

Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate, 20¹⁾

N-Acetyl-1,4-di-*O*-acetyl- β -DL-vancosamin

Ingolf Dyong* und Hannelore Friege

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

Eingegangen am 19. Januar 1979

Die Claisen-Umlagerung von (1-Methyl-2-butenyl)-vinyl-ether (3) liefert *trans*-3-Methyl-4-hexenal (4), dessen Ethylenacetal 5 mit Selen und Chloramin-T zu den 3-Methyl-3-tosylamino- (6) und 3-Methyl-6-tosylamino-Derivaten 7 aminiert wird. Nach Detosylierung von 6 und *N*-Acetylierung wird *trans*-3-Acetylamino-3-methyl-4-hexenal-ethylenacetal (9) zu 10/11 *cis*-hydroxyliert. Abspaltung der Schutzgruppe an C-1 und Peracetylierung liefert *N*-Acetyl-1,4-di-*O*-acetyl- β -DL-vancosamin (13), dessen Konstitution durch MS bewiesen und dessen *lyxo*-Konfiguration durch ¹H-NMR-Untersuchungen weitgehend gesichert wird*).

Syntheses of Biologically Important Carbohydrates, 20¹⁾

N-Acetyl-1,4-di-*O*-acetyl- β -DL-vancosamine

Claisen rearrangement of 1-methyl-2-butenyl vinyl ether (3) yields *trans*-3-methyl-4-hexenal (4), the ethylene acetal 5 of which is aminated with selenium and chloramine T forming a mixture of the 3-methyl-3-tosylamino- (6) and 3-methyl-6-tosylamino derivatives 7. After detosylation of 6 and *N*-acetylation *trans*-3-acetylamino-3-methyl-4-hexenal ethylene acetal (9) is *cis*-hydroxylated to give 10/11. Cleavage of the protecting group at C-1 and peracetylation gives *N*-acetyl-1,4-di-*O*-acetyl- β -DL-vancosamine (13). The constitution of 13 is proved by mass spectrometry and the *lyxo*-configuration is assigned with high probability on the basis of ¹H NMR investigations*).

Vancosamin (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-3-*C*-methyl-L-*lyxo*-hexopyranose) wurde 1972 als einer der glyconischen Bestandteile des Antibiotikums Vancomycin nachgewiesen und in der Konstitution aufgeklärt^{2–5)}.

Das Antibiotikum selbst isolierten McCormick und Mitarbb. schon 1956 aus Kulturfiltraten von *Streptomyces orientalis*⁶⁾. Es gehört zu einer Gruppe komplexer amphoterer Glycopeptide noch unklarer Konstitution, die die Biosynthese der Zellwand hemmen⁷⁾ und bakterizid auf proliferierende Bakterien wirken. Sein therapeutischer Wert liegt in der Behandlung von Staphylokokken-Infektionen bei Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen⁸⁾.

Eine Synthese des Vancosamins (12) (Gemisch der Enantiomeren oder der nativen L-Form) steht u. W. noch aus, und Brimacombe hat sie als Herausforderung⁹⁾ bzw. als ein fesselndes synthetisches Problem¹⁰⁾ bezeichnet.

* Anm. b. d. Korr. (17. 6. 1979): Inzwischen wurde Methyl-*N*-acetyl- β -L-vancosamin aus Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- α -D-*erythro*-hexopyranosid-3-ulose nach dem Verfahren von Bourgeois¹¹⁾ synthetisiert (T. T. Thang, F. Winternitz, A. Olesker, A. Lagrange und G. Lucacs, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 153).

Die Darstellung von Aminozuckern mit einer $\text{CH}_3 - \overset{|}{\text{C}}^3 - \text{NH}_2$ -Verzweigung und einer 2-Desoxygruppe wird besonders intensiv und nach verschiedenen Strategien in der Arbeitsgruppe von *Brimacombe* bearbeitet:

Nach basenkatalysierter Nitroethan-Cyclisierung des Dialdehyds aus Methyl- α -L-rhamnosid, Reduktion etc. konnte von den acht theoretisch möglichen Stereoisomeren nur Methyl-3-*N*-acetylamino-3,6-didesoxy-3-*C*-methyl-L-glucosid isoliert werden, das nach dem Glycal-Verfahren zum *N*,*O*-Diacetyl-Derivat des Methyl-4-*epi*-vancosaminids mit L-*arabino*-Konfiguration führte⁹⁾. Eleganter ist sowohl die Reaktion von 3-Osulose-Derivaten mit Cyanwasserstoff-

Tosylchlorid/Pyridin, die reduktiv über Spiroaziridine den gesuchten $\text{CH}_3 - \overset{|}{\text{C}}^3 - \text{NH}_2$ -Typ liefert¹¹⁾, als auch die Reaktion von 3-*C*-Methylen-Zuckern mit Quicksilberazid, bei der nach reduktiver Demercurierung Kohlenhydrate mit $\text{CH}_3 - \overset{|}{\text{C}}^3 - \text{N}_3$ -Gruppierung entstehen^{10,12)}. Bei den letztgenannten Verfahren wurde bisher aber nur – soweit bekannt – 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-glucose eingesetzt.

