

Bausteine von Oligosacchariden, XVIII¹⁾

Synthese von 4-*O*-Aminosäure- und 4-*O*-Carbamidsäureestern von Garamin

Hans Paulsen* und Henning Böttcher

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

Eingegangen am 26. Februar 1979

2',4',5-Tri-*O*-benzyl-1,2'',3,3',6''-pentakis-*N*-(benzyloxycarbonyl)gentamicin C (7) läßt sich selektiv mit Trifluoressigsäure zu 2',4',5-Tri-*O*-benzyl-1,3,3'-tris-(*N*-benzyloxycarbonyl)garamin (13) spalten. Die unsubstituierte 4-OH-Gruppe von 13 wird in die Ester 16–19 und über das Imidazol-Derivat 20 in die Carbamidsäureester 21–26 übergeführt. Hydrogenolytische Entblockierung liefert in einem Schritt die freien 4-*O*-Aminosäure- und 4-*O*-Carbamidsäureester des Garamins 29–31 und 32–38.

Building Units for Oligosaccharides, XVIII¹⁾

Synthesis of 4-*O*-Amino Acid Esters and 4-*O*-Urethanes of Garamine

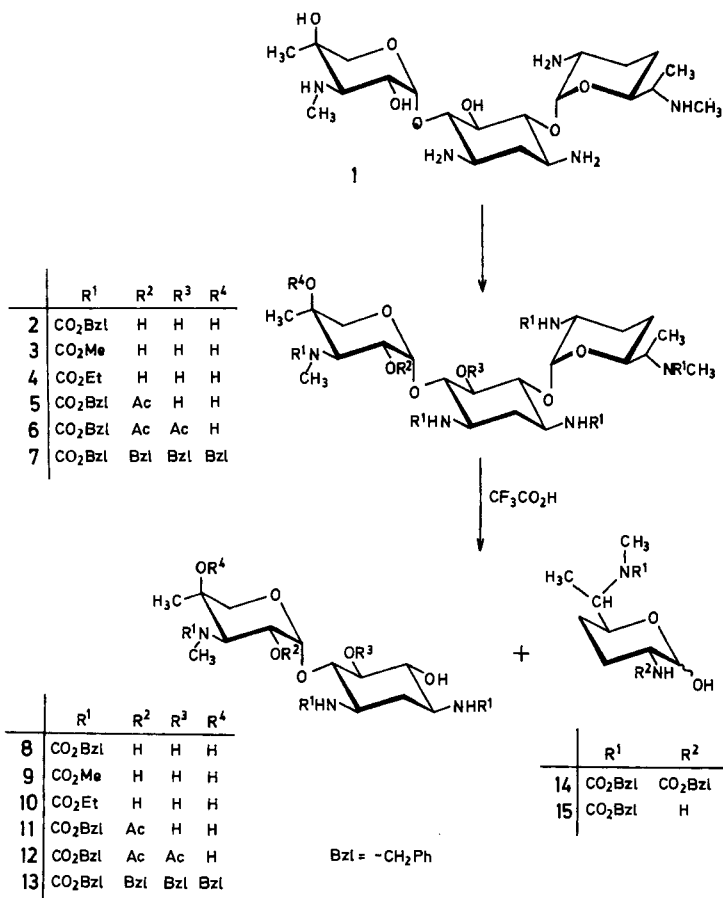
2',4',5-Tri-*O*-benzyl-1,2'',3,3',6''-pentakis-*N*-(benzyloxycarbonyl)gentamicin C (7) undergoes hydrolysis catalysed by trifluoroacetic acid to give 2',4',5-tri-*O*-benzyl-1,3,3'-tris-*N*-(benzyloxycarbonyl)-garamine (13). The unsubstituted 4-hydroxyl group of 13 is transformed into the esters 16–19 and via the imidazole derivative 20 into the urethanes 21–26. Deblocking by hydrogenation yields in one step the free 4-*O*-amino acyl- and 4-*O*-urethano garamines 29–31 and 32–38.

Von den Aminoglycosid-Antibiotika²⁾ zeichnet sich Gentamicin³⁾ durch ein breites Wirkungsspektrum aus. Es wird bevorzugt bei *Pseudomonas*-Infektionen eingesetzt. Wie die meisten Aminoglycosid-Antibiotika ist es jedoch nicht völlig frei von unerwünschten Nebenwirkungen, wobei die neurotoxische Wirkung im Vordergrund steht. Die Probleme der Toxizität und der Resistenzbildung waren Anlaß zu Bemühungen, durch Veränderung von funktionellen Gruppen eine Verbesserung der Eigenschaften der Aminoglycosid-Antibiotika zu erreichen. Dies ist durch biochemische Modifizierung⁴⁾, durch chemische Modifizierung am Gesamtmolekül⁵⁾ oder durch chemische Synthese aus geeigneten Bausteinen^{6,7)} möglich. Alle drei Möglichkeiten sind am Gentamicin bereits intensiv untersucht worden^{4–7)}. In der vorliegenden Untersuchung werden, ausgehend von Garamin, andere Substituenten anstelle des Purpurosamins in Gentamicin eingeführt.

Das benötigte Garamin ist relativ einfach durch partielle Hydrolyse von Sisomicin zu erhalten⁶⁾. Kürzlich hatten wir jedoch gezeigt⁸⁾, daß Garamin auch durch partielle Hydrolyse von geeignet geschützten Derivaten des besser zugänglichen Gentamicin zu gewinnen ist. Dieser Weg wurde hier zur Darstellung der notwendigen selektiv geschützten Garamin-Derivate beschritten. Als Ausgangsmaterial wurde der normalerweise anfallende

Gentamicin-C-Komplex verwendet, der aus den drei Komponenten Gentamicin C₁, C_{1a} und C₂ besteht. Die Formel 1 zeigt das Gentamicin C₁, die anderen Komponenten unterscheiden sich davon nur im Methylierungsgrad an der C-6''-Seitenkette der Purpurosamin-Einheit.

Der Gentamicin-C-Komplex 1 läßt sich mit den entsprechenden Chlorameisensäure-alkylestern in die Pentakis-*N*-alkyloxycarbonyl-Verbindungen 2, 3 und 4 überführen. Hiermit ist durch Hydrolyse mit Trifluoressigsäure eine selektive Abspaltung der Purpurosamin-Einheit möglich. Man erhält dann aus 2, 3 und 4 die entsprechenden Garamin-Derivate 8, 9 und 10. Die NMR-Daten entsprechen den angegebenen Strukturen. Um aufgelöste Spektren zu erhalten, sind die Proben bei 120°C zu messen, da bei niedrigen Temperaturen im Garosamin-Teil an der tertiären Amino-Gruppe gehinderte Rotation vorliegt, so daß dann mehrere Rotamere zu beobachten sind.



Die Benzyloxycarbonyl-Verbindung 2 läßt sich stufenweise acetylieren, wobei die Reaktivität der Hydroxyl-Gruppen in der Reihenfolge 2' > 5 > 4' abnimmt. Bei 20°C ist mit Acetanhydrid aus 2 das Monoacetat 5, bei 90°C das Diacetat 6 zu erhalten. 5 und 6

sind mit Trifluoressigsäure zu den Garamin-Derivaten **11** und **12** zu hydrolysieren, die weitere, interessante, selektiv blockierte Ausgangsprodukte darstellen.

