

Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate, 18¹⁾

Die vic. *cis*-Oxyaminierung als Schlüsselreaktion für Aminozucker-Synthesen: Methyl-*N*-acetyl-4-*epi*- α -garosaminid

Ingolf Dyong* und Norbert Jersch

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 24. August 1978

Methyl-2-*O*-benzyl-3,4-dideoxy- α -D-glycero-pent-3-enopyranosid (11), das gut durch *Corey-Winter*-Olefinition des 3,4-Thionocarbonats 10 zugänglich ist, reagiert mit Chloramin-T/kat. OsO₄ zum 2:1-Gemisch des Methyl-2-*O*-benzyl-4-desoxy-4-tosylamino- (12) und Methyl-2-*O*-benzyl-3-desoxy-3-tosylamino- β -L-arabinosids (15). 15 wird mit Diazomethan zum *N*-Methyl-Derivat 16 umgesetzt, das mit kat. RuO₂/KIO₄ zu Methyl-2-*O*-benzyl-3-desoxy-3-(*N*-methyltosylamino)- β -L-*threo*-pentopyranos-4-ulosid (17) oxidiert wird. Grignard-Reaktion von 17 liefert stereospezifisch Methyl-2-*O*-benzyl-3-desoxy-4-C-methyl-3-(*N*-methyltosylamino)- α -D-xylopyranosid (19), aus dem die *N*-Tosylgruppe und der 2-*O*-Benzylrest mit Natrium in flüss. Ammoniak abgespalten werden. *N*-Acetylierung führt zu Methyl-3-desoxy-4-C-methyl-3-(*N*-methylacetylamino)- α -D-xylopyranosid (Methyl-*N*-acetyl-4-*epi*- α -garosaminid) (21).

Syntheses of Biologically Important Carbohydrates, 18¹⁾

The vic. *cis*-Oxyamination as the Key Reaction for Amino Sugar Syntheses:
Methyl *N*-Acetyl-4-*epi*- α -garosaminide

Methyl 2-*O*-benzyl-3,4-dideoxy- α -D-glycero-pent-3-enopyranoside (11), easily available by *Corey-Winter* olefination of the 3,4-thionocarbonate 10, reacts with chloramine-T/cat. OsO₄ to give the 2:1-mixture of methyl 2-*O*-benzyl-4-deoxy-4-tosylamino- (12) and methyl 2-*O*-benzyl-3-desoxy-3-tosylamino- β -L-arabinoside (15). With diazomethane 15 yields the *N*-methyl derivative 16 which is oxidized with cat. RuO₂/KIO₄ to form methyl 2-*O*-benzyl-3-desoxy-3-(*N*-methyltosylamino)- β -L-*threo*-pentopyranos-4-uloside (17). Grignard reaction of 17 gives stereospecifically methyl 2-*O*-benzyl-3-desoxy-4-C-methyl-3-(*N*-methyltosylamino)- α -D-xylopyranoside (19) from which the *N*-tosyl group and the benzyl substituent at 2-O are split off with sodium in liquid ammonia. *N*-Acetylation yields methyl 3-desoxy-4-C-methyl-3-(*N*-methylacetylamino)- α -D-xylopyranoside (methyl *N*-acetyl-4-*epi*- α -garosaminide) (21).

Kürzlich haben wir über die Bedeutung der vic. *cis*-Oxyaminierung von Alkenen mit Chloramin-T/[OsO₄] (*Sharpless*-Reaktion²⁾) für die Kohlenhydratchemie berichtet³⁾ und ihre Leistungsfähigkeit durch eine einfache Synthese des Mycosamins (3-Amino-3,6-dideoxy-D-mannose), des Kohlenhydrats verschiedener antimykotisch wirksamer Polyen-Antibiotika, demonstriert⁴⁾.

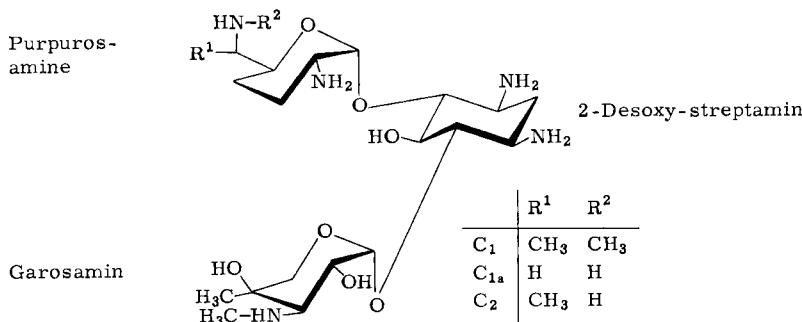
Aus quantenchemischen Rechnungen⁴⁾ ergab sich, daß die Oxyaminierung wahrscheinlich nicht – wie von *Sharpless* und Mitarb.⁵⁾ postuliert – einer [2 + 2]-Cycloaddition unter Be-

teiligung des Übergangsmetalls, sondern einem [3 + 2]-Mechanismus gehorcht, wobei im $\text{Os}^{\delta+} - \text{X}^{\delta-}$ -polarisierten Agens ($\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N} = \text{OsO}_3^{2-}$) die Elektronendichte am Stickstoff relativ zu der am Sauerstoff durch die Tosylgruppe verringert ist.