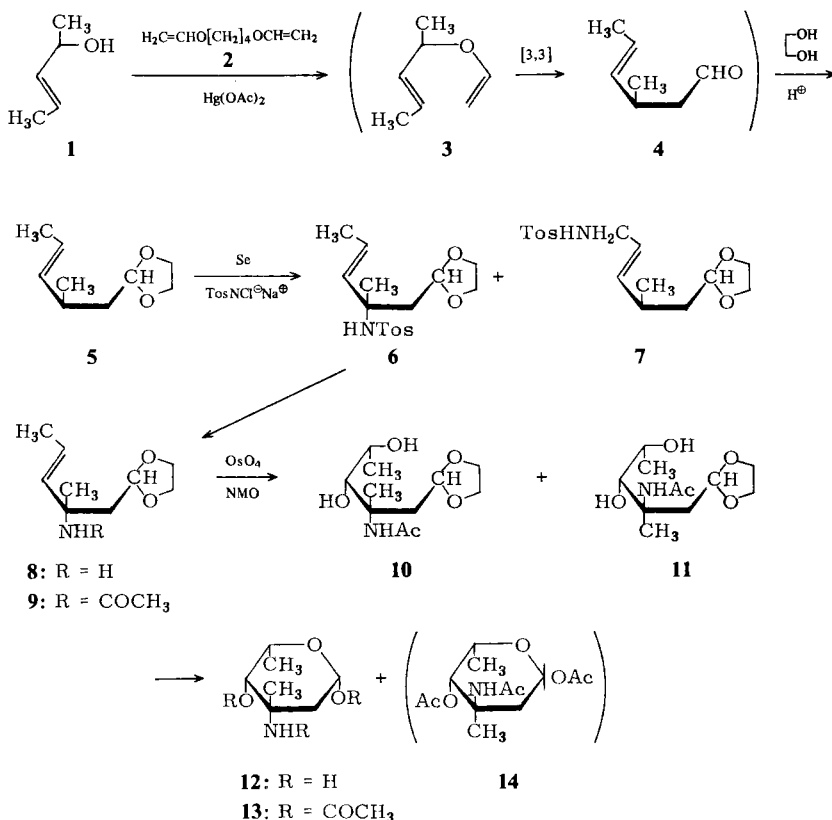
Einen völlig anderen Zugang bietet die allylische Aminierung eines 3-*C*-verzweigten *trans*-Hex-4-enals, das nach *cis*-Hydroxylierung direkt zu Zuckern vom Vancosamin-Typ führen sollte. – Dieses Prinzip hatten wir kürzlich für eine sehr einfache Synthese des Daunosamins (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-*lyxo*-hexose) entwickelt und kurz mitgeteilt¹³⁾.

Synthese von 1,4-Di-*O*-acetyl-3-acetylamino-2,3,6-tridesoxy-3-*C*-methyl- β -DL-*lyxo*-hexose

Schlüsselverbindung für die Synthese des peracetylierten DL-Vancosamins **13** ist das 3-Methyl-4-hexenal (**4**), durch das sich im Gegensatz zu allen bisherigen Verfahren die nachträgliche Einführung der Methylverzweigung an C-3 vermeiden läßt. **4** ist leicht zugänglich durch Reaktion von *cis*- oder *trans*-3-Penten-2-ol (**1**) mit 1,4-Bis(vinyloxy)-butan (**2**) in Gegenwart von Quecksilber(II)-acetat. Dieses Umetherungs- oder Umvinylierungs-Verfahren von *Watanabe* und *Conlon*¹⁴⁾ liefert den *C*-verzweigten Allyl-vinyl-ether **3**, der ohne Isolierung bei 110°C innerhalb 24h zu **4** umgelagert wird. Auch das Claisen-Produkt **4** wird nicht isoliert, sondern sofort in Toluol mit 1,2-Ethandiol in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure zum Acetal **5** des γ,δ -ungesättigten Aldehyds umgesetzt (**1** \rightarrow **5**: 60%).

Das schlecht aufgelöste Multipllett bei $\delta = 5.64 - 5.12$ im 100-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **5** erlaubt wegen der Überlagerung der Signale von 4-H und 5-H keine sichere Bestimmung der Konfiguration der Doppelbindung. Deren Kenntnis ist jedoch entscheidend, da hierdurch wegen der *threo*-Konfiguration an C-4/C-5 des Vancosamins der Typ der späteren Hydroxylierungsreaktion bestimmt wird (*cis*- bei *E*- und *trans* bei *Z*-Konfiguration des Alkens). *Burgstahler*¹⁵⁾ hat schon 1960 durch IR-Spektroskopie nachgewiesen, daß bei der Claisen-Umlagerung **3** \rightarrow **4** die γ,δ -Doppelbindung fast ausschließlich *E*-konfiguriert ist, da bei 970 cm⁻¹ die starke „out of plane“-Deformationsschwingung einer *E*-disubstituierten Doppelbindung auftritt,

während die Bande des entsprechenden *Z*-Isomeren bei $770 - 665\text{ cm}^{-1}$ fehlt. Den gleichen Befund liefert auch das IR-Spektrum des Acetals **5**, das nur eine starke Bande bei 965 cm^{-1} zeigt.



