

Bausteine von Oligosacchariden, XVII¹⁾

Synthese von Trehalosamin, Mannotrehalosamin und verwandten $\alpha,\alpha(1 \rightarrow 1)$ -verknüpften Disacchariden

Hans Paulsen * und Bernd Sumfleth

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 11. Januar 1979

6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosylchlorid (**1**) reagiert mit 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose (**2**) bei Gegenwart von AgClO₄ und *sym*-Collidin in guter Stereoselektivität zum $\alpha,\alpha(1 \rightarrow 1)$ -verknüpften Disaccharid **3**. Entblockierung von **3** mit Natrium in flüssigem Ammoniak liefert Trehalosamin **5**. Entsprechend führt die Umsetzung von **1** mit dem *manno*-Derivat **6** zu **8**, aus dem das Mannotrehalosamin **9** freigesetzt werden kann. Eine Reihe weiterer $\alpha,\alpha(1 \rightarrow 1)$ -verknüpfter Disaccharide vom Trehalosamin-Typ, die zusätzliche Azido-Gruppen enthalten, wurden synthetisiert. Auch $\alpha,\alpha(1 \rightarrow 1)$ -verknüpfte Disaccharide **21** und **23** mit 2-Azido-2-desoxy- α -D-galactopyranose-Einheiten ließen sich darstellen.

Building Units for Oligosaccharides, XVII¹⁾

Synthesis of Trehalosamine, Mannotrehalosamine, and Related $\alpha,\alpha(1 \rightarrow 1)$ -Linked Disaccharides

6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl chloride (**1**) reacts with 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose (**2**) in the presence of silver perchlorate and *sym*-collidine with good stereoselectivity to give the $\alpha,\alpha(1 \rightarrow 1)$ -linked disaccharide **3**. Deblocking of **3** by sodium in liquid ammonia affords α,α -trehalosamine **5**. Correspondingly, the reaction of **1** with the *manno*-derivative **6** affords **8**, which can be converted into α,α -mannotrehalosamine **9**. Several other $\alpha,\alpha(1 \rightarrow 1)$ -linked disaccharides of the trehalosamine type containing additional azido groups have been synthesized. The $\alpha,\alpha(1 \rightarrow 1)$ -linked disaccharides **21** and **23** containing 2-azido-2-deoxy- α -D-galactopyranose could be prepared, too.

Mit dem von uns entwickelten „Azid-Verfahren“ steht eine leistungsfähige Methode zur Verfügung, um selektiv mit guter Ausbeute α -Glycoside von 2-Amino-Zuckern darzustellen^{2,3)}. Hierbei werden Zucker, die eine nicht nachbargruppenaktive 2-Azido-Gruppe enthalten, zum α -Glycosid umgesetzt und anschließend in das 2-Amino-zucker-Glycosid umgewandelt³⁾. Auch relativ unreaktive Hydroxylgruppen reagieren befriedigend, so daß entsprechende $\alpha(1 \rightarrow 3)$ - und $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -verknüpfte Aminozucker-Disaccharide dargestellt werden konnten. Wir haben jetzt geprüft, ob mit dem Verfahren auch selektiv eine $\alpha,\alpha(1 \rightarrow 1)$ -Verknüpfung der anomeren Zentren möglich ist. Nach den bisherigen Erfahrungen ist die anomere Hydroxyl-Gruppe bei einer Glycosid-Synthese recht wenig reaktionsfähig.

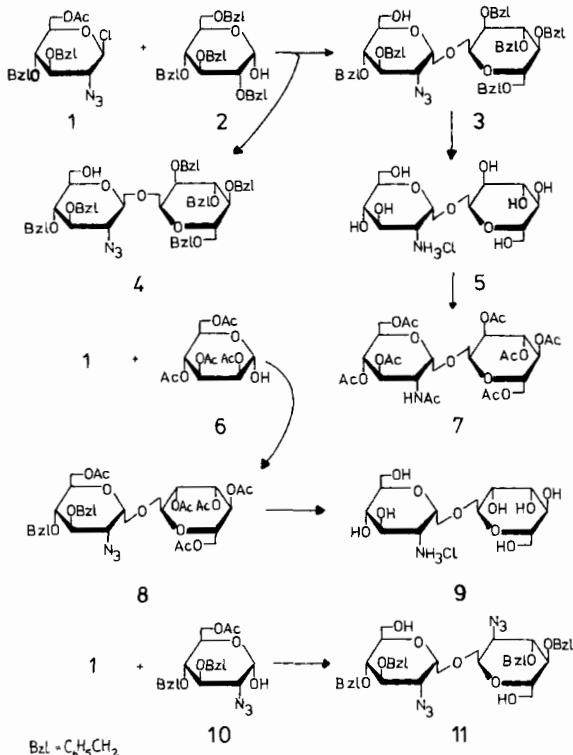
Ein interessantes zu synthetisierendes Molekül ist das Trehalosamin **5**, das von *Arcamone* und *Bizioli*⁴⁾ aus *Streptomyces virginiae* isoliert worden ist und antibiotische Wirkung aufweist, die vermutlich auf einer Trehalose-Inhibierung beruht. Später entdeckten *Yonehara* et al.⁵⁾, daß neben **5** in den Kulturen in kleinerer Menge auch das Mannotrehalosamin **9** produziert wird. *H. Umezawa* et al.⁶⁾ konnten in jüngerer Zeit aus einem anderen *Streptomyces*-Stamm ein weiteres Analogon des Trehalosamins isolieren, das aus 4-Amino-4-desoxy-D-glucose und D-Glucose besteht, das aber geringere antibiotische Wirksamkeit besitzt. Vom Trehalosamin selbst liegt eine Synthese von *S. Umezawa*⁷⁾ vor, die jedoch nicht stereoselektiv und mit unbefriedigender Ausbeute abläuft. Andere aminogruppen-haltige Derivate der Trehalose wurden durch Modifizierung des Trehalose-Moleküls gewonnen⁸⁾.