Die Ergebnisse bei der Oxyaminierung von acetylierten 2,3-Didesoxy- α -D-*erythro*-hex-2-eno-pyranosiden^{3,4,6)} haben gezeigt, daß das Aza-Analogon des Osmiumtetroxids räumlich sehr anspruchsvoll ist und stereospezifische Additionen erlaubt. Andererseits können die elektronischen Einflüsse durch sterische Faktoren im Substrat durchaus überspielt werden, sodaß die Regioorientierung [C(X) – N, C(Y) – O oder C(X) – O, C(Y) – N] bei der Addition an ein cyclisches Alken in Abhängigkeit von Konfiguration und Substitutionstyp des Edukts steuerbar ist. Die Oxyaminierung sollte daher ein hervorragend geeignetes und breit anwendbares Verfahren zur Synthese von 3-Amino-3-desoxy- oder 4-Amino-4-desoxy-aldosen mit *arabino*-Konfiguration an C-2 bis C-4 oder von entsprechenden 2-Desoxy-aldosen sein, die an C-3/C-4 *erythro*-konfiguriert sind.

In der vorliegenden Arbeit werden Oxyaminierungsreaktionen an dem 4-Methyl-3-penten-5-olid (**1**) und an dem 2-*O*-substituierten Pent-3-enopyranosid **11** beschrieben, da hierdurch Kohlenhydrate vom Typ des Garosamins zugänglich sind.

Garosamin (3-Desoxy-4-C-methyl-3-methylamino-L-*arabino*-pentopyranose) ist Bestandteil der Gentamycine (C_1 , C_{1a} , C_2), einer Gruppe von Aminoglycosid-Antibiotika, die 1963 von *Weinstein* und *Mitarbb.*⁷⁾ aus Kulturen von *Micromonospora purpurea* und *M. echinospora* isoliert wurden. Ihre Konstitutionen wurden 1971 von *Cooper* und *Mitarbb.*⁸⁾ aufgeklärt, und die Bestimmung der *arabino*-Konfiguration des Garosamins geht auf *Meyer zu Reckendorf* und *Bischof*⁹⁾ zurück.



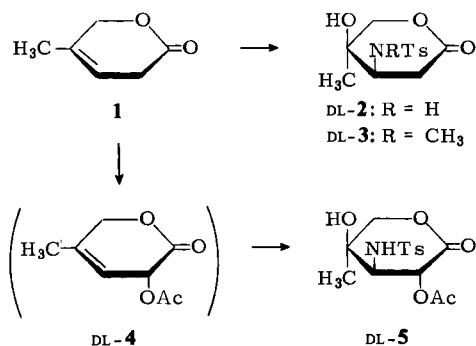
Obwohl die Gentamycine eine gewisse Sonderstellung wegen ihrer therapeutischen Bedeutung bei *Pseudomonas pyocyannea*-Infektionen besitzen (Pyocyanus-Hospitalismus)¹⁰⁾, wurden chemische Modifizierungen zur Verbesserung der antibakteriellen Eigenschaften relativ selten durchgeführt¹¹⁾.

Untersuchungen über eine Konfigurationsumkehr an C-4 (semisynthetisch oder durch gezielte Synthese des 4-*epi*-Garosamins) stehen ebenso aus wie ein präparativ einfacher Zugang zum Garosamin selbst, da die Synthesen von *Meyer zu Reckendorf* und *Bischof*⁹⁾ sowie *Wright* und *Luce*¹²⁾ zwar elegant, aber außerordentlich vielstufig sind.

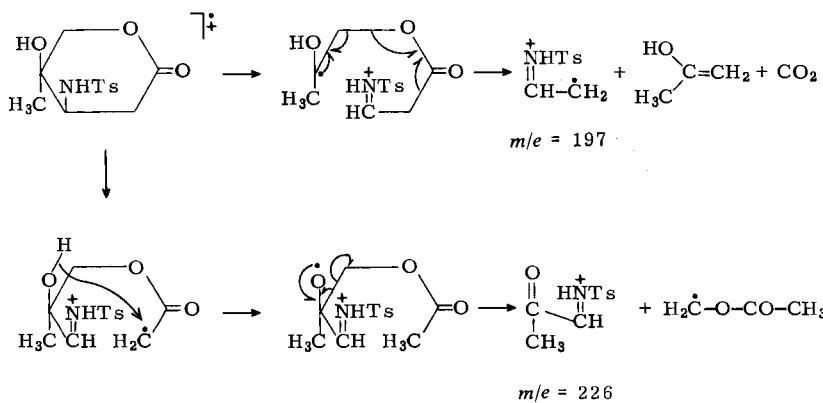
Syntheseversuche mit 4-Methyl-3-penten-5-olid (**1**)

Sterische Gründe lassen erwarten, daß ein Alkylrest in Vinylstellung (Methylgruppe an C-4 von **1**) trotz seines positiven Induktionseffektes zu einer Regioorientierung führt

[C(3) – N, C(4) – O], wie sie im Garosamin vorliegt, wobei die Oxyaminierung von **1** sofort mit der gesuchten Verzweigung an C-4 verbunden ist.



Das durch Carbonylierung von Isoprenepoxid in Gegenwart von (1,5-Cyclooctadien-RhCl₂)₂ leicht zugängliche δ -Lacton **1**¹³⁾ reagiert mit Chloramin-T/[OsO₄] in *tert*-Butylalkohol unter Zusatz von Silbernitrat bei 40 °C zum δ -Lacton **2** der 2,3-Didesoxy-4-C-methyl-3-tosylamino-DL-*erythro*-pentonsäure, das nach Chromatographie mit 50% Ausbeute kristallin erhalten wird. Die Regioorientierung bei der Additionsreaktion ergibt sich aus dem Massenspektrum: Die Bildung der Schlüsselfragmente mit *m/e* = 197 (38%) und 226 (17%, bez. auf *m/e* = 91 (100)) erklärt sich leicht durch α -Fragmentierungen, wobei durch weiteren Zerfall stabile Folgeprodukte entstehen.