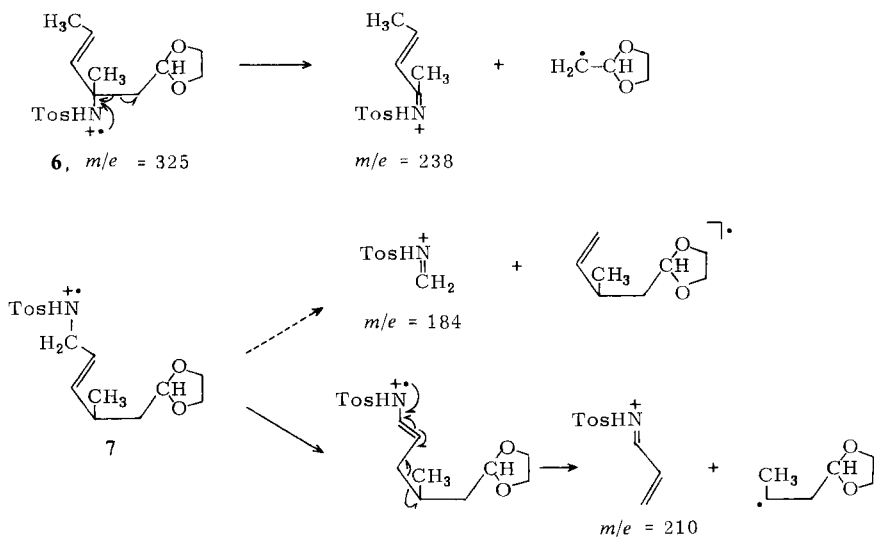
Bei **4-14** ist jeweils nur ein Enantiomeres angegeben

Im übrigen folgt die Konfiguration der Doppelbindung in **4** auch aus der Theorie des Übergangszustandes [3,3]-sigmatroper Umlagerungen¹⁶⁾.

Die direkte Einführung der Aminogruppe in die 3-Position von **5** ist durch eine sehr elegante allylische Aminierung möglich geworden, die kürzlich von *Sharpless* und Mitarbeitern¹⁷⁾ entwickelt wurde: mit metallischem Selen und wasserfreiem Chloramin-T in Methylenchlorid wird durch En-Addition von Bis(tosylimino)selenid, Protonenabstraktion aus der Allylstellung und [2,3]-sigmatrope Umlagerung¹⁸⁾ eine tosylsubstituierte Aminogruppe in die Allylstellung alkyl-substituierter Olefine eingeführt. Die Regioorientierung bei dieser Reaktion ist stark abhängig vom Substrat, von der Darstellung des Reagenz und von seinem Molverhältnis zum Olefin¹⁷⁾. Unter den Standardverbindungen, die *Sharpless* eingesetzt hat, ist *trans*-4-Methyl-2-penten am besten mit **5** zu vergleichen: im 2-Penten wird die C-verzweigte Allyl-Stellung fast doppelt so stark aminiert wie die unverzweigte Allyl-Position (Gesamtausb. 67%).

Dagegen reagiert das Acetal **5** unter vergleichbaren Bedingungen mit entgegengesetzter Regioselektivität. Nach chromatographischer Trennung werden die isomeren Tosylamino-Derivate **6** und **7** im Verhältnis von ca. 1 : 2 erhalten (Gesamtausbeute 66%). Von diesen kristallisiert die gesuchte 3-Tosylamino-Verbindung **6** aus Ether/Petrolether (Schmp. 84°C), während das 6-Tosylamino-Isomere **7** sirupös bleibt.

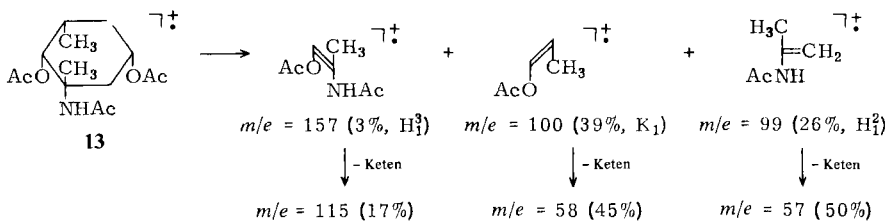
Die Konstitutionszuordnung folgt unmittelbar aus den Kernresonanz- und Massenspektren. Das 100-MHz-¹H-NMR-Spektrum der 3-Tosylamino-Verbindung **6** zeigt ein Dublett der drei 6-H bei $\delta = 1.52$ mit $^3J_{5,6} = 6$ Hz, dem im Spektrum von **7** ein stark zu tieferem Feld verschobenes Zweiprotonen-Triplett bei $\delta = 3.51$ entspricht ($^3J_{5,6} = ^3J_{6,NH} = 5$ Hz). Im Massenspektrum von **6** tritt als Folge einer α -Spaltung zum Stickstoff das starke Fragment mit $m/e = 238$ auf (66%, bez. auf $m/e = 73$ (100)), dessen Analogon mit $m/e = 184$ bei **7** wegen der Fragmentierung in Vinyl-Position sehr viel geringer ist (6%). Stattdessen findet man mit 28% ein Bruchstück C₁₀H₁₂NO₂S mit $m/e = 210$ (Hochauflösung: Ber. 210.05877, Gef. 210.05898), dessen Bildung gut durch Doppelbindungsisomerisierung mit nachfolgendem Bindungsbruch in Allylstellung zu verstehen ist.