Die Benzyloxycarbonyl-Verbindung **2** kann mit Benzylbromid und Natriumhydrid in den Tribenzylether **7** übergeführt werden, bei dem die Hydroxyl-Gruppen jetzt alkalistabil blockiert sind. Die Trifluoressigsäure-Hydrolyse von **7** liefert das Garamin-Derivat **13**, bei dem jetzt nur die 4-OH-Gruppe unsubstituiert ist und für Anknüpfungsreaktionen bereitsteht. Im 270-MHz-¹H-NMR-Spektrum wird für die Ringprotonen des Garosamin-Teils eine ungewöhnliche Kopplungskonstante für $J_{2',3'} = 4$ Hz beobachtet, obgleich hier eigentlich bei Vorhandensein einer Sesselkonformation eine Diaxialkopplung von ca. 10 Hz zu erwarten wäre. Die Kopplung $J_{1',2'} = 3.6$ Hz entspricht der erwarteten axial-äquatorial-Kopplung, so daß das 1'-H bei der α -glycosidischen Verknüpfung des Garosamins äquatorial angeordnet sein müßte. Hierfür spricht auch das gekoppelte ¹³C-NMR-Spektrum von **13**, aus dem die geminale Kopplungskonstante für C-1' mit 1'-H von 169.5 Hz zu entnehmen ist. Dieser Wert liegt im Bereich eines äquatorialen Protons⁹⁾. Die gesamten Befunde lassen sich am besten so interpretieren, daß im Garosamin-Teil von **13** nicht mehr die normale ⁴C₁-Sesselform vorliegt, sondern weitgehend eine Bootkonformation (*B*_{1,4}) oder eine Twistkonformation, bei der C-4' nach unten geklappt ist.

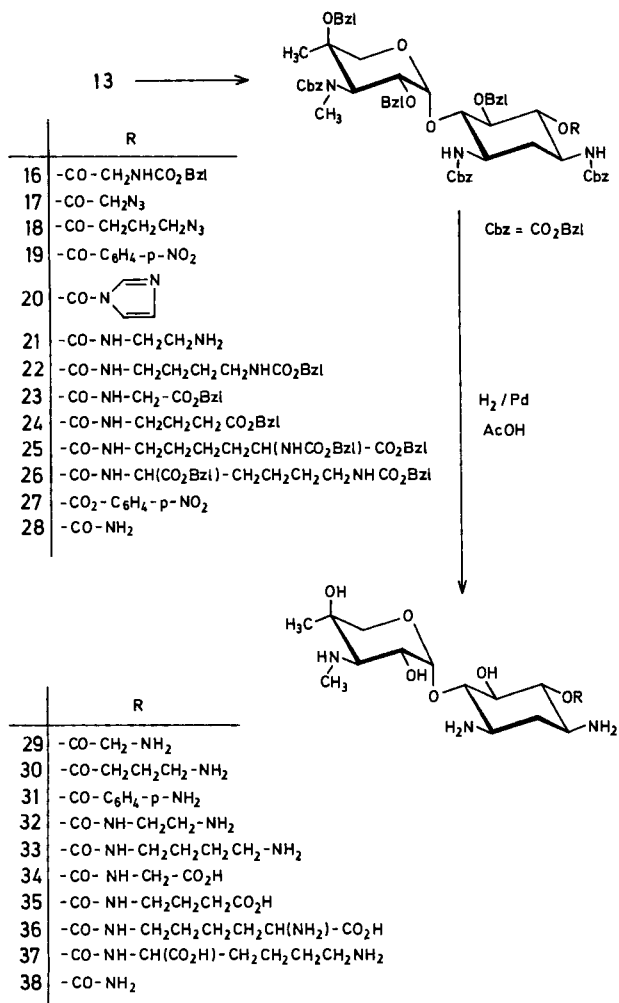
Es wurde auch geprüft, ob in **13** die unveränderte Garamin-Struktur erhalten geblieben ist. Die Entblockierung von **13** mit Natrium in flüssigem Ammoniak und Überführung in das Sulfatsalz ergibt das erwartete Garamin-Sulfat, das jetzt im NMR-Spektrum für den Garosamin-Teil Werte liefert, die mit der normalen ⁴C₁-Konformation gut zu vereinbaren sind. Entblockiert man **13** durch Hydrogenolyse, so entsteht ein chromatographisch identisches Garamin-Acetat. Überraschenderweise weist das NMR-Spektrum dieser Verbindung wiederum auf eine Bevorzugung der Boot-Konformation im Garosamin-Teil hin. Offenbar wird beim nur schwach dissoziierten Garosamin-Acetat-Anteil die Konformation des Aminozuckers in ähnlicher Weise verändert wie bei **13**.

Bei der Hydrolyse zum Benzylether **13** ist auch Purpurosamin A aus dem Gentamicin C₁, das mit 40% den Hauptbestandteil des Gentamicin-C-Komplexes ausmacht, als Bis(benzyloxycarbonyl)-Verbindung **14** zu isolieren. Bei dessen Hydrogenolyse ergibt sich die Mono-benzyloxycarbonyl-Verbindung **15**, die gegen eine weitere hydrogenolytische Spaltung resistent ist.

Es war vorgesehen, an die 4-OH-Gruppe des Garamins anstelle des Purpurosamins verschiedene Aminosäuren und Amine in esterartiger oder carbamidsäureester-artiger Bindung zu knüpfen. Als Ausgangsprodukt wurde in allen Fällen das Derivat **13** gewählt, das alkalistabil selektiv blockiert ist und durch Hydrogenolyse in einem Schritt entblockiert werden kann. Symmetrisches *N*-(Benzyloxycarbonyl)glycin-anhydrid¹⁰⁾ reagiert mit **13** zu dem Garaminester **16**. Bei längerkettigen Aminosäuren erwies sich die symmetrische Anhydrid-,¹⁰⁾ DCC-¹¹⁾ oder Imidazolid-¹²⁾ Methode jedoch als nicht effektiv genug, um die schwierig herzustellende Ester-Bindung der Aminosäure mit dem Cyclitrest zu knüpfen.

Geeignet sind jedoch die Azido-carbonsäurechloride. So reagiert Azidoacetylchlorid¹³⁾ und 4-Azidobutyrylchlorid glatt mit dem Garamin-Derivat **13** zu den Estern **17** und **18**. Zur Herstellung eines *p*-Aminobenzoessäure-Derivates ist es am zweckmäßigsten, **13** mit

p-Nitrobenzoylchlorid zum Derivat **19** zu acylieren. Die Entblockierung und Reduktion der Derivate **16**–**19** gelingt durch katalytische Hydrierung mit Palladium in wäßriger Essigsäure in einem Schritt, wobei **16** und **17** gleichermaßen **29** liefern. Aus **18** und **19** wird in analoger Weise ein Garamin-Kupplungsprodukt **30** und **31** mit 4-Aminobuttersäure bzw. *p*-Aminobenzoesäure erhalten. Alle dargestellten Kupplungsprodukte wiesen die erwarteten NMR-Daten auf.

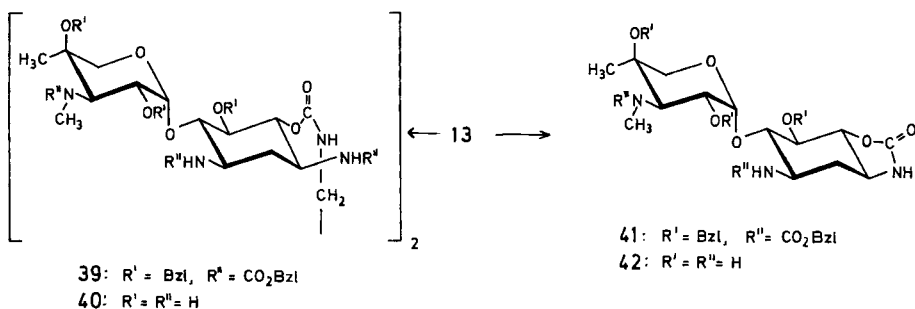


In den weiteren Untersuchungen sollten Amine und Aminosäuren carbamidsäureesterartig an die 4-OH-Gruppe des Garamins angeknüpft werden. Als ein sehr gut hierfür geeignetes Zwischenprodukt erwies sich das 1-Imidazolylcarbonyl-garamin-Derivat **20**. Dieses ist aus **13** und *N,N'*-Carbonyldiimidazol in guter Ausbeute zugänglich^{14, 15}. Es läßt sich zwar nicht direkt mit Aminen oder Ammoniak zu Carbamidsäureestern aminolysieren, da unter den relativ alkalischen Bedingungen auch die Benzyloxycarbonyl-Gruppen

teilweise angegriffen werden. Sehr gut gelingt dagegen die Aminolyse von **20** mit den Toluolsulfonsäuresalzen von Aminen.

