az előbbieket szerint készített metil-4-0-benzoil-6-brom-3-azido-2,3,6-tridezoxi-β-D-ribo-hexopiranozidból (40) Zemplén-dezacilezéssel az 51 azido-vegyületet nyertük (9. ábra). Ezt nátrium-aziddal kezelve, majd az így kapott 3,6-diazidot (52) lítium-alumínium-hidriddel redukálva a metil-3,6-diamino-2,3,6-tridezoxi-β-D-ribo-hexopiranozidhoz (53) jutottunk. Ez a vegyület az egyik legszélesebb körben alkalmazott aminoglikozid antibiotikumban, a tobramicinben* (3'-dezoxi-B-kanamicin) előforduló metil-nebrózaminid (metil-2,6-diamino-2,3,6-tridezoxi-D-ribo-hexopiranozid) egyik strukturizomere.



9. ábra. A metil-nebrózaminid egyik strukturizomerjének szintézise

Metil-didezoxi- és tridezoxi-β-D-hex-5-enopiranozidok redukív átalakítása [28]

A metil-3-azido-4-0-benzoil-6-brom-2,3,6-tridezoxi-β-D-ribo-hexopiranozidból (40), illetve az ebből részleges redukcióval és benzoilezéssel előállított 3-benzamido-6-brom-vegyületből (54) ezüst-fluorid segítségével elkészítettük a megfelelő *eritro* konfigurációjú C-5 exo-metilén származékokat (55 és 56). Az 57 2-dezoxi-glikozidból hasonló úton szintetizáltuk a metil-2,6-didezoxi-β-D-*treo*-hex-5-enopiranozidot (58) (10. ábra).

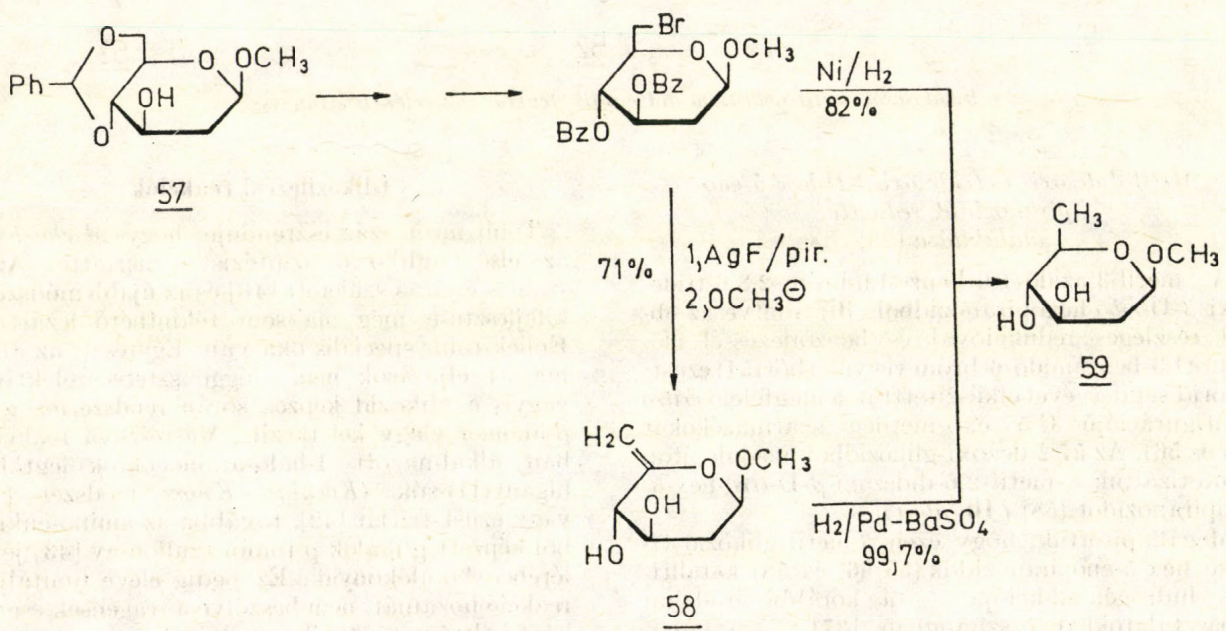
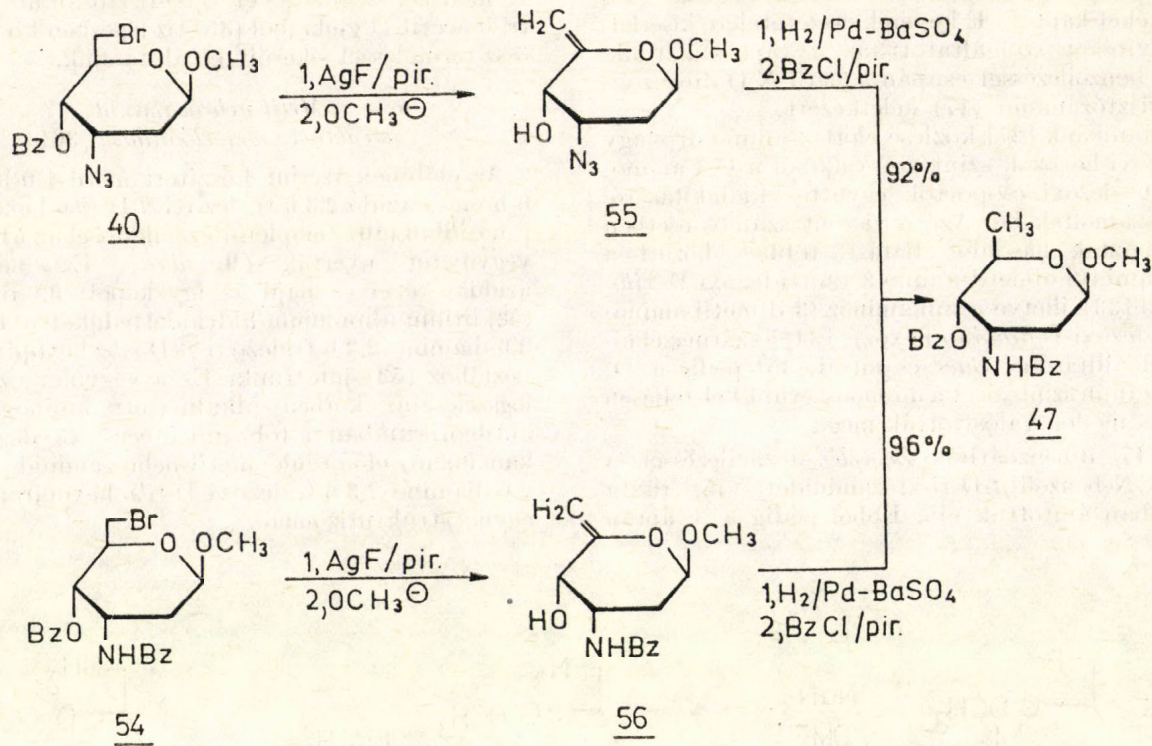
Megállapítottuk, hogy ezen β-metil-glikozid típusú hex-5-enopiranozidok (55, 56, és 58) katalitikus hidrogén-addíciója — a korábbi irodalmi tapasztalatokkal összhangban [37] — sztereoszelektív reakció során a megfelelő D-sorbéli 6-dezoxi-β-D-glikozidhoz (47, 59) vezet [28]. Eredményeink további bizonyítékot szolgáltatnak azon korábbi megfigyelés igazolására, hogy a C-5 exo-metilén származékok hidrogén-addíciójának irányát elsősorban a glikozidos szénatom konfigurációja határozza meg [38].