Als Ausgangs-Halogenid wurde 6-*O*-Acetyl-2-azido-3,4-di-*O*-benzyl-2-desoxy-β-D-glucopyranosylchlorid (**1**)³⁾ eingesetzt, das jeweils frisch durch Inversion mit Tetraethylammoniumchlorid aus dem entsprechenden α-Bromid³⁾ herzustellen war. Die Kupplungskomponente ist 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-α-D-glucopyranose (**2**)⁹⁾, die durch Hydrolyse des entsprechenden Methylglycosids leicht kristallin zu gewinnen ist. Als günstigste Standardbedingung erwies sich die Umsetzung von **2** mit 1.5 mol **1** bei Gegenwart von 1.5 Äquivalenten *sym*-Collidin, molaren Mengen Silberperchlorat sowie Drierite in Methylenechlorid bei Raumtemperatur. Unter diesen Bedingungen erhält man ein Disaccharid-Gemisch in 65proz. Ausbeute, das im Verhältnis 8:1 aus dem α,α(1→1)- und β,α(1→1)-verknüpften Disaccharid besteht. Nach Abspaltung der 6-*O*-Acetyl-Gruppe aus der 2-Azidozucker-Einheit ist das Produkt leicht chromatographisch zu reinigen, und man kann die α,α-Form **3** in 56proz. Ausbeute und die β,α-Form **4** in 7proz. Ausbeute isolieren.

Die Strukturfestlegung von **3** und **4** ist durch Analyse des 270-MHz-NMR-Spektrums möglich. Im 2-Azidozucker-Teil von **3** weist das anomere Proton bei δ = 5.18 eine kleine Kopplung $J_{1,2} = 3.6$ Hz auf, die einer äquatorial-axial-Kopplung entspricht, womit die α-Konfiguration hier festgelegt ist. Im Disaccharid **4** zeigt das entsprechende anomere Proton bei δ = 5.08 eine große Aufspaltung von $J_{1,2} = 7.0$ Hz (a,a-Kopplung). Im Glucose-Teil beider Verbindungen werden für das Signal der anomeren Protonen kleine Kopplungen von $J_{1',2'} = 4.2$ bzw. 3.5 Hz gefunden, was anzeigt, daß in diesem Saccharid-Glied bei der Synthese die α-Konfiguration erhalten geblieben ist. Mit dieser Zuordnung stimmt auch die größere positive optische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +38.1^\circ$ für **3** gegenüber +16° bei **4** überein.

Die Entblockierung von **3** macht einige Schwierigkeiten. Eine hydrogenolytische Spaltung unter gleichzeitiger Hydrierung der Azido-Gruppe ist mit Palladium/Kohle in salzsäurehaltigem Dioxan möglich. Die Glycosid-Bindung in **3** ist aber relativ labil, so daß sich unvermeidlich ein kleiner Teil an Spaltprodukten bildet und sich die Ausbeute an **5** vermindert. Am günstigsten ist eine Entblockierung mit Natrium in flüssigem Ammoniak¹⁰⁾. Hierbei werden die Benzylether-Bindungen gespalten und die Azido-Gruppe hydriert, so daß das Hydrochlorid **5** isoliert werden kann. Dieses stimmt in seinen Daten mit denen des natürlichen Trehalosamins überein. Durch Acetylierung erhält man das kristalline Octaacetat **7**, das ebenfalls die erwarteten analytischen Daten und ein entsprechendes NMR-Spektrum aufweist. Damit ist gezeigt, daß das „Azid-

Verfahren“ auch bestens zur Herstellung von $\alpha,\alpha(1\rightarrow1)$ -verknüpften, 2-Aminozucker enthaltenden Disacchariden geeignet ist.

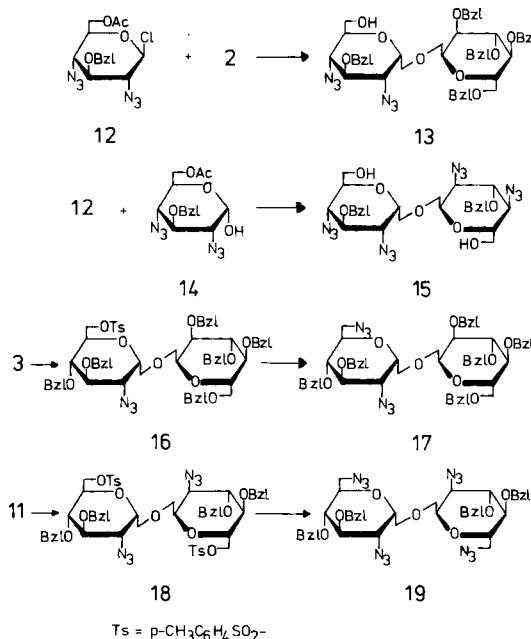


Die Darstellung des Mannotrehalosamins gelingt durch Umsetzung von **1** mit dem Tetraacetat **6**¹¹⁾, das durch kontrollierte selektive Hydrolyse aus 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- α -D-mannopyranose erhalten werden kann. Unter den gleichen Bedingungen der Disaccharid-Synthese erhält man jetzt nur das $\alpha,\alpha(1\rightarrow1)$ -verknüpfte Produkt **8** in 50proz. Ausbeute. Das 270-MHz-NMR-Spektrum bestätigt die Konstitution. Auch diese Verbindung lässt sich am günstigsten in flüssigem Ammoniak mit Natrium in einem Reaktionsschritt entblockieren. Hierbei wird das freie Mannotrehalosamin als Hydrochlorid **9** gewonnen. Die optische Drehung von **9** stimmt mit dem am Naturprodukt gemessenen Wert in befriedigender Weise überein.