Die Umsetzung von **20** mit dem Bis-toluolsulfonat des Ethylendiamins führt zu zwei Produkten. Das erste Produkt besitzt die erwartete Konstitution **21**. Bei dem zweiten Produkt handelt es sich um das Dimere **39** mit zwei Garamin-Resten. Im NMR-Spektrum von **39** tritt ein Triplet bei $\delta = 3.06$ für die vier Methylenprotonen des Ethylendiamins auf, das aber im Vergleich zum Integral des Garamins nur zwei Protonen repräsentiert. Es müssen demnach zwei äquivalente Garaminmoleküle vorhanden sein.

Mit dem Bis-toluolsulfonsäuresalz des Tetramethylethylendiamins ergibt **20** nach anschließender Benzyloxycarbonylierung ein einheitliches Produkt, dem nach den NMR-Daten die Konstitution **22** zugeordnet werden kann. Die Bildung eines entsprechenden dimeren Produktes ist hierbei nicht zu beobachten. Die Entblockierung der Diamino-Derivate gelingt gleichfalls durch Hydrierung mit Palladium in Essigsäure. Aus **21** und **22** sind die entblockierten Derivate **32** und **33** erhältlich. Das dimere **39** ergibt in entsprechender Weise das dimere Garamin-Derivat **40**.



Das Imidazol-Zwischenprodukt **20** läßt sich gleichfalls mit den Toluolsulfonsäuresalzen von Aminosäureestern aminolysieren. Unter diesen Bedingungen reagiert das Salz des Glycin-benzylesters¹⁶⁾ mit **20** zum Derivat **23**, und das Salz des 4-Aminobuttersäure-benzylesters mit **20** zu **24**. Von den L-Lysin-Derivaten wurden die Toluolsulfonate von N^{α} -Benzyloxycarbonyl-L-lysin-benzylester¹⁶⁾ und N^{ϵ} -Benzyloxycarbonyl-L-lysin-benzylester¹⁶⁾ mit **20** umgesetzt. Hierbei werden die Kombinationsprodukte **25** und **26** isoliert. Alle Aminosäure-Kombinationsverbindungen **23**–**26** ließen sich durch katalytische Hydrierung glatt vollständig entblockieren zu den Garamin-Derivaten **34**–**37**, die als Acetate isoliert wurden. Die NMR-Daten der dargestellten Verbindungen standen mit den Konstitutionen in guter Übereinstimmung.

Eine Ammonolyse von **20** mit Ammoniak oder Ammoniumsalzen war nicht möglich. Daher wurde durch Umsetzung von **13** mit *p*-Nitrophenoxycarbonylchlorid der Ester **27** dargestellt. Dieser ließ sich mit methanolischem Ammoniak zum 4-*O*-Carbamoyl-Derivat **28** umsetzen¹⁷⁾. Dessen katalytische Hydrierung liefert dann den Grundkörper dieser Reihe, das Garamin-Produkt **38**. Alle dargestellten Garamin-Derivate **29**–**38** wurden auf antibiotische Wirksamkeit getestet und wiesen keine nennenswerte Hemmwirkung auf.

Es wurden auch Versuche unternommen, in **13** an der 4-OH-Gruppe eine Ether-Funktion zu knüpfen. Bei der Einwirkung von Natriumhydrid und Alkylhalogeniden weicht die Reaktion jedoch stets aus. Es werden unter den stark alkalischen Bedingungen die nicht mehr alkylierbaren Cyclocarbonyl-Verbindungen **41** gebildet. Durch Hydrogenolyse erhält man das Garamin-Derivat **42**, dessen Konstitution durch Analyse des NMR-Spektrums sichergestellt wird.

Der Firma *E. Merck*, Darmstadt, und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sind wir für die Unterstützung der Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch auf DC-Fertigfolien, beschichtet mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), verfolgt. Anfärbung mit 2proz. Naphthoresorcinlösung/2 N H₂SO₄ (1:1) oder ethanolischer Ninhydrinlösung. — Säulenchromatographische Trennungen: Kieselgel nach Herrmann (0.15–0.30 mesh). — Schmelzpunkte: Mettler-Schmelzpunktbestimmungsgerät FP 61, korrigiert. — Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter 241, 1-dm-Küvetten. — ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WH 270, innerer Standard TMS. — IR-Spektren: Perkin-Elmer-237, KBr-Preßling oder Film.

Allgemeine Vorschrift zur Reinigung der blockierten Garamin-Derivate: Die nach Kieselgel-Säulentrennung oder -Filtration erhaltenen Produkte werden in wenig Dichlormethan aufgenommen. Die Lösungen werden mit Diethylether versetzt und die Produkte unter starkem Rühren durch tropfenweises Zugeben von n-Pentan meist als amorphe Feststoffe gefällt, die abfiltriert werden können.

Allgemeine Vorschrift zur Entblockierung durch katalytische Hydrierung: Das zu entblockierende Produkt wird in wenig Eisessig vollständig gelöst. Dann wird mit Wasser bis zur gerade wieder verschwindenden Trübung versetzt. Diese Lösung wird zu vorhydriertem Palladium-Mohr in Eisessig gegeben. Nach vollständiger Reaktion wird die Lösung zur Entfernung auch kleinster Palladiumteilchen durch Celite filtriert. Das Filtrat wird bei 0.1 Torr bei möglichst niedriger Temp. eingengt und mehrfach mit Methanol/Toluol-Gemisch nachdestilliert. Das Produkt wird nach Fällung mit Dichlormethan aus methanolischer Lösung als amorpher Feststoff erhalten.

1,3,3'-Tris-N-(benzyloxycarbonyl)garamin (8)⁸⁾: 15 g Gentamicin-C-Komplex (**1**) als Sulfat und 40 g Natriumcarbonat werden in 250 ml Wasser gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren werden innerhalb von 30 min 40 ml Chlorameisensäure-benzylester zugetropft. Es wird bei Raumtemp. weitere 20 h gerührt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphasen werden mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Man nimmt den Sirup in wenig Dichlormethan auf, versetzt mit Ether und fällt unter starkem Rühren mit n-Pentan. Es werden 23 g (96%) 1,2'',3,3',6''-Pentakis-N-(benzyloxycarbonyl)gentamicin C (**2**) erhalten, das in dieser Form für die weitere Spaltung eingesetzt wird.

3.0 g **2** werden bei Raumtemp. in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 1.5 h wird die Trifluoressigsäure bei 0.1 Torr abgezogen. (Sie kann aus den Kühlfallen zurückgewonnen werden). Der anfallende Sirup wird mehrmals mit Toluol bis zur Trockne eingengt und an einer Kieselgelsäule (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 15:1) getrennt. Es werden 1.3 g (66%) eines amorphen Feststoffes isoliert, der mit einer aus Sisomicin gewonnenen Vergleichsprobe identisch ist. Schmp. 105–110°C, $[\alpha]_D^{25} = +68^\circ$ ($c = 1$ in CHCl₃) (Lit.⁷⁾ 104–112°C, $[\alpha]_D^{25} = 69.6^\circ$ (Ethanol).