Zwar war damit zu rechnen, daß die *N*-Methylierung von **2** als Folge von Lactonspaltungen auf Schwierigkeiten stoßen würde¹⁴⁾, aber die Ausbeuten an **3** waren mit verschiedenen Methylierungsmitteln sehr viel schlechter als erwartet (<10%). Diese Komplikation ließe sich zwar dadurch umgehen, daß man die *N*-Methylierung erst nach der Reduktion des Lactons zum Lactol (und evtl. nach dessen Glycosidierung) durchführt, aber auf jeden Fall muß zur Synthese des Garosamins selbst die α -Hydroxylierung auf der Lactonstufe erfolgen, da nur hier mit genügender Aktivierung an C-2 zu rechnen ist.

Für die Einführung von OH (oder OAc) in Nachbarstellung zu einer Carbonylgruppe gibt es zahlreiche Methoden, die entweder über eine direkte Substitution¹⁵⁾ oder über vorgeschaltete Enolisierungen verlaufen¹⁶⁾. Keines dieser Verfahren ließ sich erfolgreich auf das Lacton **1** übertragen. Von beschränktem Wert ist allenfalls die von *Vedejs*¹⁷⁾ beschriebene Hydroxylierung von Enolaten mit einem Molybdänpentoxid-Pyridin-Hexamethylphosphorsäuretriamid-Komplex, die bei einigen Butyrolactonen mit guten Ausbeuten zu den α -Hydroxy-Derivaten führt.

Wenn man das Lacton **1** bei -70°C mit Lithiumdiisopropylamid enolisiert, mit „MoOPH“ hydroxyliert und nach der Aufarbeitung sofort acetyliert und oxyaminiert, dann erhält man neben **2** das 2-*O*-Acetyl-3-desoxy-4-*C*-methyl-3-tosylamino-pentono- δ -lacton (**5**), das auf Grund früherer Erfahrungen^{3,4)} DL-*arabino*-Konfiguration besitzen sollte. Die Konstitution von **5** ergibt sich wieder aus dem Massenspektrum: das Fragment mit $m/e = 213$ (74%, bez. auf $m/e = 91$ (100)) entspricht dem Ion mit $m/e = 197$ aus **2** und resultiert durch Abspaltung von Keten aus $m/e = 255$ ($\text{Ts}^{\ddagger}\text{NH}=\text{CH}-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{OCOCH}_3$). Die Regioorientierung bei der Oxyaminierung des 2-Acetoxy-Derivates **4** entspricht also unseren früheren Beobachtungen bei der Reaktion von acetylierten 2,3-Didesoxy-hex-2-enopyranosiden, bei der bevorzugt die zum acetoxylierten C-Atom vicinale Position aminiert wurde. Man kann annehmen, daß diese elektronisch gelenkte Orientierung im vorliegenden Fall durch die Methylgruppe an C-4 sterisch unterstützt wird. – Das Verfahren von *Vedejs*¹⁷⁾ ist jedoch wegen der Darstellung des Oxydans und wegen der geringen Ausbeuten viel zu wenig rationell, um auf einfacherem Wege zum Garosamin zu kommen, obwohl nur das gesuchte Isomere mit der richtigen relativen Konfiguration erhalten wird.

Für eine Synthese des 2-Desoxy-garosamins dürfte die Oxyaminierung von **1** aber gut geeignet sein, zumal die Reduktion verschiedenster Onsäure-lactone mit Diisobutylaluminiumhydrid problemlos ist¹⁸⁾.

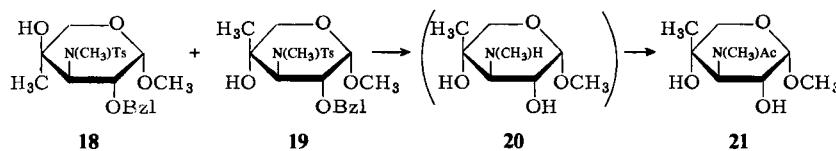
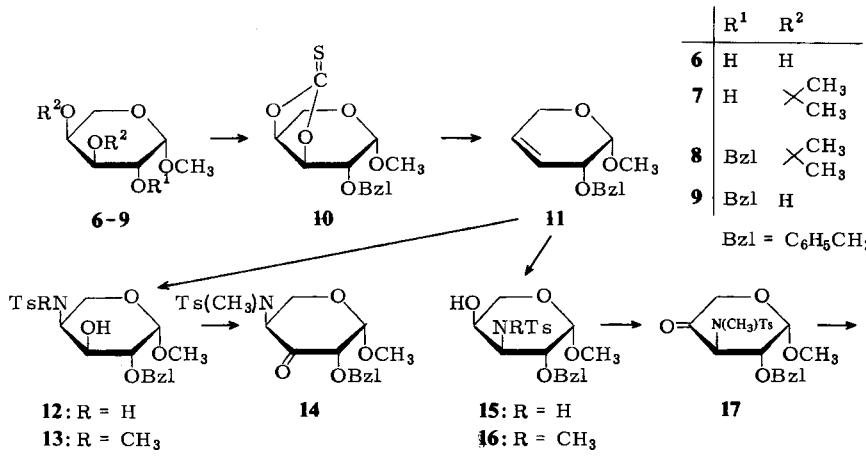
Synthese des Methyl-*N*-acetyl-4-*epi*- α -garosaminids (**21**)