Glikozilezési reakciók

Több mint száz esztendeje, hogy Michael [39] az első O-glikozid szintézist ismertette. Azóta számos eljárás született [40] és az újabb módszerek kifejlesztése még ma sem tekinthető lezártnak. Ennek több speciális oka van. Egyrészt, az alkalmazott eljárások nem eléggé sztereoszelektívek, vagyis a glikozid képzés során rendszerint α- és β-anomer elegy keletkezik. Másrészt, a reakciókban alkalmazott 1-halo-aminocukrok legtöbbje higany(II)-sók (Koenigs—Knorr módszer [41]) vagy ezüst-triflát [42], továbbá az amino-cukrokból képzett glikálok p-toluol-szulfonsav [43] jelenlétében bomlékonyak. Ez pedig eleve limitálja a reakció hozamát, nem beszélve a reagensek esetenként költséges és toxikus voltáról.

Néhány éve, az anomer szénatom C-O kötésének aktiválására új Lewis-sav katalizátort, a trifluor-metánszulfonsav-trimetilszilil-észtert vezették be [44].

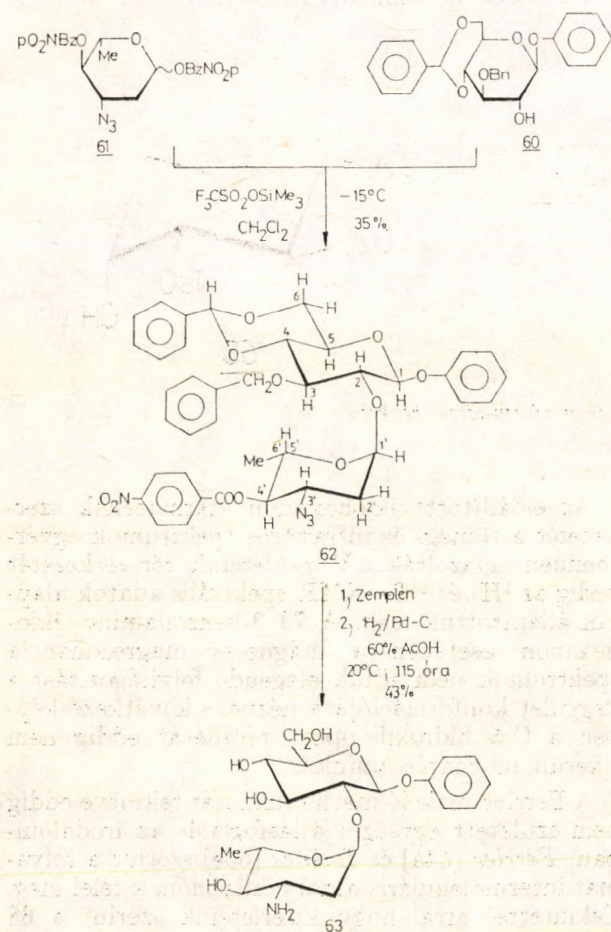
* Magyarországon brulamicin néven forgalmazza a BIOGAL Gyógyszergyár



10. ábra. D-sorbeli tridezoxi-hez-5-enopiranozidok reduk-tív átalakítása

E reagens segítségével japán kutatóknak [45] a rákellenes hatású 4-demetoxi-daunorubicint optikailag tiszta formában, 90% feletti hozammal sikerült előállítani.