¹H-NMR ([D₆]DMSO, 270 MHz, 120°C): 2a-H $\delta = 1.45$ ddd, 2e-H 2.05 ddd, 1'-H 5.15 d, 3'-H 3.25 d, 5'a-H 3.13 d, 5'e-H 4.02 d, 4'-CH₃ 0.81 s, 3'-NCH₃ 2.97 s, NH 6.60 d u. 6.93 d, Ph

7.24–7.44 m, Ph-CH₂ 5.02 s, 5.05 s u. 5.10 s; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.1$, $J_{2a,2e} = 12.2$, $J_{2a,3} = 12.1$, $J_{2e,3} = 4.1$, $J_{1',2'} = 3.5$, $J_{2',3'} = 8.6$, $J_{5'a,5'e} = 12.0$, $J_{NH,CH} = 7$ Hz.

1,3,3'-Tris-*N*-(methoxycarbonyl)garamin (9)⁸⁾: Zur Lösung von 5.0 g Gentamicin-C-sulfat (**1**) in 50 ml Wasser werden 20 g Na₂CO₃ gegeben und unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 10 ml Chlorameisensäure-methylester zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. wird mit Wasser verdünnt und mehrfach mit viel Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden getrocknet und eingeengt. Es werden 5.1 g 1,2'',3,3',6''-Pentakis-*N*-(methoxycarbonyl)gentamicin C (**3**) als amorpher Feststoff erhalten. Die Lösung von 1.0 g **3** in Trifluoressigsäure (10 ml) wird 0.5 h bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wird bei 0.1 Torr eingeengt und mehrmals mit Toluol nachdestilliert. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol (10:1) chromatographiert und ergibt als Hauptprodukt einen amorphen Feststoff. Ausb. 350 mg (54%), Schmp. 141–146°C, $[\alpha]_D^{22} = +112^\circ$ ($c = 1$ in Methanol).

¹H-NMR ([D₅]Pyridin, 270 MHz, 100°C): 2a-H $\delta = 1.88$ ddd, 2e-H 2.69 ddd, 1'-H 5.70 d, 5'a-H 3.61 d, 5'e-H 3.83 d, 4'-CH₃ 1.31 s, 3'-NCH₃ 3.36 s, NH 7.04 d u. 7.39 d, CO₂CH₃ 3.66 s, 3.67 s u. 3.67 s; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.1$, $J_{2a,2e} = 12.0$, $J_{2a,3} = 12.1$, $J_{2e,3} = 4.0$, $J_{1',2'} = 3.0$, $J_{5'a,5'e} = 12.0$, $J_{NH,CH} = 6.1$ bzw. 7.1 Hz.

C₁₉H₃₃N₃O₁₂ (495.5) Ber. C 46.06 H 6.71 N 8.48 Gef. C 45.83 H 6.52 N 8.31

1,3,3'-Tris-*N*-(ethoxycarbonyl)garamin (10)⁸⁾: Zur Lösung von 5.0 g Gentamicin-C-sulfat (**1**) in 60 ml Methanol/Wasser (1:1) werden 10 g Na₂CO₃ gegeben und unter kräftigem Rühren 15 ml Pyrokohlensäure-diethylester zugetropft. Es wird 1 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Es werden 5.4 g (ca. 93%) 1,2'',3,3',6''-Pentakis-*N*-(ethoxycarbonyl)gentamicin C (**4**) als amorpher Feststoff erhalten.

1.0 g **4** wird bei Raumtemp. in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 0.5 h Stehenlassen wird bei 0.1 Torr die Trifluoressigsäure abgedampft und mehrmals mit Toluol nachdestilliert. Nach Schichtchromatographie mit Dichlormethan/Methanol (10:1) wird ein amorpher Feststoff erhalten. Ausb. 340 mg (53%), Schmp. 138–142°C, $[\alpha]_D^{23} = +98^\circ$ ($c = 1$ in Methanol) (Lit.⁷⁾ Schmp. 128–140°C; $[\alpha]_D = +99.2^\circ$, Methanol).

¹H-NMR ([D₅]Pyridin, 270 MHz, 100°C): 2a-H $\delta = 1.90$ ddd, 2e-H 2.73 ddd, 1'-H 5.71 d, 5'a-H 3.64 d, 4'-CH₃ 1.35 s, 3'-NCH₃ 3.39 s, NH 7.09 d u. 7.38 d, CO₂CH₂CH₃ 1.19 t, 1.20 t u. 1.23 t, CO₂CH₂CH₃ 4.19 q, 4.19 q u. 4.23 q; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.1$, $J_{2a,2e} = 12.0$, $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{2e,3} = 4.0$, $J_{1',2'} = 3.1$, $J_{5'a,5'e} = 12.1$, $J_{NH,CH} = 6.1$ bzw. 7.1 Hz.

2'-*O*-Acetyl-1,3,3'-tris-*N*-(benzyloxycarbonyl)garamin (11): Die Lösung von 1.0 g 1,2'',3,3',6''-Pentakis-*N*-(benzyloxycarbonyl)gentamicin C (**2**) in 5 ml absol. Pyridin wird mit 0.5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 20 h bei Raumtemp. wird bei 0.1 Torr eingeengt und der erhaltene Sirup mehrmals mit Toluol nachdestilliert. Es wird 1.0 g *O*-acetyliertes Gentamicin-C-Derivat **5** erhalten. Man nimmt mit 5 ml Trifluoressigsäure auf und läßt 1 h bei Raumtemp. stehen. Die Trifluoressigsäure wird bei 0.1 Torr abgedampft und der erhaltene Sirup mehrmals mit Toluol nachdestilliert. Anschließend wird der leicht gelbliche Sirup mit Dichlormethan/Methanol (15:1) über eine Kieselgelsäule chromatographiert. Es werden 300 mg (45%) eines amorphen Feststoffes isoliert. Daneben fallen ca. 50 mg Di-*O*-acetyl-Derivat **12** an. Schmp. 105–110°C, $[\alpha]_D^{22} = +65^\circ$ ($c = 1$ in CHCl₃) (Lit.⁷⁾ Schmp. 193–107°C; $[\alpha]_D = +66.6^\circ$; Ethanol).

¹H-NMR ([D₇]DMF, 270 MHz, 120°C): 2a-H $\delta = 1.59$ ddd, 2e-H 2.17 ddd, 1'-H 5.45 d, 5'a-H 3.26 d, 4'-CH₃ 1.10 s, 3'-NCH₃ 2.97 s, Ph 7.26–7.47 m, Ph-CH₂ 5.19 s, 5.10 s, 5.14 d u. 5.03 d, COCH₃ 1.96 s, NH 6.60 d u. 6.41 d; $J_{1,2a} = 12.1$, $J_{1,2e} = 4.1$, $J_{2a,2e} = 12.0$, $J_{2a,3} = 12.1$, $J_{2e,3} = 4.1$, $J_{1',2'} = 3.7$, $J_{5'a,5'e} = 12.0$, $J_{PhCH_2} = 12.0$, $J_{NH} = 6.8$ u. 7.8 Hz.