Die Oxyaminierung eines α -anomeren Pent-3-enopyranosids mit einem Alkoxyrest am *D-glycero*-konfigurierten C-2 interessierte uns im Hinblick auf die Zielverbindung auch bezüglich der Regiosomerie bei der Reaktion mit Chloramin-T/[OsO₄]. Ein gut zugängliches Edukt ist Methyl-2-*O*-benzyl-3,4-didesoxy- α -*D-glycero*-pent-3-enopyranosid (**11**): Methyl- β -L-arabinosid (**6**)^{19a)} liefert über sein 3,4-*O*-Isopropyliden-Derivat **7**^{19b,20)} nach Benzylierung zu **8**²¹⁾ und Abspaltung der Isopropyliden-Gruppe mit verd. Essigsäure bei 100°C Methyl-2-*O*-benzyl- β -L-arabinosid (**9**), das entweder mit *n*-Butyllithium/Schwerelkohlenstoff/Methyljodid (68%) oder besser mit Bis(1-imidazolyl)thion²²⁾ zum kristallinen 3,4-Thionocarbonat **10** reagiert (77%). *Corey-Winter*-Olefinierung mit Trimethylphosphit ergibt das Pent-3-enopyranosid **11** (95%).

Die Oxyaminierung von **11** mit Chloramin-T/[OsO₄] (Silbernitrat-Variante²⁾) führt bei 40°C zu einem 2:1-Gemisch des 4-Desoxy-4-tosylamino- (**12**) und 3-Desoxy-3-tosylamino-glycosids **15** (zusammen 77%), das sich durch Chromatographie mit Ether leicht trennen läßt. Die *N*-Methylierung von **12** und **15** mit Diazomethan unter Metallkatalyse²³⁾ ist im Gegensatz zum Verhalten von **2** problemlos (**12** \rightarrow **13**: 68, **15** \rightarrow **16**: 65%). Die 4-Desoxy-4-tosylamino-Verbindung **12** reagiert dabei wesentlich schneller als **15**, und **13** kristallisiert z. T. direkt aus der Reaktionslösung aus.

Nach Oxidation der Amino-glycoside **13** und **16** mit Rutheniumdioxid/Periodat²⁴⁾ zu den Osulosiden **14** (80%) bzw. **17** (89%) findet man im ¹H-NMR-Spektrum von **14** für 1- und 2-H je ein Dublett bei $\delta = 4.79$ und 4.91 ($^3J_{1,2} = 5$ Hz), während im Pentos-4-ulosid **17** 2-H zu einem Doppelddublett bei $\delta = 3.81$ mit $^3J_{1,2} = 3$ und $^3J_{2,3} =$

11 Hz führt (1-H: Dublett bei $\delta = 4.87$). Hieraus folgt sofort, daß es sich bei dem Hauptprodukt aus der Oxyaminierungs-Reaktion um Methyl-2-*O*-benzyl-4-desoxy-4-tosylamino- β -L-arabinosid (12) und bei 15 um das 3-Desoxy-3-tosylamino-Isomere handelt. Aus der großen Kopplungskonstanten $^3J_{2,3}$ im Spektrum von 17 ergibt sich außerdem, daß 2-OBzL und 3-N(CH₃)Ts *trans*-orientiert sind. Da gesichert ist, daß die Oxyaminierung unter *cis*-Addition verläuft, müssen sowohl 12 als auch 15 **L-arabinose**-Konfiguration besitzen.



Zur Einführung der C-Methyl-Verzweigung an C-4 des Pentos-4-ulosids 17 bieten sich metallorganische Reagenzien an. Die Addition von Alkylmagnesiumhalogeniden oder Organolithium-Verbindungen an Osulose-Derivate kann sterisch komplementär^{25,26)}, mit gleicher^{27,28)} oder, wie im Fall der Garosamin-Synthese aus 3-Desoxy-1,2-O-isopropyliden-3-(*N*-methyl-benzoyl-amino)- β -L-*threo*-pentopyranos-4-ulose, ohne signifikante Stereoselektivität verlaufen⁹⁾.

Das Produktspektrum bei der Grignard-Reaktion von 17 mit Methylmagnesium-iodid ist stark temperaturabhängig. Bei 0°C verläuft die Reaktion aber fast ohne Nebenprodukte unter Bildung eines kristallinen Additionsproduktes, bei dem es sich wahrscheinlich um das *xylo*-Epimere 19 handelt (s. später). Demnach ist die Unterseite von 17 gegenüber dem Angriff des Grignard-Reagens stärker abgeschirmt als die Oberseite²⁹⁾. Aus 19 lassen sich durch Reaktion mit Natrium in flüss. Ammoniak die *N*-Tosylgruppe und der Benzylrest an 2-O in einem Schritt abspalten, wobei Methyl-4-epi- α -garosaminid (20) zur besseren Charakterisierung (Vergleich mit dem bekannten Methyl-*N*-acetyl- β -garosaminid¹¹⁾) ohne Isolierung mit Acetanhydrid/Triethylamin in Methanol am Stickstoff acetyliert und als kristallines *N*-Acetyl-Derivat 21 isoliert wurde (19 \rightarrow 21: 83%).

Da Konstitution und Molmasse von **21** ($m/e = 233$, M^+) gesichert sind, wurde Gentamycin-sulfat (Refobacin®, Merck) mit Methanol/Salzsäure gespalten⁹⁾. Die Methyl-garosaminide wurden chromatographisch abgetrennt und das β -Anomere nach *N*-Acetylierung aus Ethanol/Ether/Petrolether zur Kristallisation gebracht. **21** und das *N*-Acetyl-Derivat des nativen β -Glycosids zeigen unterschiedliches chromatographisches Verhalten und besitzen unterschiedliche Schmelzpunkte und Drehwerte. Sie zeigen aber fast gleiche massenspektrometrische Fragmentierungen mit einem charakteristischen H-Zerfall³⁰⁾, der einen zusätzlichen Hinweis auf die Konstitution liefert. Damit dürfte gesichert sein, daß es sich bei **21** um Methyl-3-desoxy-4-C-methyl-3-(*N*-methylacetylamino)- α -D-xylopyranosid (Methyl-*N*-acetyl-4-epi- α -garosaminid) handelt.