Ezen kedvező tapasztalatokat a vankomicin-csoportba tartozó aktinoidin antibiotikum heterodiszacharid komponensének szintézisének sikerült kamatoztatnunk (11. ábra). Az aktinoidinen



11. ábra. Fenil- β -akobiozid szintézise

kívül még az avoparcin és a vankomicin közös szerkezeti vonása, hogy a triciklusos heptapeptid-aglikon vankomicinsav vagy monodeklór-vankomicinsav komponensének központi gyűrűjéhez egy 2-O-(3-amino-2,3,6-tridezoxi- α -L-hexopiranozil)- β -D-glükopiranozil összetételű egység kötődik [5]. Az aktinoidin esetében a tridezoxi-aminocukor az L-akózamin. A szintézis tervezése során az alábbi szempontokat kívántuk [46] érvényesíteni: (a) a kiindulási vegyületek védőcsoportjai a célvegyület preparálása során egyszerűen eltávolíthatók legyenek, (b) a glikozilezési reakcióban csak az α -interglikozidos kötéssel rendelkező diszacharid származék keletkezzen.

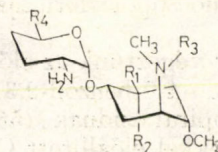
Ennek figyelembevételével a 60-t diklórmétános közegben, trifluormetánszulfonsav-trimetilszilil-észter jelenlétében a 61-el glikozileztük, amely sztereospecifikusan valóban a kívánt fenil- β -akobiozid származékot (62) eredményezte. A

reakcióelegyben a másik izomer képződését rétegekromatográfiásan nyomokban sem tudtuk kimutatni. A 62 p-nitro-benzoil csoportját Zemplén szerint szappanosítottuk el. A többi védőcsoport eltávolítását és az $-\text{N}_3 \rightarrow -\text{NH}_2$ konverziót pedig egy lépésben, 60%-os ecetsavban végzett katalitikus hidrogénezéssel (20 °C, 115 óra) sikerült megoldanunk.

Megítélésünk szerint ez a módszer a jövőben lehetőséget szolgáltat a vankomicin-típusú antibiotikumok más heteridiszacharid komponenseinek szintézisére is. Az általunk preparált fenil- β -akobiozid (63) mint modellvegyület pedig további segítséget nyújtott az aktinoidin finomszerkezetének vizsgálatához. Részletesen ^1H - és ^{13}C -NMR vizsgálatokkal megállapítottuk, hogy a 63 D-glükopiranozil egységének előnyben részesített konformációja $^4\text{C}_1$ (D) míg a tridezoxi-aminohexozé $^1\text{C}_4$ (L).

Azido- és aminodezoxi-hexopiranozid származékok átalakítása karbociklusos vegyületekké

Az aminoglikozid antibiotikumok területén végzett újabb kutatások eredményei [47] azt mutatják, hogy a számos, korábban megismert és régóta alkalmazott oligo-, illetve pseudotriszacharid felépítésű képviselőknél (pl. sztreptomiceinek, neomicinek, gentamicin, kanamicinek stb.) egyszerűbb szerkezetű pseudodiszacharid molekulák (42. ábra) is kedvező farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Így az 1970-es évek közepétől mindinkább előtérbe kerülnek az ezekhez hasonló analogonok totálszintézisére irányuló kísérletek.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
A-FORTIMICIN	NH ₂	H	COCH ₂ NH ₂	CH/NH ₂ /CH ₃
B-FORTIMICIN	NH ₂	H	H	CH/NH ₂ /CH ₃
A-SPORARICIN	H	NH ₂	COCH ₂ NH ₂	CH/NH ₂ /CH ₃
C-SPORARICIN	H	NH ₂	COCH ₂ NHCONH ₂	CH/NH ₂ /CH ₃
DACTIMICIN	NH ₂	H	COCH ₂ NH-CH-NH	CH/NH ₂ /CH ₃
A-SANNAMICIN	NH ₂	H	COCH ₂ NH ₂	CH ₂ NHCH ₃
B-SANNAMICIN	NH ₂	H	H	CH ₂ NHCH ₃
B1-STAMICIN	H	NH ₂	COCH ₂ NH ₂	CH ₂ NHCH ₃

12. ábra. Új pseudo-diszacharid típusú aminoglikozid antibiotikumok

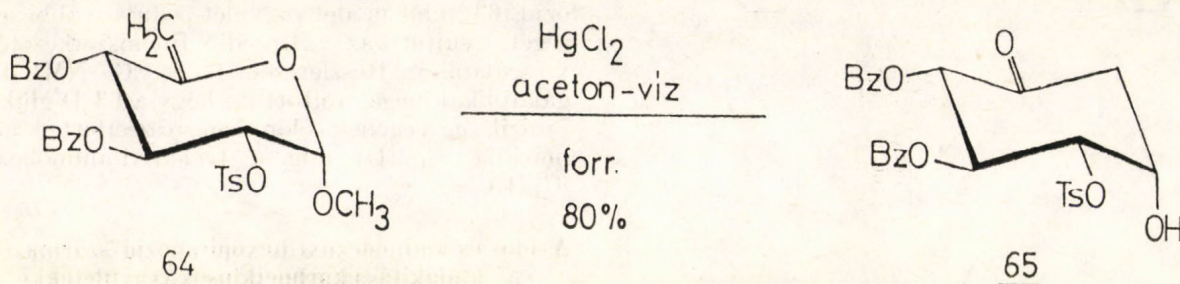
Módosított aminoglikozid antibiotikum aglikonok (dezoxi amino-ulohexán-poliolok) szintézisére több eljárás is ismert az irodalomban. Ezek közül a legkézenfekvőbbnek a szénhidrátszármazékokból kiinduló módszerek látszanak, bár aminocikliték ciklohexénből [48], vagy újabban cikloaddíciós módszerekkel [49] történő előállításáról is beszámoltak.