2',5'-Di-*O*-acetyl-1,3,3'-tris-*N*-(benzyloxycarbonyl)garamin (12): Die Lösung von 1.0 g **2** in 5 ml absol. Pyridin wird mit 4 ml Acetanhydrid versetzt. Man beläßt 20 h bei Raumtemp. und erhitzt

anschließend 9 h auf 75°C. Danach wird bei 0.1 Torr eingengt und mehrmals mit Toluol nachdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt (ca. 1 g) wird bei Raumtemp. in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst und die Lösung 1 h stehengelassen. Danach wird bei 0.1 Torr eingengt, der Sirup mehrmals mit Diethylether behandelt und eingedampft. Das erhaltene schwach gelbliche glasartige Produkt wird mittels Schichtchromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 15:1) gereinigt. Es werden 380 mg (55%) eines amorphen Feststoffes erhalten. Schmp. 118–122°C, $[\alpha]_D^{25} = +59^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3) (Lit.⁷⁾ Schmp. 115–122°C; $[\alpha]_D = +62.8^\circ$, Methanol).

¹H-NMR ($[\text{D}_7]\text{DMF}$, 270 MHz, 120°C): 2a-H $\delta = 1.66$ ddd, 2e-H 2.25 ddd, 1'-H 5.38 d, 5'-H 3.29 d, 4'-CH₃ 1.08 s, 3'-NCH₃ 2.96 s, Ph 7.27–7.47 m, Ph-CH₂ 5.17 s, 5.10 s, 5.15 s, 5.15 d u. 5.02 d, COCH₃ 1.97 s u. 2.07 s, NH 6.60 d u. 6.47 d; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.1$, $J_{2a,2e} = 12.0$, $J_{2a,3} = 12.1$, $J_{2e,3} = 4.1$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{5',5'e} = 12.0$, $J_{\text{CH,NH}} = 6.8$ u. 7.8, $J_{\text{PhCH}_2} = 12.0$ Hz.

2',4',5'-Tri-O-benzyl-1,3,3'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)garamin (13): Eine Lösung von 15 g **2** in 150 ml absol. DMF wird unter Eiskühlung mit 7.5 g Natriumhydrid (50proz. in Öl) 0.5 h gerührt. Danach werden unter weiterem Rühren bei 0°C in 0.5 h 37.5 ml Benzylbromid zugetropft. Anschließend wird 3.5 h unter Eiskühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wird zunächst mit Essigester, dann mit Eiswasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit MgSO_4 getrocknet und nach Eindampfen bei 0.3 Torr/60°C vom DMF befreit. Man nimmt den erhaltenen Sirup in 90 ml Dichlormethan auf, versetzt mit 250 ml Ether und läßt unter starkem Rühren 1.5 l n-Pentan zutropfen. Vom ausgefallenen Produkt wird dekantiert und an der Ölpumpe getrocknet. Es werden 18 g des benzylierten Produktes **7** erhalten (99%). 5.0 g dieses Produktes werden bei Raumtemp. in 30 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 1 h wird bei 0.1 Torr eingedampft (Wiedergewinnung der Trifluoressigsäure in den Kühlfallen). Nach mehrmaligem Behandeln mit Ether wird das erhaltene Rohprodukt über eine Kieselgelsäule (150 g Kieselgel) mit Laufmittel Dichlormethan/Methanol (100:1) gereinigt. Es werden 1.5 g (42%) eines amorphen Feststoffes erhalten. Schmp. 80–84°C, $[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

¹H-NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 270 MHz, 120°C): 2a-H $\delta = 2.01$ ddd, 2e-H 1.43 ddd, 1'-H 4.86 d, 2'-H 3.76 dd, 3'-H 3.60 d, 5'a-H 3.28 d, 5'e-H 3.83 d, 4'-CH₃ 1.21 s, 3'-NCH₃ 2.68 s, Ph 7.04–7.41 m, Ph-CH₂ 5.05 s, 5.06 s, 5.10 d, 5.01 d, 4.80 s, 4.84 d u. 4.60 d, 4.41 s; $J_{1,2a} = 12.1$, $J_{1,2e} = 4.1$, $J_{2a,2e} = 12.0$, $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{2e,3} = 4.0$, $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 4.0$, $J_{5'a,5'e} = 12.1$, $J_{\text{PhCH}_2} = 11.8$ bzw. 12.6 Hz.

$\text{C}_{58}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{12}$ (994.2) Ber. C 70.07 H 6.38 N 4.23 Gef. C 69.87 H 6.31 N 4.24

2,6-Bis-N-(benzyloxycarbonyl)purpurosamin A (14): Bei der Darstellung von **8** und **13** fällt nach der Säulentrennung (Dichlormethan/Methanol 15:1 bzw. 100:1) ein kristallines Produkt an. Schmp. 138°C, $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

¹H-NMR (CDCl_3 , 270 MHz, 25°C): 1-H $\delta = 5.96$ d, 2-H 3.60 m, 3a-, 3e-, 4a-u. 4e-H 1.24–1.78 m, 5-H 3.70 m, 6-H 4.16 dd, 6-CH₃ 1.14 d, 6-NCH₃ 2.73 s, Ph 7.11–7.41 m, Ph-CH₂ 5.07 s, 4.69 d u. 4.02 d; $J_{1,2} = 6.7$, $J_{5,6} = 6.8$, $J_{6,\text{CH}_3} = 7.0$, $J_{\text{PhCH}_2} = 15.0$ Hz.

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ (442.5) Ber. C 65.14 H 6.83 N 6.33 Gef. C 65.30 H 6.73 N 6.28

6-N-(Benzyloxycarbonyl)purpurosamin A (15): 100 mg **14** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit Palladium in wäßriger Essigsäure hydriert. Nach Aufarbeiten kristallisiert das Produkt aus Dichlormethan nach Zugabe von Ether. Ausb. 80 mg (96%), Schmp. 139°C, $[\alpha]_D^{25} = -98^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3).

¹H-NMR (CDCl_3 , 270 MHz, 25°C): 1-H $\delta = 5.78$ d, 2-H 3.68 m, 3a-, 3e-, 4a-u. 4e-H 1.44–1.89 m, 5-H 3.79 m, 6-H 2.88 dd, 6-CH₃ 1.23 d, 6-NCH₃ 2.60 s, Ph 7.25–7.43 m, Ph-CH₂ 4.35 d u. 3.75 d; $J_{1,2} = 7.3$, $J_{6,\text{CH}_3} = 7.0$, $J_{\text{PhCH}_2} = 15.0$ Hz.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (368.4) Ber. C 58.68 H 7.66 N 7.60 Gef. C 58.59 H 7.52 N 7.53

2',4',5'-Tri-O-benzyl-1,3,3'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4-O-[N-(benzyloxycarbonyl)glycyl]garamin (16): Die Lösung von 250 mg **13** in 10 ml absol. Pyridin wird nach und nach unter Eiskühlung

mit 700 mg frisch kristallisiertem symmetrischem *N*-(Benzyloxycarbonyl)glycin-anhydrid versetzt. Anschließend wird bei Raumtemp. 16 h gerührt, dann bei 0.1 Torr auf ein Drittel des Volumens eingengt, mit eiskalter NaHCO_3 -Lösung versetzt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphase wird noch zweimal mit NaHCO_3 -Lösung, dann mit Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und bei 0.1 Torr eingengt. Reste von Pyridin werden mehrmals mit Toluol azeotrop abgedampft. Der erhaltene Sirup wird in wenig Dichlormethan aufgenommen. Es wird wie üblich gefällt. Ausb. 300 mg (72%), Schmp. $75-79^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +12^\circ$ ($c = 0.8$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_7]$ DMF, 270 MHz, 120°C): 2a-H $\delta = 2.41$ ddd, 2e-H 1.67 ddd, 1'-H 5.34 d, 2'-H 3.92 dd, 3'-H 3.72 d, 3'-NCH₃ 2.77 s, Ph 7.08–7.51 m, Ph-CH₂ 5.33 d u. 5.16 d, 5.12 s, 5.10 s, 4.99 d u. 4.67 d, 4.72 d u. 4.50 d, 4.87 d u. 4.53 d, 4.40 s, Gly-CH₂ 3.72 d u. 3.75 d; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.1$, $J_{2a,2e} = 12.1$, $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{2e,3} = 4.1$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 3.6$, $J_{5'a,5'e} = 12.4$, $J_{\text{PhCH}_2} = 12.0$, 11.4, 12.0, 11.9, $J_{\text{GlyCH}_2} = 12.0$ Hz.