Der Fa. *E. Merck*, Darmstadt, danken wir für die Überlassung von Gentamycin-sulfat. Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und dem *Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* sei für finanzielle Unterstützung gedankt.

Experimenteller Teil

Spektren: IR-Spektrometer 177 (Perkin-Elmer). Kernresonanzspektrometer HA 100 (Varian), TMS als innerer Standard. Massenspektrometer SM-1-B und CH-7 (Varian-MAT), Elektronenstoß: 70 eV. – Drehwerte: Polarimeter 241 (Perkin-Elmer), 10-cm-Küvetten. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop. – Chromatographie: analytisch: Polygram Sil G/UV₂₅₄-Fertigfolien (Macherey-Nagel), Entwicklung mit konz. Schwefelsäure; präparativ: Kieselgel 60 < 0.063 (Macherey-Nagel).

2,3-Didesoxy-4-C-methyl-3-tosylamino-DL-erythro-pentonsäure- δ -lacton (DL-2): 2.24 g 4-Methyl-3-penten-5-olid (1)²³⁾ werden in 200 ml *tert*-Butylalkohol mit 7.1 g Chloramin-T- \cdot 3H₂O und 4.3 g Silbernitrat versetzt. Nach Zugabe von 2.5 ml 0.08 M Osmiumtetroxid in n-Hexan wird ca. 14 h bei 40°C gerührt. Anschließend werden 80 ml 2.5 proz. währ. Natriumhydrogensulfit zugefügt. Nach 30 min bei 40°C wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 400 ml Methylchlorid aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert nach Chromatographie mit Toluol/2-Propanol (6:1). Ausb. 3.0 g (50%), Schmp. 152°C.

IR (KBr): 3410(OH), 3180(NH) und 1750 cm⁻¹ (δ -Lacton-CO). – MS: $m/e = 299$ (0.6%, M^+), 226 (27, CH₃COCH = NHTs⁺), 197 (38, CH₂CH = NHTs⁺), 155 (76, Tosyl), 91 (100, Tropylium-Ion).

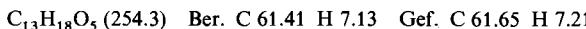
C₁₃H₁₇NO₅S (299.3) Ber. C 52.16 H 5.73 N 4.68 Gef. C 52.05 H 5.68 N 4.74

Methyl-2-O-benzyl- β -L-arabinosid (9): 30 g Methyl-3,4-*O*-isopropyliden- β -L-arabinosid (7)^{29b)}, 50 g gepulvertes Kaliumhydroxid und 175 ml frisch destilliertes Benzylchlorid werden in 120 ml Toluol 2 h auf 100°C erwärmt. Überstand und Chloroformextrakt des Rückstands werden vereinigt und mit 300 ml Chloroform versetzt. Die Lösung wird mit Wasser neutral gewaschen. Der Rückstand der organischen Phase wird zur Entfernung restlichen Benzylchlorids mehrfach i. Vak. mit Wasser eingedampft und getrocknet. Ausb. quantitativ. Für analytische Zwecke wird ein Teil des Methyl-2-*O*-benzyl-3,4-*O*-isopropyliden- β -L-arabinosids (8) durch Kugelrohrdestillation bei 150°C/0.01 Torr gereinigt. Sirup, $[\alpha]_D^{23} = +123.8^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl₃).

C₁₆H₂₂O₅ (294.4) Ber. C 65.29 H 7.53 Gef. C 65.58 H 7.62

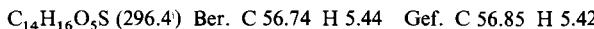
8 (Rohprodukt) wird in 600 ml Eisessig/Wasser (1:5) 45 min auf 100°C erwärmt. Die Lösung wird mit NaOH abgestumpft und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase

wird getrocknet und eingedampft. Kristalle beim Verreiben des Rückstands mit Ether. Aus dem Filtrat wird weiteres **9** durch Zugabe von Petrolether erhalten. Es wird aus Essigester/Petrolether umkristallisiert. Ausb. 28.0 g (75%, bez. auf **7**), Schmp. 67°C, $[\alpha]_D^{22} = +147.4^\circ$ ($c = 0.6$ in CHCl_3).



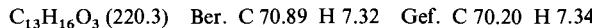
Methyl-2-O-benzyl- β -L-arabinosid-3,4-thionocarbonat (**10**): 15.3 g **9** und 12.1 g Bis(1-imidazolyl)-thion werden unter Stickstoff in 360 ml absol. Tetrahydrofuran 4 h erhitzt (Rückfluß). Die Lösung wird auf 100–150 ml eingeengt und in Eiswasser gegossen. Der gelbe Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 13.7 g (77%), Schmp. 121°C, $[\alpha]_D^{23} = +95.0^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): s $\delta = 3.40$ (OCH_3), dd 3.69 (2-H), m 3.74–4.14 (5-, 5'-H), m 4.58–5.10 (1-, 3-, 4-H, CH_2Ar), s 7.38 (Ar); $^3J_{1,2} = 3.0$, $^2J_{5,5'} = 15$ Hz. — MS: $m/e = 296$ (6%, M^+), 205 (2, $\text{M}^+ - \text{BzI}$), 145 (2, 205 – COS), 91 (100, Tropylium-Ion).