Aus **6** wird die Toluolsulfonylgruppe mit Natrium in flüssigem Ammoniak abgespalten und die freie Amino-Verbindung **8** ohne weitere Identifizierung mit Acetanhydrid/Pyridin zum *N*-Acetyl-Derivat **9** umgesetzt (**6** → **9**: 81%).

Im Massenspektrum von **9** resultieren die Fragmente mit $m/e = 126$ (41%) und 84 (63, 126 – Keten) wieder aus einer α -Spaltung zwischen C-3 und C-2, und im Gegensatz zum Kernresonanz-Spektrum von **5** lassen sich das Dublett von 4-H und das Doppelquartett von 5-H erkennen (Zentren bei $\delta = 5.68$ und 5.48). Aus $^3J_{4,5} = 14$ Hz folgt nochmals die *E*-Konfiguration der Doppelbindung. Damit ist sichergestellt, daß die Synthese der Zielverbindung nur über eine *cis*-Hydroxylierung möglich ist, die mit Osmiumtetroxid (kat.) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Reoxidans¹⁹⁾ in wäßrigem

Aceton nach chromatographischer Reinigung fast quantitativ zu den diastereomeren Amino-diolen **10** und **11** führt, die DL-*lyxo*- und -*xylo*-Konfiguration besitzen müssen. Im Massenspektrum von **10** + **11** ($M^+ - 1$ $m/e = 246$) tritt jetzt als Basispeak das Fragment mit $m/e = 172$ aus der α -Spaltung zwischen C-3 und C-4 auf, das in **9** wegen der Bildung eines Vinyl-Radikals nur sehr geringe Intensität besitzt ($m/e = 172$, $< 1\%$). Reaktion von **10** + **11** mit 2 N HCl bei Raumtemperatur führt zur Abspaltung der acetalischen Schutzgruppe und zur Bildung eines Lactolgemisches, das mit Acetanhydrid/Pyridin sofort acetyliert wird. Nach chromatographischer Reinigung wird aus Ethanol/Ether/Petrolether ein kristallines Triacetat erhalten (ca. 15%), dessen massenspektrometrische Fragmentierung mit $m/e = 227 \rightarrow 170 \rightarrow 128 \rightarrow 86$, $227 \rightarrow 212 \rightarrow 152 \rightarrow 110$, $227 \rightarrow 170 \rightarrow 110$ und $212 \rightarrow 170 \rightarrow 110$ völlig der entspricht, die Williams und Mitarbb.²⁾ aus den metastabilen Peaks im Spektrum des *N*-Acetyl-1,4-di-*O*-acetyl-Derivates von nativem Vancosamin abgeleitet haben. Diese Fragmente stammen im wesentlichen aus Abspaltungen von Essigsäure und Keten und sind für sich nicht strukturbeweisend. Sie weisen aber zusätzlich darauf hin, daß die Konstitutionen des Syntheseproduktes **13** und des Acetats aus natürlichem Material identisch sind. Für letzteres liegen eindeutige Strukturbeweise durch chemischen Abbau vor^{2,3)}. Unabhängige Hinweise auf die Struktur von **13** liefern mehrere Ionen, die als H- bzw. K-Fragmente²⁰⁾ gedeutet werden können:



Konfigurationsuntersuchungen und Diskussion

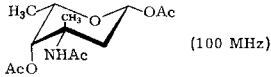
Die Konfigurationsbestimmung des acetylierten Aminosuckers **13** wird außerordentlich erleichtert durch die $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen von Johnson und Mitarbb.⁴⁾ In Tab. 1 sind die Daten des *N*-Acetyl-1,4-di-*O*-acetyl- β -L-vancosamins⁴⁾ denen des Syntheseproduktes **13** gegenübergestellt.