$\text{C}_{68}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_{15}$ (1185.4) Ber. C 68.90 H 6.12 N 4.73 Gef. C 69.05 H 6.17 N 4.79

4-*O*-(Azidoacetyl)-2',4',5-tri-*O*-benzyl-1,3,3'-tris-*N*-(benzyloxycarbonyl)garamin (17): Die Lösung von 500 mg 13 in 4 ml absol. DMF wird mit 0.1 ml Triethylamin versetzt und bei Raumtemp. mit 150 mg Azidoacetylchlorid umgesetzt. Nach 16 h bei Raumtemp. wird 8 h auf 60°C erhitzt. Dann wird mit Chloroform verdünnt, mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser ausgeschüttelt, die Chloroformphase mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Chromatographische Säulentrennung an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (100:1) ergibt einen amorphen Feststoff. Ausb. 490 mg (90%), Schmp. $73-76^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +15^\circ$ ($c = 0.7$ in CHCl_3).

IR (KBr): 2115 cm^{-1} (N_3). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, 270 MHz, 120°C): 2a-H $\delta = 2.47$ ddd, 2e-H 1.65 ddd, 1'-H 5.05 d, 2'-H 3.98 dd, 3'-H 3.79 d, 5'a-H 3.42 d, 5'e-H 4.01 d, 4'-CH₃ 1.33 s, 3'-NCH₃ 2.81 s, Ph 7.14–7.56 m, Ph-CH₂ 5.25 d u. 5.17 d, 5.17 s, 5.00 s, 4.97 d u. 4.65 d, 4.77 d u. 4.63 d, 4.45 s, Gly-CH₂ 3.44 d u. 3.75 d; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.2$, $J_{2a,2e} = 12.0$, $J_{2a,3} = 12.1$, $J_{2e,3} = 4.1$, $J_{1',2'} = 3.2$, $J_{2',3'} = 3.6$, $J_{5'a,5'e} = 12.0$, $J_{\text{PhCH}_2} = 12.4$, 12.0 u. 11.4, $J_{\text{GlyCH}_2} = 12.5$ Hz.

$\text{C}_{60}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{O}_{13}$ (1077.2) Ber. C 66.98 H 6.05 N 7.81 Gef. C 67.20 H 6.12 N 7.27

4-*O*-(4-Azidobutyl)-2',4',5-tri-*O*-benzyl-1,3,3'-tris-*N*-(benzyloxycarbonyl)garamin (18): Die Lösung von 500 mg 13 in 5 ml absol. DMF wird mit 100 mg Triethylamin und 100 mg 4-Azidobutylchlorid versetzt und bei 80°C 24 h gerührt. Dann wird mit Dichlormethan verdünnt, mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft, zur Entfernung des DMF schließlich bei $40^\circ\text{C}/0.1$ Torr. Ausb. 480 mg (86%), Schmp. $75-77^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +19^\circ$ ($c = 0.3$ in CHCl_3).

IR (KBr): 2115 cm^{-1} (N_3). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_7]$ DMF, 270 MHz, 120°C): 2a-H $\delta = 2.41$ ddd, 2e-H 1.61 ddd, 1'-H 5.10 d, 2'-H 3.94 dd, 3'-H 3.73 d, 5'a-H 3.38 d, 5'e-H 3.96 d, 4'-CH₃ 1.30 s, 3'-NCH₃ 2.79 s, Ph 7.10–7.51 m, Ph-CH₂ 5.17 d u. 4.96 d, 5.14 s, 4.99 d u. 4.74 d, 4.94 d u. 4.60 d, 4.42 s, But-CH₂ 1.74 m, 2.20 m, 3.28 m; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.1$, $J_{2a,2e} = 12.2$, $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{2e,3} = 4.1$, $J_{1',2'} = 4.0$, $J_{1',3'} = 3.8$, $J_{5'a,5'e} = 12.0$, $J_{\text{PhCH}_2} = 12.2$, 11.9 u. 11.4.

$\text{C}_{62}\text{H}_{68}\text{N}_6\text{O}_{13}$ (1105.3) Ber. C 67.38 H 6.20 N 7.60 Gef. C 67.54 H 6.16 N 7.69

2',4',5-Tri-*O*-benzyl-1,3,3'-tris-*N*-(benzyloxycarbonyl)-4-*O*-(4-nitrobenzoyl)garamin (19): Die Lösung von 300 mg 13 in 5 ml absol. Pyridin wird mit 250 mg frisch kristallisiertem 4-Nitrobenzoylchlorid versetzt und über Nacht bei 80°C gerührt. Anschließend wird bei 0.1 Torr eingengt. Die Reste von Pyridin werden mehrmals azeotrop mit Toluol abgedampft und der erhaltene Sirup über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol (100:1) filtriert. Ausb. 250 mg (72%), Schmp. $59-65^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +15.1^\circ$ ($c = 0.9$ in CHCl_3).

IR (KBr): 1350 u. 1560 cm^{-1} (NO_2). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_7]$ DMF, 270 MHz, 120°C): 2a-H $\delta = 2.45$ ddd, 2e-H 1.69 ddd, 4-H 5.70 dd, 1'-H 5.00 d, 2'-H 3.97 dd, 3'-H 3.75 d, 5'a-H 3.43 d, 5'e-H 3.99 d, 4'-CH₃ 1.30 s, 3'-NCH₃ 2.79 s, Ph 7.21–7.50 m, Ph-CH₂ 5.24 d u. 5.15 d, 5.00 s, 5.00 s, 5.02 d u.

4.93 d, 4.74 d u. 4.57 d, 4.45 d u. 4.37 d, 4-NO₂Ph 8.07–8.30 m; $J_{1,2a} = 12.6$, $J_{1,2e} = 4.2$, $J_{2a,2e} = 12.4$, $J_{2a,3} = 12.6$, $J_{2e,3} = 4.2$, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 9.8$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 3.6$, $J_{5'a,5'e} = 12.4$, $J_{PhCH_2} = 12.0$, 12.0, 11.5 u. 12.4 Hz.