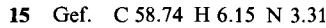
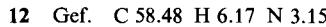
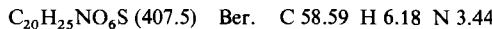
Methyl-2-O-benzyl-3,4-didesoxy- α -D-glycero-pent-3-enopyranosid (**11**): 13.0 g **10** werden unter Stickstoff in 200 ml Trimethylphosphit 4 h erhitzt (Rückfluß). Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Farblose Flüssigkeit (auch unter Kühlung nur begrenzt haltbar). Ausb. 9.2 g (95%), Sdp. 122°C/0.01 Torr, $[\alpha]_D^{23} = +59.9^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): s $\delta = 3.44$ (OCH_3), m 3.8–4.3 (2-, 5-, 5'-H), s 4.61 (CH_2Ar), d 4.72 (1-H), s 5.72 (3-, 4-H), m 7.3 (Ar); $^3J_{1,2} = 3.0$ Hz.



Methyl-2-O-benzyl-4-desoxy-4-tosylamino- (**12**) und *Methyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3-tosylamino- β -L-arabinosid* (**15**): 8.8 g **11** werden in 350 ml *tert*-Butylalkohol mit 14.1 g Chloramin-T · $3\text{H}_2\text{O}$, 8.6 g Silbernitrat und 5.1 ml 0.08 M Osmiumtetroxid in n-Hexan 6 h bei 40°C gerührt. Anschließend werden nochmals 10% der Reagenzien zugefügt. Nach ca. 14 h bei 40°C wird mit 160 ml 2.5 proz. Natriumhydrogensulfit-Lösung versetzt. Nach 30 min bei 40°C wird filtriert, eingedampft, in 1000 ml Ether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet, erneut eingedampft und mit wenig Toluol versetzt. Hierbei kristallisiert die Hauptmenge Tosylamid aus. Die im Filtrat enthaltenen Isomeren **12** und **15** werden durch Chromatographie mit Ether getrennt.

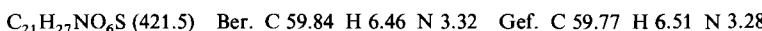
Das erste Produkt (**12**) ist amorph. Ausb. 8.6 g (53%), $[\alpha]_D^{23} = +88.8^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). — IR (KBr): 3470 (OH) und 3260 cm^{-1} (NH). — MS: $m/e = 407$ (0.8%, M^+ , bez. auf $m/e = 91$ (100)).



Der Rückstand aus den Fraktionen, die **15** enthalten, kristallisiert aus Ether/Petrolether. Ausb. 3.9 g (24%), Schmp. 118°C, $[\alpha]_D^{23} = +91.0^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). — IR (KBr): 3500 (OH) und 3270 cm^{-1} (NH). — MS: $m/e = 407$ (1.6%, M^+ , bez. auf $m/e = 91$ (100)).

Methyl-2-O-benzyl-4-desoxy-4-(N-methyltosylamino)- β -L-arabinosid (**13**): Zu 3.5 g **12** in 10 ml Methanol, in die ein Metallspatel eintaucht, wird anteilweise etherisches Diazomethan gegeben, bis die Gelbfärbung bestehen bleibt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 5 ml Methanol aufgenommen und erneut methyliert. Nach kurzer Zeit beginnt die Kristallisation von **13**. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Dioxan umkristallisiert. Ausb. 2.46 g (68%), Schmp. 203°C, $[\alpha]_D^{24} = +14.5^\circ$ ($c = 0.5$ in Aceton).

IR (KBr): 3425 cm^{-1} (OH). — MS: $m/e = 421$ (0.5%, M^+ , bez. auf $m/e = 91$ (100)).



Methyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3-(N-methyltosylamino)- β -L-arabinosid (**16**): 3.5 g **15** werden wie vorstehend methyliert. Die Methylierung wird mehrfach wiederholt. Nach dem Eindampfen der

Lösung wird aus wenig Ethanol umkristallisiert. Ausb. 2.43 g (65%), Schmp. 161 °C, $[\alpha]_D^{23} = +93.9^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (KBr): 3490 cm^{-1} (OH). – MS: $m/e = 421$ (0.8%, M^+ , bez. auf $m/e = 91$ (100)).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$ (421.5) Ber. C 59.84 H 6.46 N 3.32 Gef. C 59.70 H 6.45 N 3.25

Methyl-2-O-benzyl-4-desoxy-4-(N-methyltosylamino)- β -L-threo-pentopyranos-3-ulosid (14): 2.4 g **13**, 280 mg Kaliumcarbonat, 2.46 g Kaliumperiodat und 50 mg Rutheniumdioxid werden in 80 ml Methylenchlorid/Wasser (1:1) ca. 14 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Anschließend werden 500 ml Chloroform und 300 ml Wasser zugegeben. Die währ. Phase wird zweimal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Nach Zugabe von 10 ml 2-Propanol zur Zerstörung von restlichem Rutheniumtetroxid wird getrocknet. Nach Filtrieren kristallisiert **14** beim Kühlen der eingeengten Lösung aus. Ausb. 1.90 g (80%), Schmp. 162 °C, $[\alpha]_D^{23} = -57.8^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (KBr): 1742 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): s $\delta = 2.47$ (Tosyl- CH_3), s 2.83 (NCH_3), s 3.41 (OCH_3), t 3.48 (4-H), ddd 3.91 (5-, 5'-H), dd 4.75 (CH_2Ar), 2d 4.79, 4.91 (1-, 2-H); $^3J_{1,2} = 5$, $^3J_{4,5} = 3$ Hz. – MS: $m/e = 419$ (0.3%, M^+ , bez. auf $m/e = 91$ (100)).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$ (419.5) Ber. C 60.13 H 6.00 N 3.34