Um die Leistungsfähigkeit und Anwendbarkeit des Verfahrens zu zeigen, haben wir noch eine Reihe von weiteren interessanten Disacchariden vom Typ des Trehalosamins dargestellt, die noch zusätzliche Azidogruppen enthalten, die in Aminogruppen überführbar sind. Ein $\alpha,\alpha(1\rightarrow1)$ -verknüpftes Produkt **11** aus zwei Einheiten von 2-Azido-glucose kann durch Umsetzung von **1** mit **10** dargestellt werden. Der Anteil an $\beta,\alpha(1\rightarrow1)$ -verknüpftem Produkt beträgt nur etwa 10% und kann gut chromatographisch abgetrennt werden. Die Komponente **10** kann durch Hydrolyse von **1** oder von der entsprechenden α -Brom-Verbindung dargestellt werden. Arbeitet man bei dem

„Azid-Verfahren“ nicht absolut wasserfrei, so wird bei allen anderen Reaktionen aus **1** durch partielle Hydrolyse auch **10** gebildet. Dieses kann auch in geringer Konzentration mit **1** zu dem Produkt **11** reagieren. Daher kommt es, daß man ganz allgemein bei Anwendung des „Azid-Verfahrens“, wenn man nicht sehr sorgfältig die Feuchtigkeit ausschließt, das Disaccharid **11** als Nebenprodukt beobachtet. Dies demonstriert sehr eindrucksvoll die hohe Reaktivität von **1**.

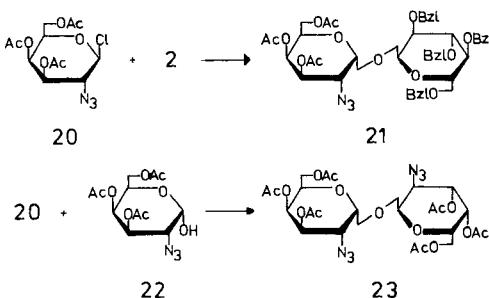
Ein Disaccharid vom Trehalosamin-Typ mit einer 2,4-Diazido-glucose-Einheit **13** kann durch Umsetzung des β -Halogenids **12**¹²⁾ mit **2** unter analogen Bedingungen erhalten werden. Die Reaktion von **12** mit **14** liefert ganz entsprechend das Disaccharid **15** aus zwei Einheiten 2,4-Diazido-2,4-didesoxy- α -D-glucopyranose. Die Gesamtausbeute beträgt 60 bzw. 50%. Das Anomerenverhältnis liegt bei 8:1. Nach Entacetylierung an C-6 und anschließender chromatographischer Reinigung sind **13** und **15** zu 40 bis 50% rein isolierbar.



Um Disaccharide vom Trehalosamin-Typ zu gewinnen, die an C-6 eine zusätzliche Azidogruppe enthalten, ist es empfehlenswert, von den Zwischenprodukten **3** und **11** auszugehen. Dieses ist günstiger, da das entsprechende 2,6-Diazido-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy- β -D-glucopyranosylchlorid¹²⁾ relativ schwierig zugänglich ist. Aus **3** läßt sich ein Monotosylat **16**, aus **11** ein Ditosylat **18** gewinnen. Mit beiden Verbindungen gelingt eine nucleophile Substitution der Tosylatgruppen mit Natriumazid zum unsymmetrischen Disaccharid **17** bzw. symmetrischen Disaccharid **19**.

Da uns jetzt auch die Derivate der 2-Azido-2-desoxy-D-galactose zur Verfügung standen¹³⁾, haben wir ferner das β -Chlorid **20**¹⁴⁾ mit **2** umgesetzt. Hierbei wurde das Di-

saccharid **21** isoliert, bei dem gegenüber dem Trehalose-Typ **3** die erste Einheit durch eine *galacto*-Einheit ersetzt ist. Die Herstellung einer $\alpha,\alpha(1 \rightarrow 1)$ -Verknüpfung ist somit auch auf die *galacto*-Reihe übertragbar. Dieses zeigt auch die letzte Reaktion von **20** mit **22**, die das symmetrische $\alpha,\alpha(1 \rightarrow 1)$ -verknüpfte Disaccharid **23** ergibt, das zwei Einheiten der 2-Azido-2-desoxy-D-galactopyranose enthält. Die Hydroxylkomponente **22** ist, wie bei den anderen Halogeniden, durch partielle Hydrolyse von **20** oder dem entsprechenden α -Bromid darstellbar. Bei allen synthetisierten Disacchariden vom Trehalose-Typ wurde die Verknüpfungsart und Struktur durch 270-MHz-NMR-Spektren abgesichert.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie möchten wir sehr für die großzügige Unterstützung der Untersuchungen danken.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch auf Kieselgel-Fertigfolien GF₂₅₄ (Merck) verfolgt. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck, 0.15–0.3 mesh). – Präparative Schichtchromatographie: Fertigplatten Merck 20 × 20 cm, Kieselgel PF₂₅₄, Schichtdicke 0.5 und 2 mm. – IR: Perkin-Elmer 137, KBr-Preßling und Film. – Optische Drehung: Perkin-Elmer Polarimeter 241 in 10-cm-Küvetten. – NMR: Varian T 60 und Bruker WH 270, TMS innerer Standard.