C₆₅H₆₆N₄O₁₅ (1143.3) Ber. C 68.29 H 5.82 N 4.90 Gef. C 68.23 H 5.90 N 4.94

2',4',5-Tri-O-benzyl-1,3,3'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4-O-(1-imidazolylcarbonyl)garamin (20): Die Lösung von 500 mg **13** in 5 ml absol. THF wird unter Rühren bei Raumtemp. mit 300 mg N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt und 3 h bei ca. 75°C Badtemp. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird eingengt, mit Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit 10proz. wäßriger Citronensäurelösung, dann mit Wasser ausgeschüttelt, mit MgSO₄ getrocknet, eingengt und über eine Säule von 55 g Kieselgel (Toluol/Ethanol 40:1) gereinigt. Es fällt ein amorpher Feststoff an. Ausb. 480 mg (88%), Schmp. 80–84°C, $[\alpha]_D^{22} = +7^\circ$ ($c = 1$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR ([D₆]DMSO, 270 MHz, 210°C): 2a-H $\delta = 2.32$ ddd, 2e-H 1.56 ddd, 4-H 5.47 dd, 1'-H 4.85 d, 2'-H 3.83 dd, 3'-H 3.67 d, 5'a-H 3.39 d, 5'e-H 3.90 d, 4'-CH₃ 1.24 s, 3'-NCH₃ 2.68 s, Ph 6.93–7.41 m, Ph-CH₂ 5.15 d u. 5.07 d, 4.96 s, 4.90 d u. 4.85 d, 4.85 d u. 4.65 d, 4.48 s, 4.32 s, 2''-H 7.96 t; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.2$, $J_{2a,2e} = 12.6$, $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{2e,3} = 4.2$, $J_{3,4} = 10.0$, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{1',2'} = 3.2$, $J_{2',3'} = 3.6$, $J_{5'a,5'e} = 12.6$, $J_{PhCH_2} = 12.6$, 10.2 u. 11.8 Hz.

C₆₂H₆₅N₅O₁₃ (1088.2) Ber. C 68.43 H 6.02 N 6.47 Gef. C 68.55 H 6.01 N 6.20

4-O-(2-Aminoethylcarbamoyl)-2',4',5-tri-O-benzyl-1,3,3'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)garamin (21) und 4-O,4'-O-[1,2-Ethandiybis(carbamoyl)]bis[(2',4',5-tri-O-benzyl-1,3,3'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)garamin] (39): Die Lösung von 1.0 g **20** in THF wird 60 h mit 450 mg des Bis-toluolsulfonsäure-Salzes von Ethylendiamin bei 70°C unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit Chloroform verdünnt, mit 10proz. Citronensäurelösung und Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Produktgemisch wird über eine Kieselgelsäule (Dichlormethan/Methanol 100:1) getrennt. Das polare Produkt färbt nach Dünnschichtchromatographie (Toluol/Ethanol 40:1) mit Ninhydrin an. Es kann als monomeres Derivat **21** charakterisiert werden. Ausb. 190 mg (19%), Schmp. 69–75°C, $[\alpha]_D^{22} = +18.6^\circ$ ($c = 0.8$ in CHCl₃).

¹H-NMR ([D₇]DMF, 270 MHz, 120°C): 1-H/3-H $\delta = 4.13$ m, 2a-H 2.35 ddd, 2e-H 1.58 ddd, 4-H 5.34 dd, 1'-H 5.00 d, 2'-H 3.92 dd, 3'-H 3.71 d, 5'a-H 3.39 d, 5'e-H 3.97 d, 4'-CH₃ 1.30 s, 3'-NCH₃ 2.79 s, Ph 7.11–7.41 m, Ph-CH₂ 5.24 d u. 5.15 d, 5.20 s, 5.17 s, 4.99 d u. 4.90 d, 4.74 s, 4.48 s, NH-CH₂ 3.05 t u. 3.46 t; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.2$, $J_{2a,2e} = 12.6$, $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{2e,3} = 4.2$, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 9.8$, $J_{1',2'} = 4.0$, $J_{2',3'} = 3.9$, $J_{5'a,5'e} = 12.4$, $J_{PhCH_2} = 12.6$ u. 11.2, $J_{CH_2CH_2} = 6.9$ Hz.

C₆₁H₆₉N₅O₁₃ (1080.3) Ber. C 67.82 H 6.44 N 6.48 Gef. C 67.78 H 6.35 N 6.38

Das unpolare Produkt (**39**) färbt im Chromatogramm nicht mit Ninhydrin an. Ausb. 420 mg (44%), Schmp. 70–74°C, $[\alpha]_D^{22} = +18.0^\circ$ ($c = 1$ in CH₂Cl₂). – ¹H-NMR ([D₇]DMF, 270 MHz, 120°C): 1-H/3-H $\delta = 4.23$ m, 2a-H = 2.34 ddd, 2e-H 1.58 ddd, 4-H 5.33 dd, 1'-H 5.01 d, 2'-H 3.93 dd, 3'-H 3.73 d, 5'a-H 3.40 d, 5'e-H 3.99 d, 4'-CH₃ 1.30 s, 3'-NCH₃ 2.78 s, Ph 7.10–7.48 m, Ph-CH₂ 5.22 d u. 5.12 d, 5.19 s, 5.16 s, 4.95 d u. 4.84 d, 4.78 s, 4.41 s, NH-CH₂ 3.06 t; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.2$, $J_{2a,2e} = 12.6$, $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{2e,3} = 4.2$, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 9.8$, $J_{1',2'} = 4.0$, $J_{2',3'} = 4.0$, $J_{5'a,5'e} = 12.4$, $J_{PhCH_2} = 12.6$ u. 11.4, $J_{CH_2CH_2} = 6.0$ Hz.

C₁₂₀H₁₃₀N₈O₂₆ (2100.4) Ber. C 68.62 H 6.24 N 5.34 Gef. C 68.90 H 6.23 N 5.24

2',4',5-Tri-O-benzyl-1,3,3'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4-O-[4(benzyloxycarbonylamino)butylcarbamoyl]garamin (22): Die Lösung von 100 mg **20** in 2 ml THF wird unter Eiskühlung mit 2 Tropfen 1,4-Butandiamin und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit Chloroform verdünnt, mit Wasser, wäßriger 10proz. Citronensäurelösung

und wieder mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Man nimmt den erhaltenen Sirup in Methanol auf, gibt 200 mg Na_2CO_3 zu, läßt 0.1 ml Chlorameisensäure-benzylester zutropfen, verdünnt mit Chloroform, schüttelt mit Wasser aus, behandelt die organische Phase wie oben und trennt über eine Kieselgelsäule (Dichlormethan/Methanol 100:1). Ausb. 95 mg (84%), Schmp. $69-74^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +19.8^\circ$ ($c = 0.6$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_7]\text{DMF}$, 270 MHz, 120°C): 1-H/3-H $\delta = 4.15$, 2a-H 2.29 ddd, 4-H 5.27 dd, 5-H/6-H 3.62 dd u. 4.35 dd, 1'-H 5.08 d, 2'-H 3.91 dd, 3'-H 3.70 d, 5'a-H 3.38 d, 5'e-H 3.96 d, 4'-CH₃ 1.27 s, 3'-NCH₃ 2.79 s, Ph 7.10–7.48 m, Ph-CH₂ 5.19 d u. 5.11 d, 5.13 s, 5.08 s, 5.08 s, 4.98 d u. 4.71 d, 4.86 d u. 4.69 d, 4.51 d u. 4.45 d, 2'', 3''-CH₂ 1.48 m; 1'', 4''-CH₂ 3.11 m; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{2a,2e} = 12.0$, $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 9.8$, $J_{5,6} = 9.5$, $J_{1,6} = 9.5$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 3.8$, $J_{5'a,5'e} = 12.4$, $J_{\text{PhCH}_2} = 12.6$, 12.0, 11.0 u. 11.0 Hz.