Die sehr gute Übereinstimmung in den chemischen Verschiebungen ist jedoch nur unter Vorbehalt als Konfigurationsbeweis für **13** zu betrachten. Johnson⁴⁾ folgerte die equatoriale Orientierung der acetylierten Aminogruppe aus der Signallage ($\delta = 1.87$) der *N*-Acetylprotonen. Er wies aber darauf hin, daß dieser Schluß für sich nicht eindeutig sei, da der Wert genau auf der Grenze zwischen den Verschiebungsintervallen liege, die Lichtenhaler und Emig²¹⁾ für axiale ($\delta = 1.93-1.86$) und equatoriale

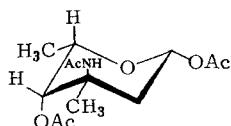
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}-$ Acetamido-Gruppen angegeben haben ($\delta = 1.87-1.78$). Andererseits erscheine dieses Signal deutlich bei höherem Feld als das des *N*-acetylierten Reduktionsproduktes aus Evernitrose mit *L*-ribo-Konfiguration und axialer AcNH-

Gruppe ($\delta = 1.95$)²²⁾. Ganguly und Mitarbb.²³⁾ haben jedoch kürzlich durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen, daß die ursprünglich von ihnen ermittelte Konfiguration irrig war²²⁾; tatsächlich handelt es sich bei der Evernitrose um eine 2,3,6-Tridesoxy-3-C-4-O-dimethyl-3-nitro-L-arabino-hexose mit equatorialer Nitro- bzw. AcNH-Gruppe (nach Reduktion und N-Acetylierung). Dieses Ergebnis wurde durch Synthese und einen chemischen Konfigurationsbeweis bestätigt²⁴⁾. Dieses Beispiel zeigt, daß die gut belegten Verschiebungsregeln mehrdeutig sein können, wenn die vor Lichtenthaler^{21b)} genannten Geltungsbereiche evtl. nicht noch stärker eingeschränkt werden.

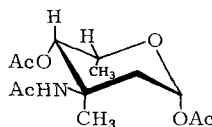
Tab. 1. Chemische Verschiebungen (δ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) von N-Acetyl-1,4-di-O-acetyl- β -L-vancosamin und **13** (in CDCl₃)

1-H	2-H _{ax}	2-H _{eq}	4-H	5-H	6-H	3-CH ₃	3-NH	NAc	OAc
									
5.85 (dd)	≈ 2	2.42 (dm)	4.87 (br.s)	4.00 (dq)	1.19 (d)	1.64	5.69	1.87	2.09 2.18
$^3J_{1a,2a} = 10$		$^2J_{2,2} = 12.5$		$^3J_{4,5} = 1.5$	$^3J_{5,6} = 6.5$				
$^3J_{1a,2e} = 2.5$		$^4J_{2,4} \approx 1$							
13 (90 MHz)									
5.87 (dd)	≈ 2	2.54 (m) 2.40 (m)	4.87 (br.s)	4.05 (dq)	1.19 (d)	1.65 (s)	5.65 (s)	1.88 (s)	2.10 (s) 2.20 (s)
$^3J_{1a,2a} = 10.4$		$^2J_{2,2} = 12.6$		$^3J_{4,5} = 1.2$	$^3J_{5,6} = 6.6$				
$^3J_{1a,2e} = 2.5$		$^4J_{2,4} = 1.1$							

Der 3-C-methyl-verzweigte Aminozucker kann vom Syntheseweg her nur DL-*lyxo*-(**13**) oder -*xylo*-Konfiguration (**14**) besitzen, und aus einer kleinen Kopplungskonstanten $^3J_{4,5} = 1.2$ Hz folgt, daß 4-H und 5-H jeweils *trans*-coplanar zum Ring-O und zur Acetoxy-Gruppe an C-4 orientiert sein müssen.



I: $^4C_1(L)$



II: $^4C_1(L)$

Damit scheidet bei *xylo*-Konfiguration die $^4C_1(L)$ - (bzw. $^4C_1(D)$ -) Konformation II mit equatorialer AcNH-Gruppe aus. Dagegen wäre der Wert von $^3J_{4,5}$ mit der alternativen Konformation I vereinbar, bei der aber ein axialer AcNH-Rest auftritt. Dessen chemische Verschiebung sollte sich von der im N-Acetyl-1,3-di-O-acetyl-L-vancosamin mit *lyxo*-Konfiguration unterscheiden.

Vergleicht man $^3J_{4,5}$ und δ_{NHAc} des Syntheseproduktes mit den $^1\text{H-NMR}$ -Parametern des peracetylierten L-Vancosamins (Tab.) sowie mit den Werten verschiedener voll acetylierter Glycoside, die alle $^4\text{C}^1(\text{L})$ -Konformation besitzen (u. a. Methyl-4-O-acetyl-3-acetyl-amino-2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl- α/β -L-arabino-hexopyranosid ($^3J_{4,5} = 10 \text{ Hz}$, $\delta_{\text{NHAc}} = 1.87$)⁹⁾ und Methyl-2,4-di-O-acetyl-3-acetyl-amino-3,6-didesoxy-3-C-methyl- α -L-glucopyranosid ($^3J_{4,5} = 10 \text{ Hz}$, $\delta_{\text{NHAc}} = 1.85$)²⁵⁾), dann darf man mit großer Wahrscheinlichkeit dem Syntheseprodukt die *lyxo*-Konfiguration zuordnen. Bei **13** sollte es sich also um das Tri-N,O,O'-acetyl-Derivat des DL-Vancosamins (**12**) handeln.