Alle Glycosidsynthesen wurden unter Stickstoff ausgeführt. Silbersalze und Tetraethylammoniumchlorid wurden i. Hochvak. getrocknet. Das handelsübliche Silberperchlorat wurde mit Benzol azeotrop entwässert, mit Pentan ausgefällt, unter Stickstoff filtriert und i. Hochvak. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Toluol, Methylenchlorid, Acetonitril, Ether und Pentan wurden zur Entwässerung über P₄O₁₀ unter Rückfluß erhitzt, destilliert und über Molekularsieb 4 Å (Merck) aufbewahrt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Disaccharid-Synthese: Die Lösung von 1 mmol Hydroxylkomponente in 10 ml absol. Methylenchlorid wird mit 0.2 ml (1.5 mmol) *sym*-Collidin und 1 g Drierite versetzt und 1 h unter Stickstoff in einem lichtgeschützten Kolben bei Raumtemp. gerührt. Anschließend werden im N₂-Gegenstrom 1.5 mmol Silberperchlorat und 1.5 mmol β-Chlorid in 1 ml CH₂Cl₂ zugegeben. Nach 2 h wird mit 20 ml CHCl₃ verdünnt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wird 10 min mit gesättigter Kochsalzlösung gerührt. Anschließend wird die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Disaccharid wird durch Säulenchromatographie isoliert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Anomerentrennung: Die Lösung von 1 mmol Disaccharidgemisch in 20 ml CH₂Cl₂ wird mit 2 ml N Natriummethylat-Lösung versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach Neutralisieren mit IR 120 H[⊕] wird eingedampft und durch Säulenchromatographie gereinigt.

6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-β-D-glucopyranosylchlorid (1): 490 mg (1 mmol) 6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-α-D-glucopyranosylbromid³⁾ in 50 ml Acetonitril werden mit 500 mg (3 mmol) Tetraethylammoniumchlorid versetzt. Die Reaktion wird polarimetrisch verfolgt. Bei Erreichen des Drehwertminimums, nach etwa 10 min, wird sofort in 250 ml Toluol gegossen, viermal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Ausb. 425 mg (95%) Sirup. Das Halogenid wird unmittelbar zur Disaccharidsynthese eingesetzt.

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranosyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-α-D- (3) und -β-D-glucopyranosid (4): 540 mg 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranose (2)⁹⁾ werden nach der allgemeinen Vorschrift mit 670 mg **1** zum Disaccharidgemisch umgesetzt, das nach Säulentrennung (Laufmittel Ether/Hexan 1:1) in einer Rohausbeute von 600 mg (65%) erhalten wird. Nach der allgemeinen Vorschrift werden nach Hydrolyse mit Natriummethylat die Anomeren getrennt (Laufmittel Toluol/Ethanol (19:1).

α,α-Form 3 (untere Fraktion): Ausb. 540 mg (56%), aus Ethanol Schmp. 104.5 °C. [α]_D²⁰ = +38.1° (c = 1 in CHCl₃). – IR: 2105 cm⁻¹ (N₃). – ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): 1-H δ = 5.18 d, 2-H 3.5 dd, 3-H 4.06 dd, 5-H 4.21 m, PhCH₂ 4.7 – 5.0 m, OH 1.5, Ph 7.3, 1'-H 4.9 d, 2'-H 3.6 dd; J_{1,2} = 3.6, J_{2,3} = 10.0, J_{3,4} = 8.8, J_{1',2'} = 4.2, J_{2',3'} = 8.8 Hz.

C ₅₄ H ₅₇ N ₃ O ₁₀	(908.1)	Ber. C 71.43 H 6.33 N 4.63
α,α	Gef. C 71.45 H 6.38 N 4.62	
β,α	Gef. C 71.32 H 6.31 N 4.62	

β,α-Form 4 (obere Fraktion): Ausb. 60 mg (7%), [α]_D²⁵ = +16° (c = 1 in CHCl₃). – IR: 2105 cm⁻¹ (N₃). – ¹H-NMR (C₆D₆, 270 MHz): 1-H δ = 5.08 d, 2-H 3.47 d, PhCH₂ 4.36 – 4.91 m, OH 1.53 s, Ph 7.3 m, 1'-H 5.06 d, 2'-H 3.52 dd; J_{1,2} = 7.0, J_{2,3} = 10.0, J_{1',2'} = 3.5, J_{2',3'} = 9.0 Hz.

α-D-Glucopyranosyl-2-amino-2-desoxy-α-D-glucopyranosid-hydrochlorid (5): Die Lösung von 200 mg (0.2 mmol) **3** in 20 ml flüssigem Ammoniak wird bei –78 °C mit 400 mg Natrium in Stücken von etwa 50 mg versetzt. Wenn die blaue Farbe der Lösung länger als 20 min bestehen bleibt, wird durch Zugabe von festem Ammoniumchlorid neutralisiert. Der nach Abdampfen des Ammoniaks verbleibende Rückstand wird mit absolut trockenem Dioxan gerührt. Die anorganischen Salze werden abfiltriert, und die organische Phase wird zum festen amorphen Rückstand eingedampft. Ausb. 40 mg (40%), Schmp. 145 °C (Zers.), [α]_D²⁰ = +174° (c = 2 in Wasser) (Lit.⁴⁾: [α]_D²⁰ = +176°, c = 2 in Wasser).

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosyl-2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-α-D-glucopyranosid (7): 20 mg (0.05 mmol) **5** in 2 ml absol. Pyridin werden bei 0 °C mit 1 ml Acetanhydrid versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird eingedampft, in CHCl₃ aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Sirup wird mit Ether zur Kristallisation gebracht. Ausb. 30 mg (88%), Schmp. 99 – 101 °C (Lit.¹⁵⁾ 100 – 102 °C), [α]_D²⁰ = +42.4° (c = 0.4 in CHCl₃).