A szénhidrát alapú szintézismódszerek közül a legáltalánosabban használt a 6-dezoxi-6-nitro cukor

intermediereken keresztül vezető eljárás [50], (Grosheintz—Fischer reakció). Később e klasszikus szintézisút több lépését módosítva [51—53] számos aminociklit származékot állítottak elő. Mivel a reakciósorban több esetben is sztereoizomerek keveréke képződik az egyes intermedierek, illetve termékek szétválasztása csak körülményes kromatográfiás úton valósítható meg.

Újabban Ferrier [54] közölt igen szellemes, egyszerű módszert szénhidrátok karbociklusos

ketonokká történő átalakítására. Ennek lényege az, hogy a cukor származékokból könnyen elkészíthető C-5 exo-metilén analógonok higany (II)-klorid jelenlétében vizes-acetonos közegben a megfelelő ciklohexanonokká alakulnak. Például a metil-3,4-di-0-benzoil-6-dezoxi-2,0-tozil- α -D-xilohex-5-enopiranozidból (64) a 2L-2,4,5/3-2,3-di-0-benzoil-5-hidroxi-4-0-tozil-ciklohexanont* (65) kapták 80%-os hozammal (13. ábra).



13. ábra. A Ferrier-féle gyűrűtranszformációs reakció

Ezt a gyűrűtranszformációt neutrális cukrokra már kiterjedten alkalmazzák [55], sőt legújabban egy 2-azido- [56] és egy 3-benzoilamino-hexózból [57] készített C-5-enopiranozid Ferrier-reakciójáról is beszámoltak.

A korábbi törekvésekkel szemben a mi eredeti szintézis-stratégiánk [58] abból áll, hogy az előállítani kívánt diamino-ciklit egyik nitrogén funkcióját a kiindulási dezoxi-hex-5-enopiranozil-azido- vagy védett aminocsoport formájában már eleve tartalmazza.

Így kísérleteket végeztünk az előzőekben ismertetett metil-3-azido-4-0-benzoil-2,3,6-tridezoxi- β -D-citro-hex-5-enopiranozidnak (55) e vegyület irodalmi módszerekkel előállított C-3 epimerjének (66), az 55 3-benzoilamino analogonjának (67), valamint a D-glükózaminból készített 68 C-5 exo-metilén származék azido-, illetve amino-ciklohexanonná való átalakítására a Ferrier-reakció segítségével (14. ábra).