Noch ungeklärt ist ein Widerspruch im Schmelzverhalten: DL-**13** schmilzt bei 175–178°C. Dagegen fanden Williams und Mitarbb.²⁾ für L-**13** 70–71°C, während Johnson, Smith und Guthrie⁴⁾ L-**13** offenbar nur als Sirup erhielten.

Die Zusammenhänge lassen sich vollständig klären, wenn es gelingt, auch das *xylo*-Isomere **14** zu erhalten und die *cis*- durch eine *trans*-Hydroxylierung von **9** zu ersetzen. Hierbei sollten die DL-*ribo*- und -*arabino*-Isomeren entstehen, von denen besonders die *ribo*-Verbindung interessant ist, da sie in der $^4\text{C}^1(\text{L})$ - bzw. $^4\text{C}_1(\text{D})$ -Konformation mit equatorialen Methyl- und Acetoxy-Substituenten an C-3 bis C-5, aber axialer Acetyl-amino-Gruppe an C-3 vorliegen könnte. Deren chemische Verschiebung würde

einen wichtigen Beitrag zur einfachen Konfigurationsbestimmung $\text{H}_3\text{C}-\overset{\textstyle |}{\underset{\textstyle |}{\text{C}}}-\text{NH}_2$ -verzweigter Aminosucker liefern.

Diese Arbeit wurde vom Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Experimenteller Teil

Spektren: IR-Spektrometer 177 und 257 (Perkin-Elmer). Kernresonanzspektrometer HA 100 (Varian) und WH 90 (Bruker), TMS als innerer Standard. Massenspektrometer SM-1-B und CH-7 (Varian-MAT), Elektronenstoß: 70 eV. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop und Schmp.-Apparat nach Dr. Tottoli (Büchi) (bei **13**). – Chromatographie: analytisch: Polygram Sil G-Fertigfolien (Macherey-Nagel), Entwicklung mit konz. Schwefelsäure; präparativ: Kieselgel 60 < 0.063 (Macherey-Nagel).

trans-3-Methyl-4-hexenal-ethylenacetal (**5**): 30.0 g käufliches *cis/trans*-3-Penten-2-ol (**1**) werden mit 52.0 g 1,4-Bis(vinyloxy)butan (**2**) und 2.0 g $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 24 h auf 110°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit gesätt. NaCl-Lösung verdünnt und mit 150 ml Ether extrahiert, die Etherphase mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Nach Entfernen des Ethers wird die Lösung des Rückstands in 200 ml Toluol mit 25.0 g 1,2-Ethandiol und wenig *p*-Toluolsulfonsäure 4 h unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit 1 N NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert. Ausb. 32.2 g (60%), Sdp. 30°C/0.04 Torr.

IR (NaCl): 3035 (=C–H), 965 (*trans*-C=C) und 945 cm^{-1} (Schulter, acetal. C–O–C). – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\text{m } \delta = 5.64\text{--}5.15$ (4-, 5-H), t 4.84 (1-H), m 4.01–3.69 ($2 \times$ acetal. CH_2), m zentr. bei 2.37 (3-H), m 1.87–1.43 ($3 \times$ 6-H), ($2 \times$ 2-H), d 1.03 (3-CH_3); $^3J_{3,\text{CH}_3} = 6.5 \text{ Hz}$. – MS: $m/e = 155$ (1%, $\text{M}^+ - 1$), 141 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 113 (61, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHC}(\text{OCH}_2)_2^+$), 99 (20), 94 (22), 86 (23, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{OCH}_2)_2^+$), 73 (100, 1,3-Dioxolanyl-Ion), 69 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{CCH}(\text{OCH}_2)_2$), 45 (29), 41 (25, C_3H_5^+).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$ (156.2) Ber. C 69.20 H 10.32 Gef. C 68.68 H 10.85

trans-3-Methyl-3-tosylamino- (**6**) und *trans*-3-Methyl-6-tosylamino-4-hexenal-ethylenacetal (**7**): 5.0 g wasserfreies Chloramin-T und 1.0 g Selenstaub werden in 40 ml Methylenchlorid unter N_2

gerührt. Anschließend wird bei 0°C die Lösung von 2.06 g **5** in wenig Methylenchlorid zuge-
tropft. Nach 1 h wird auf Raumtemp. gebracht und weitere 24 h gerührt. Anschließend wird mit
250 ml Ether verdünnt, 15 min mit 50 ml 1 N NaOH geschüttelt und über Celite filtriert. Nach Wa-
schen mit je 50 ml 1 N NaOH, 0.01 N HCl und gesätt. NaCl-Lösung und Trocknen wird einge-
dampft. Der ölige Rückstand (3.9 g) wird chromatographisch mit Toluol/Diisopropylether/2-
Propanol (20:4:1) gereinigt und getrennt. Ausb. 0.95 g (22%) **6**, das aus Ether/Petrolether kri-
stallisiert, Schmp. 84°C. **7**: 1.90 g (44%) Sirup.