¹H-NMR (C₆D₆, 270 MHz): 1-H δ = 5.04 d, 2-H 4.63 ddd, 3-H 5.08 t, NH 5.78 d, OAc 1.87 – 2.12, 1'-H 4.83 d, 2'-H 4.61 dd, 3'-H 5.25 dd; J_{1,2} = 3.4, J_{2,3} = 9.8, J_{3,4} = 9.8, J_{2,NH} = 9.8, J_{1',2'} = 3.5, J_{2',3'} = 9.4, J_{3',4'} = 9.6 Hz.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranosyl-6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-α-D-glucopyranosid (8): Die Disaccharid-Synthese von 350 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-

mannopyranose (**6**)¹¹ mit 670 mg **1** nach der allgemeinen Vorschrift ergibt nach Säulenchromatographie (Laufmittel Toluol/Essigester 3:1) 500 mg (65%). Aus Ethanol/Wasser Schmp. 106–107°C, $[\alpha]_D^{20} = 79.9^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

IR: 2110 cm^{-1} (N_3). – $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.07$ d, 2-H 3.09 dd, 3-, 4-, 5-H 3.6–4.2 m, 6en-H, 6ex-H 4.34 m, PhCH_2 4.7–5.1 m, OAc 1.6 s, Ph 7.3, 1'-H 5.39 d, 2'-H 5.6 dd, 3'-H 5.83 dd, 4'-H 5.78 t, 5'-H 3.31 t, 6'en-H, 6'ex-H 4.0 m, OAc 1.6–1.8; $J_{1,2} = 2.0$, $J_{2,3} = 4.0$, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 9.8$, $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 10.0$, $J_{3',4'} = 9.2$, $J_{4',5'} = 9.2$, $J_{5',6'en} = 2.4$ Hz.

$\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{15}$ (757.8) Ber. C 57.06 H 5.72 N 5.55 Gef. C 57.19 H 5.81 N 5.44

α -D-Mannopyranosyl-2-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranosid-hydrochlorid (**9**): Die Lösung von 150 mg (0.2 mmol) **8** in 20 ml flüssigem Ammoniak wird bei –78°C mit 400 mg Natrium in Stücken von etwa 50 mg versetzt. Bleibt die blaue Farbe der Lösung länger als 20 min bestehen, so wird durch Zugabe von festem Ammoniumchlorid neutralisiert. Der nach Abdampfen des Ammoniaks verbleibende, gut getrocknete Rückstand wird mit absol. Dioxan extrahiert. Die anorganischen Salze werden abfiltriert. Nach Einengen ergibt sich ein farbloses amorphes Pulver. Ausb. 30 mg (38%), Schmp. 120°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +88.4^\circ$ ($c = 2$ in Wasser) (Lit.⁵): $[\alpha]_D^{20} = +91.3^\circ$, ($c = 2$ in Wasser).

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{ClNO}_{10} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (395.8) Ber. C 36.41 H 6.62 N 3.54 Gef. C 36.20 H 6.64 N 3.20

6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranose (**10**): Die Lösung von 1.2 g (2.5 mmol) 6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid³⁾ in 50 ml Dioxan wird mit 50 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Die wäßrige Phase wird mit CHCl_3 mehrmals extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der kristalline Rückstand wird aus Ether/Petrolether (30–50°C) umkristallisiert. Ausb. 1.0 g (95%), Schmp. 148.5°C, $[\alpha]_D^{20} = +53.1^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.3$ d, 2-H 3.44 d, 3-H 4.07 dd, 4-H 3.58 dd, 5-H 4.13 m, PhCH_2 4.6–4.8 m, OAc 2.02 s, OH 3.8 s, Ph 7.3; $J_{1,2} = 3.4$, $J_{2,3} = 10.3$, $J_{3,4} = 9.0$, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{5,6en} = 4.2$, $J_{5,6ex} = 2.2$, $J_{\text{gem}} = 11.8$ Hz.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$ (427.5) Ber. C 61.81 H 5.89 N 9.83 Gef. C 61.84 H 5.96 N 9.36

2-Azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D- (**11**) und β -D-glucopyranosid: 500 mg (1.2 mmol) **10** werden nach der allgemeinen Vorschrift mit 800 mg (1.8 mmol) **1** zum Disaccharidgemisch umgesetzt, das nach Säulentrennung (Laufmittel Toluol/Essigester 13:1) in einer Rohausb. von 600 mg (60%) anfällt. Nach Verseifung der Acetylgruppen an den beiden C-6 nach der allgemeinen Vorschrift werden die beiden Anomeren säulenchromatographisch getrennt (Laufmittel Toluol/Ethanol 19:1). Es werden 500 mg (54%) **11** als Sirup erhalten.

α, α -Form **11** (untere Fraktion): $[\alpha]_D^{20} = +96.9^\circ$ ($c = 1.4$ in CHCl_3). – IR: 2100 cm^{-1} (N_3). – $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.18$ d, 2-H 3.29 dd, 3-H 4.35 dd, 4-H 3.68 dd, 5-H 4.1 m, 6en-H 3.76 q, 6ex-H 3.83 q, PhCH_2 4.6–4.9 m, OH 2.27 s, Ph 7.7; $J_{1,2} = 3.7$, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.6$, $J_{5,6en} = 2.0$, $J_{5,6ex} = 3.6$, $J_{\text{gem}} = 12.4$ Hz.