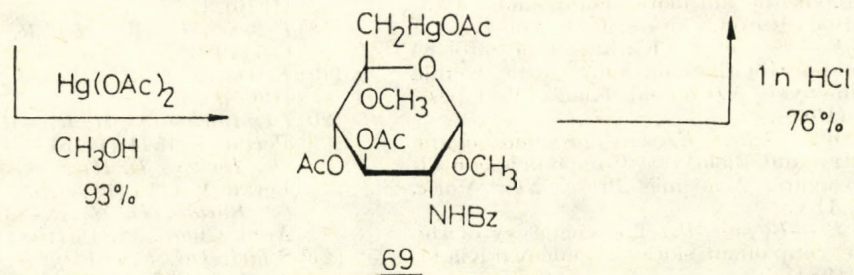
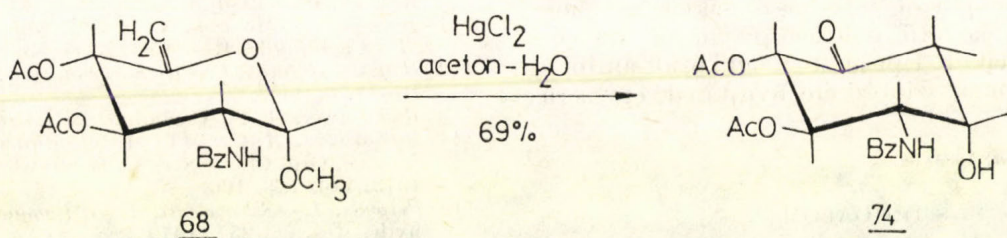
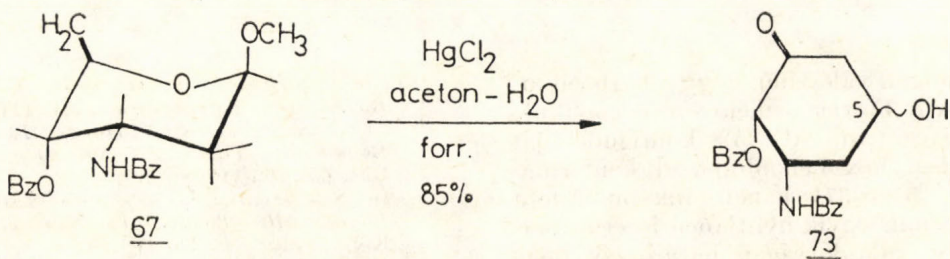
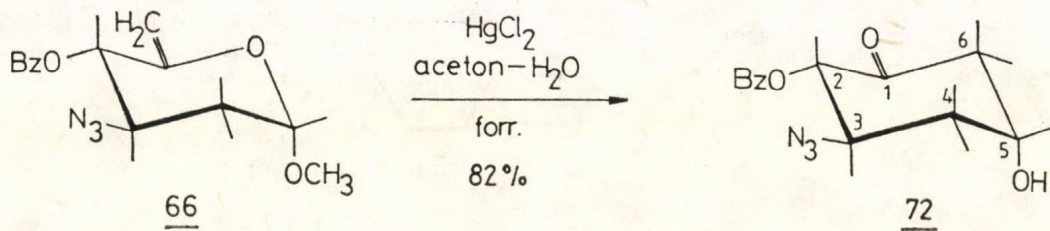
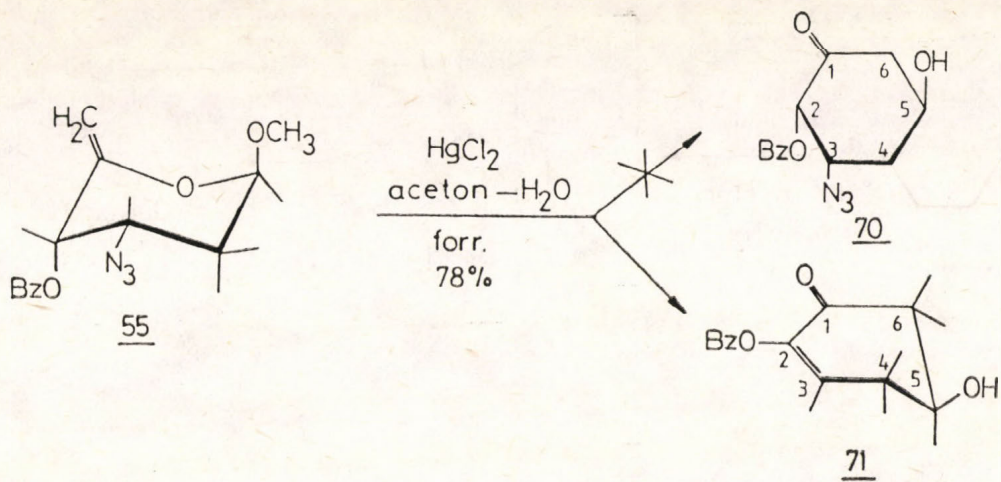
Azt tapasztaltuk, hogy a C-4 hidrogén- és C-3 azid szubsztituenseket *transz*-helyzetben tartalmazó 3-azido-*eritro*-izomer (55) Ferrier-reakciója a várt 70 azido-ciklohexanon helyett a fenti két csoport (feltehetőleg azoimid formájában történő) eliminációjával a 2-benzoiloxi-5-hidroxi-ciklohex-2-enonhoz (71) vezetett [59]. Viszont az említett két csoportot *cisz*-relációban hordozó *treo*-konfigurációjú 3-azido-hex-5-enopiranozid (66), illetve az 55 exo-metilén vegyülettel azonos konfigurációjú 3-benzoilamino származék (67) esetében eliminációs reakció nem ment végbe [60] és a 2L-2,5/3-3-azido-2-0-benzoil-5-hidroxiciklohexanont (72), illetve a 73 3-benzoilamino-ciklohexanont kaptuk jó kitermeléssel. A 68 glükózaminszármazékból pedig a 2L-2,4,5/3-2,3-di-0-acetil-4-benzoil-amido-5-hidroxiciklohexanonhoz (74) jutottunk a Ferrier-reakció alkalmazásával [61].

Az előállított ciklohexanon származékok szerkezetét a tömeg- és infravörös spektrumok egyértelműen igazolták. Vegyületeink térszerkezetét pedig az ^1H - és ^{13}C -NMR spektrális adatok alapján állapítottuk meg. A 73 3-benzoilamino-ciklohexanon esetében a mágneses magrezonancia spektrumok nem adtak elegendő felvilágosítást a vegyület konformációjára nézve, s következésképpen a C-5 hidroxilcsoport térállását eddig nem sikerült meghatároznunk.