IR: **6** (KBr): 3255 (NH), 3020 (=C-H), 1595 und 1495 (aromat. C=C) und 970 cm⁻¹ (*trans*-
C=C); **7** (NaCl): 3250 (NH), 3010 (Schulter, =C-H), 1594 und 1489 (aromat. C=C) und 967
cm⁻¹ (*trans*-C=C). - ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): **6**: m δ = 7.78–7.22 (aromat. A₂X₂), s 5.97
(NH), dq 5.55 (5-H), d 5.23 (4-H), t 4.92 (1-H), m 4.05–3.72 (2 × acetal. CH₂), s 2.43 (Tosyl-
CH₃), d 1.86 (2 × 2-H), d 1.52 (3 × 6-H), s 1.41 (3-CH₃); ³J_{1,2} = 5.5, ³J_{4,5} = 17, ³J_{5,6} = 6 Hz. **7**:
m δ = 7.84–7.20 (aromat. A₂X₂), m 5.9–5.1 (4-, 5-H, NH), t 4.74 (1-H), m 3.95–3.63 (2 ×
acetal. CH₂), t 3.51 (2 × 6-H), s 2.40 (Tosyl-CH₃), m ca. 2.3 (3-H, überlagert von Tosyl-CH₃), dd
1.62–1.40 (2 × 2-H, angespalten), d 0.91 (3-CH₃); ³J_{1,2} = 5.0, ³J_{5,6} = ³J_{6,NH} = 5.0, ³J_{3,CH₃} =
6.5 Hz. - MS: s. allg. Teil.

C₁₆H₂₃NO₄S (325.3) Ber. C 59.07 H 7.13 N 4.31

6: Gef. C 58.93 H 7.12 N 4.31

7: Gef. C 58.75 H 7.24 N 4.22

trans-3-Acetylamino-3-methyl-4-hexenal-ethylenacetal (**9**): Die Lösung von 3.6 g **6** in 100 ml
flüss. Ammoniak wird mit Natrium versetzt, bis die Blaufärbung ca. 15 min bestehen bleibt. Nach
Zugabe von 2.5 g Ammoniumchlorid wird abgedampft und der Rückstand mit Ether extrahiert.
Nach Eindampfen der etherischen Phase wird der sirupöse Rückstand (2.35 g) mit 27 ml
Acetanhydrid/Pyridin (1:2) acetyliert. Nach 6.5 h wird in Eiswasser gegossen, mit Chloroform
extrahiert und der Rückstand des Extrakts chromatographisch mit Toluol/Diisopropylether/2-
Propanol (3:3:1) gereinigt. Kristalle beim Eindampfen. Ausb. 1.90 g (81%), Schmp. 63–64°C.

IR (KBr): 3285 (NH), 3045 (=C-H), 1650 (CO), 960 cm⁻¹ (*trans*-C=C). - ¹H-NMR (100
MHz, CDCl₃): s δ = 6.96 (NH), d 5.68 (4-H), dq 5.48 (5-H), t 4.86 (1-H, angespalten), m
3.95–3.66 (2 × acetal. CH₂), t 2.06 (2 × 2-H, angespalten), s 1.90 (Acetyl-CH₃), d 1.66 (3 × 6-H),
s 1.48 (3-CH₃); ³J_{4,5} = 14, ³J_{5,6} = 5.5 Hz. - MS: *m/e* = 213 (2%, M⁺), 198 (2, M⁺ - CH₃),
170 (5, M⁺ - 43), 141 (47), 126 (41, M⁺ - H₂CCH(OCH₂)₂), 98 (24), 84 (63, 126 - Keten), 73
(100, 1,3-Dioxolanyl-Ion), 45 (30), 43 (29, CH₃C≡O⁺).

C₁₁H₁₉NO₃ (213.3) Ber. C 61.94 H 8.98 N 6.57 Gef. C 61.69 H 8.98 N 6.41

3-Acetylamino-4,5-dihydroxy-3-methyl-DL-xylo-/xylo-hexenal-ethylenacetal (**10** + **11**): 1.28 g
9, 1.2 g *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-dihydrat (NMO) und 5 mg OsO₄ werden in 80 ml
Aceton/Wasser (5:3) 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von festem Natriumhydrogensul-
fit wird über Kieselgel filtriert, eingedampft und der Rückstand mit Chloroform ausgezogen.
Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird mit Diisopropylether/2-Propanol (1:1) chromatogra-
phiert. Ausb. 1.42 g (96%) Sirup.

IR (NaCl): Max. bei 3400–3300 (br., OH, NH), 1640 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (100 MHz,
CDCl₃): 2s δ = 7.05, 6.85 (NH), 2t 5.03, 5.01 (1-H), m 4.04–3.75 (2 × acetal. CH₂), q 3.68 (5-H),
s 3.44 (br., 4-H), s 3.2 (br., 4-, 5-OH), m 2.5–2.1 (2 × 2-H), s 1.96 (Acetyl-CH₃), 2s 1.50, 1.46 (3-
CH₃), 2d 1.29, 1.24 (3 × 6-H). - MS: *m/e* = 246 (1%, M⁺ - 1), 229 (1, M⁺ - H₂O), 205 (16,
M⁺ - Keten), 202 (28, M⁺ - CH₃CHOH), 172 (100, M⁺ - CH₃CHOH - CHOH), 157 (37),
142 (26), 130 (24, 172 - Keten), 98 (50), 93 (47), 89 (33), 73 (86, 1,3-Dioxolanyl-Ion), 65 (48), 45
(43), 43 (20).