$\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{O}_9$ (767.0) Ber. C 62.62 H 7.62 N 10.96

α, α Gef. C 62.41 H 7.67 N 10.71

β, α Gef. C 62.73 H 7.64 N 10.57

β, α -Form (obere Fraktion): Ausb. 50 mg (6%), $[\alpha]_D^{20} = +13.7^\circ$ ($c = 1.96$ in CHCl_3). – IR: 2105 cm^{-1} (N_3).

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl-2,4-diazido-3-O-benzyl-2,4-didesoxy- α -D- (**13**) und β -D-glucopyranosid: 400 mg (0.74 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose (**2**)⁹⁾ wer-

den nach der allgemeinen Vorschrift mit 423 mg (1.1 mmol) 6-O-Acetyl-2,4-diazido-3-O-benzyl-2,4-didesoxy- β -D-glucopyranosylchlorid (**12**)¹²⁾ zum Disaccharidgemisch umgesetzt, das nach Säulenchromatographie (Laufmittel Toluol/Essigester 8:1) in einer Rohausbeute von 400 mg (61%) erhalten wird. Nach Verseifung der Acetylgruppe an C-6 nach der allgemeinen Vorschrift werden die Anomeren säulenchromatographisch getrennt (Laufmittel Toluol/Essigester 19:1).

α,α -Form **13** (untere Fraktion): Ausb. 300 mg (48%) Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +391.7^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3). – IR: 2110 cm^{-1} (N_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.15$ d, 2-H 3.50 dd, 3-H 4.0 dd, 4-H 3.87 dd, 5-H 4.08 m, PhCH_2 4.5–4.9 m, OH 2.34 s, Ph 7.3, 1'-H 5.11 d, 2'-H 3.54 dd; $J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 10.0$, $J_{3,4} = 8.8$, $J_{4,5} = 11$, $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 9.7$ Hz.

$\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_9$ (842.9) Ber. C 66.97 H 5.98 N 9.97

α,α Gef. C 66.83 H 5.97 N 9.82

β,α Gef. C 66.92 H 5.99 N 9.79

β,α -Form (obere Fraktion): Ausb. 50 mg (8%) Sirup, $[\alpha]_D^{28} = +75.4^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3). – IR: 2110 cm^{-1} (N_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.09$ d, 2-H 3.52 dd, 1'-H 5.19 d, 2'-H 3.56 dd; $J_{1,2} = 10.4$, $J_{2,3} = 8.8$, $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 10.4$ Hz.

6-O-Acetyl-2,4-diazido-3-O-benzyl-2,4-didesoxy- α -D-glucopyranose (**14**): Die Lösung von 500 mg (1.2 mmol) 6-O-Acetyl-2,4-diazido-3-O-benzyl-2,4-didesoxy- α -D-glucopyranosylbromid¹²⁾ in 50 ml Dioxan wird mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 3 h gerührt. Man gibt Chloroform und Wasser zu, extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit Chloroform und dampft nach Trocknen die vereinigten organischen Phasen zum Sirup ein. Ausb. 300 mg (60%), $[\alpha]_D^{20} = +202.6^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.30$ d, 2-H 3.44 dd, 3-H 3.93 dd, 4-H 3.54 dd, 5-H 3.96 m, 6en-H, 6ex-H 4.21–4.26 m, PhCH_2 4.89 s, OAc 2.1 s, OH 3.5 s, Ph 7.4; $J_{1,2} = 3.7$, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.6$, $J_{4,5} = 10.8$, $J_{5,6\text{en}} = 4.0$, $J_{5,6\text{ex}} = 4.6$, $J_{\text{gem}} = 12.2$ Hz.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5$ (362.4) Ber. C 49.72 H 5.01 N 23.19 Gef. C 49.87 H 5.01 N 21.90

2,4-Diazido-3-O-benzyl-2,4-didesoxy- α -D-glucopyranosyl-2,4-diazido-3-O-benzyl-2,4-didesoxy- α -D- (**15**) und - β -D-glucopyranosid: 180 mg (0.5 mmol) **14** werden nach der allgemeinen Vorschrift mit 290 mg (0.75 mmol) **12** zum Disaccharidgemisch umgesetzt, das nach Säulenchromatographie (Laufmittel Toluol/Essigester 8:1) in einer Rohausb. von 180 mg (51%) isoliert wird. Nach Verseifung der 6-O-Acetylgruppen werden die Anomeren säulenchromatographisch getrennt (Laufmittel Toluol/Ethanol 9:1).

α,α -Form **15** (untere Fraktion): Ausb. 140 mg (41%) Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +190.7^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3). – IR: 2105 cm^{-1} (N_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.13$ d, 2-H 3.48 dd, 3-H 4.0 dd, 4-H 3.55 dd, 5-H 4.1 m, 6en-H, 6ex-H 4.21–4.26 m, PhCH_2 4.93 m, OH 1.87 s, Ph 7.3; $J_{1,2} = 3.7$, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 9.7$, $J_{4,5} = 10.2$ Hz.

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_{12}\text{O}_7$ (622.6) Ber. C 50.16 H 4.86 N 26.99

α,α Gef. C 50.20 H 4.85 N 26.53

β,α Gef. C 50.14 H 4.85 N 26.68

β,α -Form (obere Fraktion): Ausb. 20 mg (5%) Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +88.3^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3). – IR: 2100 cm^{-1} (N_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 4.89$ d, 2-H 3.45 dd, PhCH_2 4.6–5.0 m, OH 1.9 b, Ph 7.3, 1'-H 5.19 d, 2'-H 3.46 dd; $J_{1,2} = 7.6$, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{1',2'} = 3.4$, $J_{2',3'} = 10.0$ Hz.