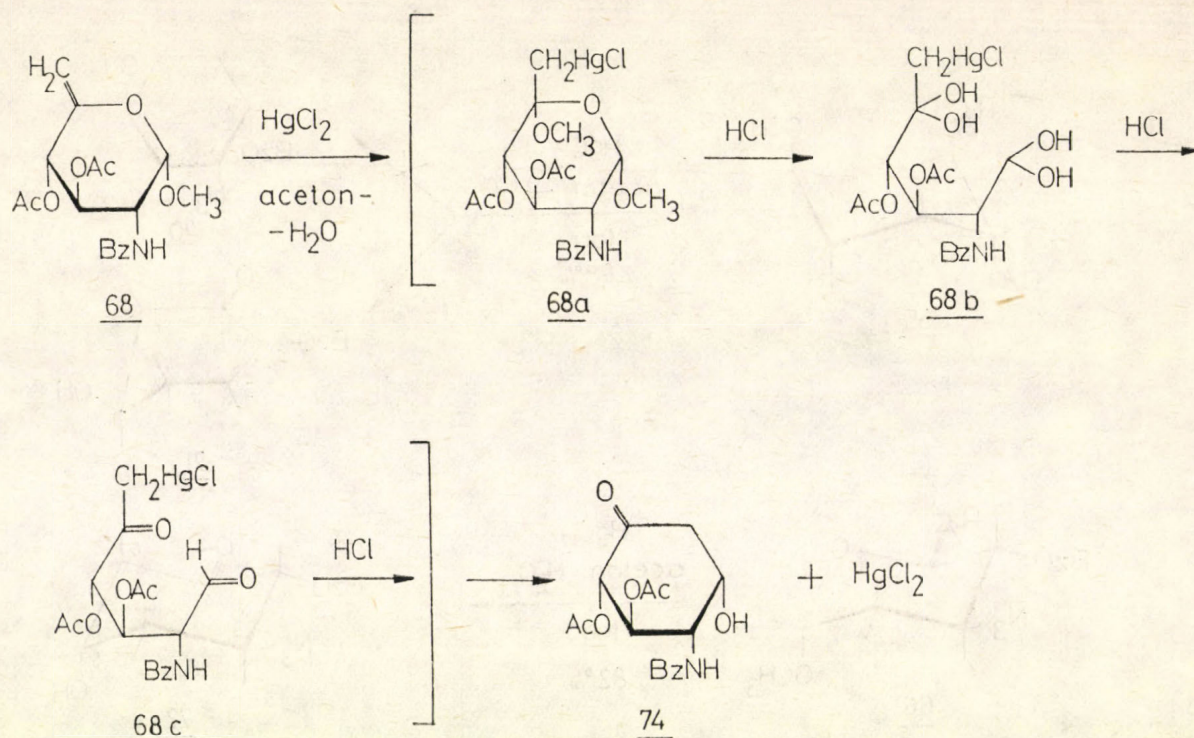
A Ferrier-reakció mechanizmusát tekintve eddig nem született egységes állásfoglalás az irodalomban. Ferrier [54a] és Lukács [55e] szerint a folyamat intermolekuláris aldol-ciklizációnak felel meg. Tekintettel arra, hogy kísérleteink szerint a 68 metoxi-merkulálásával előállított metil-3,4-di-0-acetil-6-acetoximerkuri-2-benzoilamino-2,6-dezoxi-5-metoxi- α -D-glükopiranozid (69) savas kezelése a 68 Ferrier-reakciójával kapott 74-el azonos terméket adott, mi feltételezzük, hogy a reakció a 15. ábrán bemutatott mechanizmus szerint játszódik le.

A folyamat első lépése a higany(II)-klorid regio szelektív addíciója a 68 kettőskötésre, mely a 68a 5-hidroxi-6-dezoxi-6-klórmerkuri származékához vezet. Ezt követően, az oximerkurálás során képződő sósav a metil-glikozid és a felacetálos piranozid gyűrű gyors hidrolízisét eredményezi, s az így képződő bisz-geminális diol (68b) vízvesztéssel a 68c nyíltláncú 1,5-dioxi-intermedierré alakul. Ez utóbbi demerkurálódása savas körülmények között, majd a C-6 ezt követő savkatalizált nukleofil addíciója a szén-oxigén kettőskötésre eredményezi a 74 ciklohexanon képződését.

* A ciklitek IUPAC szerinti nomenklaturáját lásd: Biochem. J., 153, 23 (1976).



14. ábra. Azido- és aminodezoxi-hex-5-enopiranozidok Ferrier-reakciója



15. ábra. Javaslát a Ferrier-reakció mechanizmusára

Ezek alapján igen valószínű, hogy a karbociklusos ketonokban a Ferrier-reakció során kialakuló új aszimmetriacentrum (C-5) konfigurációját nem a kiindulási hex-5-enopiranozid konformációs sajátosságai [55e, 57], hanem inkább a fent vázolt mechanizmus egyik nyíltláncú intermedijének szterikus tulajdonságai határozzák meg [60, 61].

A Ferrier-reakcióval előállított, azido-, illetve benzamido csoportot tartalmazó ciklohexanonok oxinképzést követő redukció útján új 1,3- és 1,4-diamino-ciklit típusú aminoglikozid antibiotikum aglikonok szintézisére nyújtanak egyszerű lehetőséget.

A kézirat beérkezett: 1985. okt. 29.