14 Gef. C 60.06 H 6.00 N 3.11

17 Gef. C 59.88 H 6.08 N 3.19

Methyl-2-O-benzyl-3-desoxy-3-(N-methyltosylamino)- β -L-threo-pentopyranos-4-ulosid (17): 2.4 g **16** werden oxidiert, wie vorstehend beschrieben. Nach 6 h wird die Oxidation mit je 20% der Reagenzien wiederholt. Nach 14 h und nach Zugabe von 200 ml Chloroform/Wasser (1:1) wird wie bei **14** aufgearbeitet. Kristalle aus Ether/Petrolether, Ausb. 2.13 g (89%), Schmp. 113 °C, $[\alpha]_D^{23} = +39.1^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (KBr): 1738 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): s $\delta = 2.39$ (Tosyl- CH_3), s 2.61 (NCH_3), s 3.51 (OCH_3), dd 3.81 (2-H), dd 4.01 (5-, 5'-H), s 4.58 (CH_2Ar), d 4.87 (1-H), d 5.02 (3-H); $^3J_{1,2} = 3.0$, $^3J_{2,3} = 11$ Hz. – MS: $m/e = 419$ (1%, M^+ , bez. auf $m/e = 91$ (100)).

Methyl-2-O-benzyl-3-desoxy-4-C-methyl-3-(N-methyltosylamino)- α -D-xylopyranosid (19): Zu 500 mg Magnesiumspänen in 50 ml Ether werden unter Rühren 4.4 g Methyliodid getropft. Anschließend wird 30 min zum Sieden erhitzt, mit absolut. Ether auf 400 ml verdünnt, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 2.0 g **17** in 100 ml Ether versetzt. Nach 10 min bei 0 °C werden 400 ml eiskalte gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben. Die etherische Phase wird getrocknet und i. Vak. eingedampft. Kristalle aus Ether/Petrolether, Ausb. 1.24 g (60%), Schmp. 152–154 °C, $[\alpha]_D^{24} = +89.5^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (KBr): 3450 cm^{-1} (OH). – MS: $m/e = 435$ (0.3%, M^+ , bez. auf $m/e = 155$, Tosyl).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}$ (435.6) Ber. C 60.66 H 6.71 N 3.23 Gef. C 60.51 H 6.71 N 3.41

Methyl-3-desoxy-4-C-methyl-3-(N-methylacetylamino)- α -D-xylopyranosid (Methyl-N-acetyl-4-epi- α -garosaminid) (21): 1.1 g **19** werden in 50 ml flüss. Ammoniak mit Natrium versetzt, bis die Blaufärbung ca. 15 min bestehen bleibt. Nach Zugabe von 900 mg trockenem Ammoniumchlorid wird das Ammoniak verdampft, der Rückstand in 30 ml absolut. Methanol aufgenommen, die Lösung filtriert und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden 3.6 ml Triethylamin/Acetanhydrid (1:5) zugegeben. Nach ca. 14 h bei Raumtemp. wird eingedampft und chromatographisch mit Essigester/Ethanol (3:1) gereinigt. Kristalle aus Ethanol/Ether/Petrolether, Ausb. 0.49 g (83%), Schmp. 155–160 °C, $[\alpha]_D^{24} = +161^\circ$ ($c = 0.5$ in Wasser).

IR (KBr): 3160 (OH) und 1605 cm^{-1} (Amid-CO). – MS (Gerät: SM-1-B): $m/e = 234$ (14%, $\text{M}^+ + 1$), 233 (8, M^+), 215 (82, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 202 (41, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 184 (39, 215 – OCH_3), 158 (62, $\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{Keten})$), 156 (33, $\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{HCHO} + \text{CH}_3\text{OH})$), 142 (100, 184 – Keten), 129 (45, $\text{H}_3\text{C}(\text{OH})\text{CH} = \text{CHN}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3^+ = \text{H}_1^3$), 115 (47, $\text{H}_3\text{CCO}(\text{CH}_3)$ –

$\text{NCH}=\text{CHOH}^+ = \text{H}_2^2$, 87 (75, H_1^3 – Keten), 86 (79, H_1^3 – COCH_3), 74 (82, $\text{HOCH}=\text{CHOCH}_3^+$ = H_1^1), 73 (84, H_1^2 – Keten od. $\text{HN}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3^+$), 58 (78, $\text{H}_3\text{C}(\text{OH})\text{C}=\text{CH}_2^+ = \text{K}_1$ oder HNCOCH_3^+).

21 ist nicht identisch mit Methyl-*N*-acetyl- β -garosaminid, das durch Methanolysen von 2 g Gentamycin-sulfat erhalten wurde [6 h Erhitzen unter Rückfluß in 150 ml gesätt. methanol. HCl, Chromatographie mit Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak (2:1:1; untere Phase)¹⁶⁾ und *N*-Acetylierung wie vorstehend beschrieben]. Schmp. 180–190°C, $[\alpha]_D^{25} = +203^\circ$ ($c = 0.5$ in Wasser) (Lit. ¹¹⁾, Schmp. 190–196°C, Erweichung 180–187°C, $[\alpha]_D^{26} = +217^\circ$, $c = 0.3$ in Wasser).

MS (Gerät: CH-7): $m/e = 234$ (12%), 233 (8), 215 (19), 202 (11), 184 (7), 158 (16), 156 (20), 142 (82), 129 (9), 115 (12), 87 (44), 86 (49), 74 (84), 73 (100), 58 (17).