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-6-O-tosyl- α -D-glucopyranosid (**16**): 40 mg (0.04 mmol) **3** in 1 ml Pyridin werden mit 30 mg *p*-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Nach 2 Tagen Stehenlassen bei Raumtemp. wird mit CH_2Cl_2 ver-

dünnt und in Wasser gegeben. Die organische Phase wird noch einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und zum Sirup eingedampft. Ausb. 50 mg (95%), $[\alpha]_D^{25} = +4^\circ$ ($c = 0.4$ in CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): Ph $\delta = 7.4$ m, Tosyl- CH_3 2.3.

$\text{C}_{61}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$ (1062.3)	Ber. C 68.97 H 5.98 N 3.96 S 3.02
	Gef. C 68.54 H 5.99 N 3.75 S 2.91

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl-2,6-diazido-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-glucopyranosid (17): Die Lösung von 40 mg (0.04 mmol) 16 in 2 ml DMF wird mit 40 mg Natriumazid versetzt und 8 h bei 80°C gerührt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft, in CH_2Cl_2 aufgenommen, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und zum Sirup eingedampft. Ausb. 30 mg (85%) Sirup, $[\alpha]_D^{25} = +91.6^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

IR: 2100 cm^{-1} (N_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.20$ d, 2-H 3.57 dd, 3-H 3.98 dd, 4-H 3.72 t, 5-H 4.07 m, 6en-H 3.22 q, 6ex-H 3.55 q, PhCH_2 4.6–4.9 m, Ph 7.3 m, 1'-H 5.16 d, 2'-H 3.99 dd; $J_{1,2} = 3.4$, $J_{2,3} = 8.8$, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 9.8$, $J_{5,6\text{en}} = 4.8$, $J_{5,6\text{ex}} = 2.2$, $J_{\text{gem}} = 13.2$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 9.6$ Hz.

$\text{C}_{54}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_9$ (933.1)	Ber. C 69.51 H 6.05 N 9.01
	Gef. C 69.40 H 6.04 N 8.87

2-Azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-6-O-tosyl- α -D-glucopyranosyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-6-O-tosyl- α -D-glucopyranosid (18): 120 mg (0.16 mmol) 11 in 2 ml Pyridin werden mit 120 mg *p*-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Nach 2 Tagen bei Raumtemp. wird mit CH_2Cl_2 verdünnt und in Wasser gegossen. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen. Anschließend wird getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es wird solange mit Toluol nachdestilliert, bis der Geruch nach Pyridin verschwunden ist. Ausb. 130 mg (95%) Sirup, $[\alpha]_D^{28} = +54.6^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 4.9$ d, 2-H 3.42 dd, 3-H 3.89 dd, 4-H 3.57 dd, 5-H 4.04 m, 6en-H 4.16 q, 6ex-H 4.29 q, Tosyl- CH_3 2.41 s, PhCH_2 4.51–4.84, Ph 7.2–7.6 m; $J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 10.1$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 9.5$, $J_{5,6\text{en}} = 1.9$, $J_{5,6\text{ex}} = 3.6$, $J_{\text{gem}} = 10.8$ Hz.

$\text{C}_{54}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_{13}\text{S}_2$ (1061.2)	Ber. C 61.12 H 5.32 N 7.92 S 6.04
	Gef. C 61.02 H 5.41 N 7.51 S 5.87

2,6-Diazido-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-glucopyranosyl-2,6-diazido-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-glucopyranosid (19): Die Lösung von 80 mg 18 (0.1 mmol) in 5 ml DMF wird mit 80 mg (1 mmol) Natriumazid versetzt und bei 80°C 8 h gerührt. Anschließend wird eingedampft, in CH_2Cl_2 aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausb. 70 mg (88%) Sirup, $[\alpha]_D^{25} = +114.3^\circ$ ($c = 3.5$ in CHCl_3).

IR: 2110 cm^{-1} (N_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.17$ d, 2-H 3.59 dd, 3-H 3.99 dd, 4-H 3.61 dd, 5-H 4.13 m, 6en-H 3.38 q, 6ex-H 3.54 q, PhCH_2 4.65–4.94 m, Ph 7.3; $J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{3,4} = 9.0$, $J_{4,5} = 9.7$, $J_{5,6\text{ex}} = 4.6$, $J_{5,6\text{en}} = 2.2$, $J_{\text{gem}} = 13.3$ Hz.

$\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_{12}\text{O}_7$ (802.9)	Ber. C 59.84 H 5.27 N 20.94
	Gef. C 59.72 H 5.28 N 19.86

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D- und β -D-galactopyranosid: 200 mg (0.4 mmol) 2⁹⁾ werden nach der allgemeinen Vorschrift mit 210 mg (0.6 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-galactopyranosylchlorid (20)¹⁴⁾ zum Disaccharidgemisch umgesetzt, das säulenchromatographisch isoliert wird (Laufmittel Toluol/Essigester 8:1). Durch präp. SC mit Dreifachentwicklung (Laufmittel Toluol/Ethanol 9:1) werden die Anomeren getrennt.

α, α -Form 21 (untere Fraktion): Ausb. 130 mg (40%) Sirup, $[\alpha]_D^{25} = +96.5^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3). – IR: 2120 cm^{-1} (N_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): 1-H $\delta = 5.37$ d, 2-H 3.62 dd, 3-, 4-, 5-H

4.8 – 5.2 m, OAc 1.9 s, 2.04 s und 2.13 s, 1'-H 5.18 d, 2'-H 3.76 dd, PhCH₂ 4.7 – 5.0 m, Ph 7.3; J_{1,2} = 3.4, J_{2,3} = 10.0, J_{3,4} = 1.7, J_{1',2'} = 3.6, J_{2',3'} = 11.0 Hz.