IRODALOM

- [1] Lemieux, R. U.—Wolfrom, M. L.: Adv. Carbohydr. Chem. Academic Press, New York, 1948. Vol. 3. pp. 337.
- [2] Bérdy, J.—Aszalos, A.—Melvin, B.—Karen, L.: CRC Handbook of antibiotic compounds, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1980. Vol. 1.
- [3] Sztaricskai, F.—Bognár, R.: Kutatási irányzatok az aminoglikozid-antibiotikumok kémiaájában. Kémia újabb eredményei, Akadémiai Kiadó, Budapest, 62. 171-240 (1985).
- [4] Jeanloz, R. W.—Balázs, E. A.: The aminosugars. The chemistry and Biology of Compounds containing aminosugars. Academic Press, New York, (1965). Vol. IIA.
- [5] Sztaricskai, F.—Bognár, R.: The chemistry of the vancomycin group of antibiotics. Akadémiai Kiadó, Budapest, (1984).
- [6] Bognár, R.—Sztaricskai, F.—Munk, M. E., Tamás, J.: J. Org. Chem. 39, 2971 (1974).
- [7] Takiura, K.—Honda, S.: Carbohydr. Res. 29, 477 (1973).
- [8] (a) Sztaricskai, F.—Pelyvás, I.—Bognár, R.—Bujtás, Gy.: Tetrahedron Lett. 1111 (1975).
(b) Sztaricskai, F.—Pelyvás, I.—Szilágyi, L.—Bognár, R.—Tamás, J.—Neszmélyi, A.: Carbohydr. Res. 65, 193 (1978).
(c) Sztaricskai, F.—Pelyvás, I.—Szilágyi, L.—Bognár, R.—Tamás, J.—Neszmélyi, A.: Magy. Kém. Foly. 84, 320 (1978).
- [9] Heyms, K.—Lim, M.—Park, J. I.: Tetrahedron Lett. 1477 (1976).
- [10] Boivin, J.—Pais, M.—Monneret, C.: Carbohydr. Res. 79, 193 (1980).
- [11] Boivin, J.—Montagnas, A.—Monneret, C.—Pais, M.: Carbohydr. Res. 85, 223 (1980).
- [12] Hill, J.—Hough, L.—Richardson, A. C.: Carbohydr. Res. 8, 7 (1968).
- [13] Richardson, A. C.: Carbohydr. Res. 10, 395 (1969).
- [14] Richardson, A. C.: MTP International Reviews of Science, Org. Chem. Ser. 1., Butterworths, London, 1973. Vol. 7. p. 106.
- [15] Pelyvás, I.—Sztaricskai, F.—Bognár, R.: Carbohydr. Res. 76, 257 (1979).
- [16] Arcamone, F.: Doxorubicin, anticancer antibiotics. Med. Chem. A series of monographs., Academic Press, New York, 1981. Vol. 17. 224.
- [17] Tronchet, J. M. J.: Helv. Chim. Acta 53, 1489 (1970).
- [18] Pelyvás, I.—Whistler, R. L.: Carbohydr. Res. 84, C-5 (1980).
- [19] Hassner, A.—Catsoulacos, P.: Chem. Comm. 590 (1967).
- [20] (a) Barton, D. H. R.—McCombie, S. W.: J. C. S. Perkin I. 1574 (1975).
(b) Barton, D. H. R.—Subramanian, R.: J. C. S. Perkin I. 1718 (1977).
(c) Barton, D. H. R.—Motherwell, W. B.: Pure Appl. Chem. 53, 15 (1981).
- [21] Sztaricskai, F.—Pelyvás, I.—Bognár, R.—Tamás, J.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 113, 459 (1983).
- [22] Garegg, P. J.—Samuelson, B.: Carbohydr. Res. 67, 267 (1978).
- [23] Cenini, S.—Mantovani, A.—Fusi, A.—Keubler, M.: Gazz. Chim. Ital. 105, 255 (1975).