C₁₁H₂₁NO₅ (247.3) Ber. C 53.43 H 8.56 N 5.66 Gef. C 53.52 H 9.02 N 5.53

1,4-Di-O-acetyl-3-acetylamino-2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl-β-DL-lyxo-hexose (N-Acetyl-1,4-di-O-acetyl-β-DL-vancosamin) (13): Die Lösung von 230 mg **10** + **11** in 10 ml 2 N HCl wird 2 d bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralisation mit festem Natriumhydrogencarbonat wird zur Trockne gebracht und mit 14 ml Acetanhydrid/Pyridin (1:1) acetyliert. Es wird aufgearbeitet, wie bei **9** beschrieben, und chromatographisch mit Essigester/Methanol (10:1) gereinigt. Kristalle aus Ethanol/Ether/Petrolether. Ausb. 40 mg (15%), Schmp. 175 – 178 °C.

IR (KBr): 3280 (NH), 1740 (Ester-CO), 1645 cm⁻¹ (Amid-CO). – ¹H-NMR: s. Tab. 1. – MS: s. allg. Teil.

C₁₃H₂₁NO₆ (287.3) Ber. C 54.35 H 7.37 N 4.88 Gef. C 54.00 H 7.29 N 4.69

Literatur

- ¹ 19. *Mitteil.*: I. Dyong, N. Jersch und Q. Lam-Chi, Chem. Ber. **112**, 1859 (1979).
- ² W. D. Weringa, D. H. Williams, J. Feeney, J. P. Brown und R. W. King, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 443.
- ³ R. W. Smith, A. W. Johnson und R. D. Guthrie, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1972**, 361.
- ⁴ A. W. Johnson, R. M. Smith und R. D. Guthrie, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 2153.
- ⁵ G. Lukacs und R. M. Smith, Bull. Soc. Chim. Fr. **1972**, 3995.
- ⁶ M. H. McCormick, W. M. Stark, G. E. Pittenger und J. M. Guire, Antibiot. Annu. **1955 – 1956**, 606.
- ⁷ D. C. Jordan und P. E. Reynolds in J. W. Corcoran und F. E. Hahn, Antibiotics III, S. 704, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1975.
- ⁸ C. Simon und W. Stille, Antibiotika-Therapie, 2. Aufl., S. 114, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1973.
- ⁹ J. S. Brimacombe und L. W. Doner, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 62.
- ¹⁰ J. S. Brimacombe, J. A. Miller und U. Zakir, Carbohydr. Res. **41**, C3 (1975).
- ¹¹ J. M. Bourgeois, Helv. Chim. Acta **56**, 2879 (1973); **57**, 2553 (1974).
- ¹² J. S. Brimacombe, J. A. Miller und U. Zakir, Carbohydr. Res. **44**, C 9 (1975); **49**, 233 (1976).
- ¹³ I. Dyong und R. Wiemann, Angew. Chem. **90**, 728 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 682 (1978).
- ¹⁴ W. H. Watanabe und L. E. Conlon, J. Am. Chem. Soc. **79**, 2828 (1957).
- ¹⁵ A. W. Burgstahler, J. Am. Chem. Soc. **82**, 4681 (1960).
- ¹⁶ P. Vitorelli, T. Winkler, H.-J. Hansen und H. Schmid, Helv. Chim. Acta **51**, 1457 (1968).
- ¹⁷ K. B. Sharpless, T. Hori, L. K. Truesdale und C. O. Dietrich, J. Am. Chem. Soc. **98**, 269 (1976).
- ¹⁸ D. Arigoni, A. Vasella, K. B. Sharpless und H. P. Jensen, J. Am. Chem. Soc. **95**, 7917 (1973).
- ¹⁹ V. Van Rheeën, R. C. Kelly und D. Y. Cha, Tetrahedron Lett. **1976**, 1973.
- ²⁰ N. K. Kochetkov und O. S. Chizhov, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **21**, 39 (1966).
- ²¹ ^{21a} F. W. Lichtenthaler und R. Emig, Tetrahedron Lett. **1967**, 577. – ^{21b} Carbohydr. Res. **7**, 121 (1968).
- ²² A. K. Ganguly, O. Z. Sarre und H. Reimann, J. Am. Chem. Soc. **90**, 7129 (1968).
- ²³ A. K. Ganguly, O. Z. Sarre, A. T. McPhail und K. D. Onan, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1977**, 313.
- ²⁴ J. Yoshimura, M. Matsuzawa, K.-ichi Sato und M. Funabashi, Chem. Lett. **1977**, 1403.
- ²⁵ S. W. Gunner, W. G. Overend und N. R. Williams, Chem. Ind. (London) **1964**, 1523.

[14/79]