C₄₆H₅₁N₃O₁₃ (853.9) Ber. C 64.70 H 6.02 N 4.92
 α,α Gef. C 64.44 H 6.06 N 4.70
 β,α Gef. C 64.37 H 6.02 N 4.85

β,α-Form (obere Fraktion): Ausb. 20 mg (6%) Sirup, [α]_D²⁵ = +6.4° (c = 1.4 in CHCl₃). – IR: 2110 cm⁻¹ (N₃).

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy-α-D-galactopyranose (**22**): Die Lösung von 480 mg (1.2 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy-α-D-galactopyranosylbromid¹⁴⁾ in 50 ml Dioxan wird mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 4 h gerührt. Dann wird CHCl₃ und Wasser zugegeben und die wäßrige Phase zweimal mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und zum Sirup eingedampft. Ausb. 320 mg (80%). DC: Toluol/Aceton (4:1). [α]_D²⁰ = +67.6° (c = 1.3 in CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): 1-H δ = 5.39 d, 2-H 3.75 dd, 3-H 4.83 dd, 4-H 5.47 dd, 5-H 4.4 m, OAc 2.07, OH 2.3 s; J_{1,2} = 3.4, J_{2,3} = 11.0, J_{3,4} = 3.4, J_{4,5} = 1.4 Hz.

C₁₂H₁₇N₃O₈ (331.3) Ber. C 43.51 H 5.17 N 12.68 Gef. C 43.46 H 5.17 N 12.63

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy-α-D-galactopyranosyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy-α-D- (23) und -β-D-galactopyranosid: 250 mg (0.8 mmol) **22** werden nach der allgemeinen Vorschrift mit 420 mg (1.2 mmol) **20** zum Disaccharidgemisch umgesetzt, das säulenchromatographisch (Laufmittel Toluol/Essigester 8:1) in einer Rohausb. von 300 mg (60%) isoliert wird. Durch präp. SC mit Dreifachentwicklung (Laufmittel Toluol/Ethanol 19:1) werden die Anomeren getrennt.

α,α-Form **23** (untere Fraktion): Ausb. 200 mg (40%) Sirup, [α]_D²⁵ = +108° (c = 2 in CHCl₃). – IR: 2110 cm⁻¹ (N₃). – ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): 1-H δ = 5.22 d, 2-H 3.76 dd, 3-H 4.86 dd, 4-, 6en-, 6ex-H 5.3 – 5.5 m, 5-H 4.1 m, OAc 2.04 s und 2.15 s; J_{1,2} = 3.7, J_{2,3} = 11.0, J_{3,4} = 3.2 Hz.

C₂₄H₃₂N₆O₁₅ (644.6) Ber. C 44.72 H 5.00 N 13.04
 α,α Gef. C 44.57 H 5.08 N 13.35
 β,α Gef. C 44.68 H 4.99 N 13.13

β,α-Form (obere Fraktion): Ausb. 30 mg (6%) Sirup, [α]_D²⁵ = +14.6° (c = 1.3 in CHCl₃). – IR: 2110 cm⁻¹ (N₃).

Literatur

- ¹⁾ XVI. Mitteil.: *H. Paulsen und C. Kolář*, Chem. Ber. **112**, 3190 (1979), vorstehend.
- ²⁾ *H. Paulsen und W. Stenzel*, Angew. Chem. **87**, 547 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 558 (1975).
- ³⁾ *H. Paulsen und W. Stenzel*, Chem. Ber. **111**, 2334, 2348 (1978).
- ⁴⁾ *F. Arcamone und F. Bizioli*, Gazz. Chim. Ital. **87**, 896, 1499 (1957).
- ⁵⁾ *M. Uramoto, N. Otake und H. Yonehara*, J. Antibiot. Ser. A **20**, 236 (1967).
- ⁶⁾ *H. Naganawa, N. Usui, T. Takita, M. Hamada, K. Maeda und H. Umezawa*, J. Antibiot. Ser. A **27**, 145 (1974).
- ⁷⁾ *S. Umezawa, K. Tatsuta und R. Muto*, J. Antibiot. Ser. A **20**, 388 (1967).

- ⁸⁾ S. Umezawa, T. Tsuchiya, S. Nakoda und K. Tatsuka, Bull. Chem. Soc. Jpn. **40**, 395 (1967); I. Jezo, Chem. Zvesti **25**, 364, 369 (1971); **27**, 381, 684 (1973); S. Hanessian und P. Lavalle, J. Antibiot. **25**, 683 (1972); A. F. Hadfield, L. Hough und A. C. Richardson, Carbohydr. Res. **63**, 51 (1978).
- ⁹⁾ M. E. Tate und C. T. Bishop, Can. J. Chem. **41**, 1801 (1963).
- ¹⁰⁾ E. J. Reist, V. J. Bartuska und L. Goodman, J. Org. Chem. **29**, 3725 (1964); V. G. Nayak und R. L. Whistler, J. Org. Chem. **34**, 97 (1969).
- ¹¹⁾ J. O. Defferrari, E. G. Gross und I. O. Mastronardi, Carbohydr. Res. **4**, 432 (1967).
- ¹²⁾ H. Paulsen, O. Lockhoff, B. Schröder und W. Stenzel, Carbohydr. Res. **68**, 239 (1979).
- ¹³⁾ H. Paulsen, Č. Kolář und W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2358 (1978).
- ¹⁴⁾ H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell und W. Stenzel, Carbohydr. Res. **64**, 339 (1978).
- ¹⁵⁾ G. G. Birch, Adv. Carbohydr. Chem. **18**, 201 (1963).

[6/79]