Literatur

17. Mitteil.: *I. Dyong* und *R. Wiemann*, Angew. Chem. **90**, 728 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 682 (1978).
- 2) *K. B. Sharpless*, *A. O. Chong* und *K. Oshima*, J. Org. Chem. **41**, 177 (1976).
- 3) *I. Dyong*, *Q. Lam-Chi*, *G. Schulte*, *B. Fraser-Reid* und *L. Primeau*, Angew. Chem. **89**, 565 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 553 (1977).
- 4) *I. Dyong*, *G. Schulte*, *Q. Lam-Chi* und *H. Friege*, Carbohydr. Res. **68**, 257 (1979).
- 5) *K. B. Sharpless*, *A. Y. Teranishi* und *J.-E. Bäckvall*, J. Am. Chem. Soc. **99**, 3120 (1977).
- 6) *K. Heyns* und *J. Feldmann*, Tetrahedron Lett. **1977**, 2789.
- 7) *M. J. Weinstein*, *G. M. Luedemann*, *E. M. Oden*, *G. H. Wageman*, *J. P. Rosselet*, *J. A. Marquez*, *C. T. Coniglio*, *W. Charney*, *H. L. Herzog* und *J. Black*, J. Med. Chem. **6**, 463 (1963).
- 8) *D. J. Cooper*, Pure Appl. Chem. **28**, 455 (1971), dort weitere Lit.
- 9) *W. Meyer zu Reckendorf* und *E. Bischof*, Chem. Ber. **105**, 2546 (1972).
- 10) *C. Simon* und *W. Stille*, Antibiotika-Therapie, 2. Aufl., S. 327, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1973.
- 11) *D. A. Cox*, *K. Richardson* und *B. C. Ross* in *P. Sammes*, Topics in Antibiotic Chemistry, Vol. I, S. 53ff., Ellis Horwood, Ltd., Chichester 1977.
- 12) *J. J. Wright* und *C. L. Luce*, J. Org. Chem. **43**, 1968 (1978).
- 13) *R. Aumann* und *H. Ring*, Angew. Chem. **89**, 47 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 50 (1977).
- 14) *J. R. Billeter* und *K. Miescher*, Helv. Chim. Acta **31**, 1302 (1948).
- 15) *M. Rosenblum*, J. Am. Chem. Soc. **79**, 3179 (1957).
- 16a) *S. Danishefsky*, *T. Kitahara*, *R. McKee* und *P. F. Schuda*, J. Am. Chem. Soc. **98**, 6715 (1976).
- 16b) *G. M. Rubottom*, *M. A. Vazquez* und *D. R. Pelegrina*, Tetrahedron Lett. **1974**, 4319.
- 16c) *G. M. Rubottom* und *R. Marrero*, J. Org. Chem. **40**, 3783 (1975).
- 16d) *G. M. Rubottom*, *J. M. Gruber* und *F. Kincaid*, Synth. Commun. **6**, 59 (1976).
- 16e) *S. J. Selikson* und *D. S. Watt*, J. Org. Chem. **40**, 267 (1975).
- 17) *E. Vedejs*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 5944 (1974).
- 18) *I. Dyong* und *W. Hohenbrink*, Chem. Ber. **110**, 3655 (1977), dort weitere Lit.
- 19) 19a) *M. A. Oldham* und *J. Honeyman*, J. Chem. Soc. **1946**, 986.
- 19b) *J. Honeyman*, ebenda **1946**, 990.
- 20) Die Umsetzung mit Aceton/Kupfersulfat/Schwefelsäure verläuft auch beim Methyl-glycosid, wie für das Benzyl-glycosid beschrieben²¹⁾, mit sehr viel besseren Ausbeuten (bis 88%) als bei der Katalyse mit Phosphorpentoxid^{19b)}.
- 21) *F. Wold*, J. Org. Chem. **26**, 197 (1961).
- 22) *H. Staab* und *G. Walther*, Liebigs Ann. Chem. **657**, 98 (1962).
- 23) *F. Micheel* und *E. Michaelis*, Chem. Ber. **91**, 188 (1958).
- 24) *B. T. Lawton*, *W. A. Szarek* und *J. K. N. Jones*, Carbohydr. Res. **10**, 456 (1969).

- ²⁵⁾ *J. S. Burton, W. G. Overend und N. R. Williams*, J. Chem. Soc. **1965**, 3433.
²⁶⁾ *A. A. J. Feast, W. G. Overend und N. R. Williams*, J. Chem. Soc. **1966**, 303.
²⁷⁾ *B. Flaherty, W. G. Overend und N. R. Williams*, J. Chem. Soc. **1966**, 398.
²⁸⁾ *R. D. Rees, K. James, A. R. Tatchell und R. H. Williams*, J. Chem. Soc. C **1968**, 2716.
²⁹⁾ **17** reagiert mit Methylolithium bei 0°C im Verhältnis von etwa 1:1 zu den beiden 4-Epimeren **18** und **19**, die sehr verwandte Massenspektren liefern. Diese Reaktion könnte trotz fehlender Stereoselektivität einen präparativ brauchbaren Zugang zum Garosamin mit *arabino*-Konfiguration liefern, sofern es gelingt, die Regioorientierung bei der Oxyaminierung eines Pent-3-enopyranosids vom Typ **11** umzukehren. – Über diese Umkehrung wird in einer späteren Mitteil. berichtet.
³⁰⁾ Nomenklatur: *N. K. Kochetkov und O. S. Chizhov*, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **21**, 39 (1966).

[315/78]