- [24] Pelyvás, I.—Hasegawa, A.—Whistler, R. L.: Carbohydr. Res. (közlés alatt).
- [25] (a) Brown, H. C.—Krishnamurthy, S.: J. Am. Chem. Soc. 94, 7159 (1972).
(b) Krishnamurthy, S.: Aldrichimica Acta 7, 55 (1974).
- [26] (a) Ahmad, H. I.—Brimacombe, J. S.—Mengech, A. S.—Tucker, L. C. N.: Carbohydr. Res. 93, 288 (1981).
(b) Briacombe, J. S.—Hanna, R.—Tucker, L. C. N.: Carbohydr. Res. 105, C-1 (1982).
- [27] Pelyvás, I.—Sztaricskai, F.—Szilágyi, L.—Bognár, R.—Tamás, J.: Carbohydr. Res., 68, 321 (1979).
- [28] Pelyvás, I.—Sztaricskai, F.—Szilágyi, L.—Bognár, R.—Tamás, J.: Carbohydr. Res. 76, 79 (1979).
- [29] Pelyvás, I.: Egyetemi doktori értekezés, Kossuth Lajos Tudományegyetem, Debrecen, 1977.
- [30] Michalska, M.—Borowieczka, J.: J. Carbohydr. Chem. 2, 99 (1983).
- [31] Hanessian, S.: Carbohydr. Res. 2, 86 (1966).
- [32] Hanessian, S.—Plessas, N. R.: J. Org. Chem. 34, 1045 (1969).
- [33] Redlich, H.—Roy, W.: Ann., 1215 (1981).
- [34] Redlich, H.—Roy, W.: Ann., 1223 (1981).
- [35] Baer, H. H.—Georges, F. F. Z.: Carbohydr. Res. 55, 253 (1977).
- [36] Pelyvás, I.—Bognár, R.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 105, 171 (1980).
- [37] Az eddigi eredmények összefoglalása, Pelyvás, I.: Kandidátusi értekezés, Debrecen, 1983.
- [38] Angyal, S.: Személyes közlése (Debrecen, 1981).
- [39] Michael, A.: Am. Chem. J. 1, 305 (1979).
- [40] Bochkov, A. F.—Zaikov, G. E.: Chemistry of the O-glycosidic bond: Formation and cleavage, Pergamon Press, Oxford, 1979, pp 5—79.
- [41] (a) Koenigs, W.—Knorr, E.: Ber. 34, 957 (1901).
(b) Smith, T. H.—Fujiwara, A. N.—Lee, W. W.—Wu, H. Y.—Henry, D. W.: J. Org. Chem. 42, 3653 (1977).
(c) Sztaricskai, F.—Menyhárt, M.—Bognár, R.—Neszemlyi, A.: Carbohydr. Res. 100, C14 (1982).
(d) Menyhárt, M.—Sztaricskai, F.—Bognár, R.: Acta Chim. Hung. 113, 459 (1983).
- [42] Hanessian, S.—Banoub, J.: Meth. Carbohydr. Chem. (Eds R. L. Whistler and J. M. BeMiller) 8, 247 (1980).
- [43] Umezawa, H.—Takahashi, Y.—Kinoshita, M.—Naganawa, H.—Tatsuta, K.—Takeuchi, T.: J. Antib. 33, 1581 (1980).
- [44] (a) Vorbrüggen, H.—Kroliekiewicz, K.—Bennua, B.: Chem. Ber. 114, 1234 (1981).
(b) Ogawa, T.—Beppu, K.—Nakabayashi, S.: Carbohydr. Res. 93, C6 (1981).
- [45] Kimura, Y.—Suzuki, M.—Matsumoto, T.—Abe, R.—Terashima, S.: Chem. Lett. 501 (1984).
- [46] Csanádi, J.—Sztaricskai, F.—Batta, Gy.—Dinya, Z.—Bognár, R.: Carbohydr. Res. (közlés alatt).
- [47] Aminocyclitol Antibiotics (Eds. K. L. Rinehart and T. Suami). ACS Symposium Series No. 125, Washington, D. C., 1980.
- [48] (a) Hasegawa, A.—Kobayashi, T.—Kiso, M.: Agric. Biol. Chem., 44, 165 (1980).
(b) Kiso, M.—Kobayashi, T.—Hasegawa, A.: Agric. Biol. Chem. 44, 169 (1980).
- [49] Kuo, C. H.—Wendler, N. L.: Tetrahedron Lett., 25, 2291 (1984).
- [50] Baer, H. H.: Advan. Carbohydr. Chem. Biochem., 24, 100 (1969).
- [51] Kitagawa, I.—Kadota, A.—Yoshikawa, M.: Chem. Pharm. Bull., 26, 3825 (1978).
- [52] Kitagawa, I.—Kamiguchi, T.—Shirakawa, K.—Ikeda, Y.—Ohmori, M.—Yoshikawa, M.: Heterocycles, 15, 349 (1981).
- [53] Yoshikawa, M.—Ikeda, Y.—Takenaka, M.—Kitagawa, I.: Chem. Letters, 2097 (1984).
- [54] (a) Ferrier, R. J.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I., 1455 (1979).
(b) Blattner, R.—Ferrier, R. J.—Prasit, P.: J. C. S. Chem. Commun. 94 (1980).
- [55] (a) Sugawara, F.—Kuzuhara, H.: Agric. Biol. Chem. 45, 301 (1981).
(b) Sakairi, N.—Kuzuhara, H.: Tetrahedron Lett., 23, 5327 (1982).
(c) Semeria, D.—Philippe, M.—Delaumney, J. M.—Sepulchre, A. M.—Gero, S. D.: Synthesis, 710 (1983).
(d) Pintér, I.—Kovács, J.—Messner, A.—Tóth, G.—Gero, S. D.: Carbohydr. Res., 116, 156 (1983).
(e) Machado, A. S.—Olesker, A.—Lukács, G.: Carbohydr. Res., 135, 231 (1985).
- [56] Chretien, F.—Chapleur, Y.: J. C. S. Chem. Commun. 1268 (1984).
- [57] Machado, A. S.—Olesker, A.—Castillon, S.—Lukács, G.: J. C. S. Chem. Commun., 330 (1985).
- [58] (a) Pelyvás, I.—Sztaricskai, F.—Bognár, R.: Abstr. Eur. Symp. Carbohydr. Glycoconjugates, 2, D-15 (1983).
(b) Puskás, M. M.—Pelyvás, I.—Bognár, R.: Abstr. Eur. Symp. Carbohydr. Glycoconjugates, 2, D-14 (1983).
- [59] Pelyvás, I.—Sztaricskai, F.—Bognár, R.: J. C. S. Chem. Commun., 104 (1984).
- [60] Pelyvás, I.—Puskás, M. M.—Sztaricskai, F.—Bognár, R.: Abstr. Eur. Symp. Carbohydr. Glycoconjugates, 3, B. 2-14P (1985).
- [61] Puskás, M. M.—Pelyvás, I.—Bognár, R.: J. Carbohydr. Chem., 4, 323 (1985).

SUMMARY

In connection with our work of more than a decade, directed to the definitive synthesis of L-ristosamine (3-amino-2,3,6-trideoxy-L-ribo-hexopyranose) and to the efficient preparation of the other stereoisomers of this sugar occurring in antibiotic substances, several recent methods for the formation of the deoxy- and amino functions of carbohydrates have been discussed.

The review gives account of the Barton-deoxygenation, the Hanessian ring-cleavage reaction of sugar benzylidene acetals, to various methods for the glycosylation of this type of carbohydrates approaching the disaccharide building blocks of vancomycin-type antibiotics, as well as to the stereospecific amination and reduction of hexopyranoside ulose derivatives, each valuable in carbohydrate and antibiotic research.

Recent procedures for the transformation of deoxyamino sugars into heterocyclic and carbocyclic compounds of biological interest are also reviewed.

A novel mechanism is proposed for the Ferrier ring-transformation of deoxy-hex-5-enopyranosides.

РЕЗЮМЕ

Авторами описаны методы, разработанные ими на протяжении прошедших десять лет, синтеза, доказывающего структуру L-ристозамина (3-амино-2,3,6-тридеокси-L-рибо-гексопираноз), и получения его стереоизомеров, входящих в состав других антибиотиков, а также и различных возможностей получения дезокси- и амино-функций углеводов. В частности, в статье обсуждаются восстановление по Бартону, и разработанное Ханессианом избирательное расщепление бензилиден-ацетальной цепи, и некоторые типы стереоспецифических методов восстановления, применяемые в синтезе дезокси-углеводов, и метод гликозилирования, применяемый для получения гетеродисахаридных компонентов антибиотиков группы ванкомицина. Кроме этого, в статье описано превращение дезокси-аминоуглеводов в гетероциклические и карбоциклические соединения, имеющие важные биологические значения. Предложен новый механизм реакции Ферри в случае дезокси-гекс-5-ено-пиранозидов.