$\text{C}_{71}\text{H}_{79}\text{N}_5\text{O}_{14}$ (1226.4) Ber. C 69.53 H 6.49 N 5.71 Gef. C 69.11 H 6.39 N 5.76

2',4',5'-Tri-O-benzyl-1,3,3'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4-O-[(benzyloxycarbonylmethyl)carbamoyl]garamin (23): Die Lösung von 500 mg **20** in 5 ml THF wird mit 400 mg Glycin-benzylester-toluolsulfonat¹⁶⁾ versetzt und bei 70°C über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit Chloroform verdünnt, mit Wasser, 10proz. wäßriger Citronensäurelösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, eingedampft und über eine Kieselgel-Säule (Dichlormethan/Methanol 100:1) filtriert. Ausb. 420 mg (77%), Schmp. $75-80^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +17.2^\circ$ ($c = 0.35$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_7]\text{DMF}$, 270 MHz, 120°C): 2a-H $\delta = 2.37$ ddd, 2e-H 1.63 ddd, 4-H 5.36 dd, 1'-H 5.05 d, 2'-H 3.96 dd, 3'-H 3.74 d, 5'a-H 3.42 d, 5'e-H 4.01 d, 4'-CH₃ 1.33 s, 3'-NCH₃ 2.81 s, Ph 7.11–7.56 m, Ph-CH₂ 5.21 s, 5.17 s, 5.24 d u. 5.15 d, 5.02 d u. 4.90 d, 4.78 d u. 4.76 d, 4.59 d u. 4.50 d, 4.51 s, Gly-CH₂ 3.74 s; $J_{1,2a} = 12.5$, $J_{1,2e} = 4.0$, $J_{2a,2e} = 12.6$, $J_{2a,3} = 12.5$, $J_{2e,3} = 4.0$, $J_{3,4} = 10.0$, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{1',2'} = 3.2$, $J_{2',3'} = 3.8$, $J_{5'a,5'e} = 12.6$, $J_{\text{PhCH}_2} = 12.4$, 11.5, 11.5 u. 16.0 Hz.

$\text{C}_{68}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_{15}$ (1185.3) Ber. C 68.90 H 6.12 N 4.73 Gef. C 68.91 H 6.05 N 4.87

2',4',5'-Tri-O-benzyl-1,3,3'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4-O-[3-(benzyloxycarbonyl)propylcarbamoyl]garamin (24): Die Lösung von 500 mg **20** in 5 ml THF wird mit dem Toluolsulfonsäuresalz des 4-Aminobuttersäure-benzylesters versetzt und über Nacht bei 70°C unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Chloroform verdünnt, mit Wasser, Citronensäurelösung und wieder mit Wasser ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wird mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Nach Filtrieren durch Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:1) Ausb. 450 mg (81%), Schmp. $74-80^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +30.1^\circ$ ($c = 1.1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_7]\text{DMF}$, 270 MHz, 120°C): 2a-H $\delta = 1.92$ ddd, 2e-H 1.84 ddd, 1'-H 5.09 d, 2'-H 3.94 dd, 3'-H 3.72 d, 5'a-H 3.46 d, 5'e-H 4.05 d, 4'-CH₃ 1.33 s, 3'-NCH₃ 2.83 s, Ph 7.19–7.53 m, Ph-CH₂ 5.23 s, 5.20 s, 5.25 d u. 5.10 d, 4.96 d u. 4.72 d, 4.89 d u. 4.82 d, 4.78 d u. 4.44 d, 4.19 s, But-CH₂ 1.86 m u. 3.91–3.99 m; $J_{1,2a} = 11.8$, $J_{1,2e} = 4.8$, $J_{2a,2e} = 11.4$, $J_{2a,3} = 11.8$, $J_{2e,3} = 4.8$, $J_{1',2'} = 3.4$, $J_{2',3'} = 4.4$, $J_{5'a,5'e} = 12.9$, $J_{\text{PhCH}_2} = 12.5$, 12.0, 11.5 u. 16.0 Hz.

$\text{C}_{70}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_{15}$ (1213.4) Ber. C 69.29 H 6.31 N 4.62 Gef. C 69.34 H 6.28 N 4.59

2',4',5'-Tri-O-benzyl-1,3,3'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)garamin-4-O-carbonyl-N^e-[N^e-(benzyloxycarbonyl)-L-lysine-benzylester] (25): Die Lösung von 300 mg **20** in THF wird mit dem Toluolsulfonsäuresalz von N^e-(Benzyloxycarbonyl)-L-lysine-benzylester¹⁶⁾ versetzt und über Nacht bei 70°C unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeiten wie bei **23** Ausb. 235 mg (61%), Schmp. $68-74^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +14.2^\circ$ ($c = 0.9$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_7]\text{DMF}$, 270 MHz, 120°C): 2a-H $\delta = 2.30$ ddd, 4-H 5.29 dd, 1'-H 5.03 d, 2'-H 3.92 dd, 3'-H 3.72 d, 5'a-H 3.40 d, 5'e-H 3.99 d, 4'-CH₃ 1.30 s, 3'-NCH₃ 2.79 s, Ph 7.08–7.51 m, Ph-CH₂ 5.21 d u. 5.13 d, 5.21 s, 5.14 s, 5.12 s, 4.89 d u. 4.71 d, 5.15 d u. 5.02 d, 4.57 d u. 4.41 d, 4.51 s,

NH 6.90 d u. 6.25 d, Lys-CH 1.17–1.93 m, 3.11 m u. 4.22–4.44 m; $J_{3,4} = 10.0$, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{1',2'} = 3.1$, $J_{2',3'} = 3.8$, $J_{5'a,5'e} = 12.6$, $J_{\text{PhCH}_2} = 12.0$, 10.8, 12.0 u. 16.0 Hz.

$\text{C}_{80}\text{H}_{87}\text{N}_5\text{O}_{17}$ (1390.5) Ber. C 69.10 H 6.31 N 5.04 Gef. C 69.01 H 6.35 N 5.08

2',4',5-Tri-O-benzyl-1,3,3'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)garamin-4-O-carbonyl-N^a-[N^c-(benzyloxycarbonyl)-L-lysin-benzylester] (26): Die Lösung von 300 mg **20** in THF wird mit dem Toluolsulfonsäuresalz von *N^c-(Benzyloxycarbonyl)-L-lysin-benzylester*¹⁶⁾ (250 mg) versetzt und über Nacht bei 70°C unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeiten wie bei der Darstellung von **23** Ausb. 245 mg (64%), Schmp. 69–74°C, $[\alpha]_D^{25} = +14.4^\circ$ ($c = 0.9$ in CHCl_3).

¹H-NMR ($[\text{D}_7]\text{DMF}$, 270 MHz, 120°C): 2a-H $\delta = 2.34$ ddd, 4-H 5.35 dd, 1'-H 5.09 d, 2'-H 3.93 dd, 3'-H 3.72 d, 5'a-H 3.36 d, 5'e-H 3.97 d, 4'-CH₃ 1.30 s, 3'-NCH₃ 2.78 s, Ph 7.08–7.53 m, Ph-CH₂ 5.24 d u. 5.14 d, 5.23 s, 5.21 s, 5.17 s, 4.87 d u. 4.78 d, 4.55 d u. 4.47 d, 4.79 d u. 4.50 d, 4.48 s, NH 6.69 d u. 6.40 d, Lys-CH 1.16–2.02 m, 3.11 m, 4.22–4.44 m; $J_{3,4} = 8.0$, $J_{4,5} = 8.0$, $J_{1',2'} = 3.9$, $J_{2',3'} = 3.8$, $J_{5'a,5'e} = 12.0$, $J_{\text{PhCH}_2} = 12.6$, 10.8, 11.6 u. 16.0 Hz.

$\text{C}_{80}\text{H}_{87}\text{N}_5\text{O}_{17}$ (1390.5) Ber. C 69.10 H 6.31 N 5.04 Gef. C 68.90 H 6.34 N 4.99

2',4',5-Tri-O-benzyl-1,3,3'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4-O-(4-nitrophenoxycarbonyl)garamin (27): Zur Lösung von 1.0 g **13** in 10 ml absol. Pyridin gibt man 700 mg Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und rührt 7 h bei Raumtemp. Danach wird bei 0.1 Torr eingengt, in Chloroform aufgenommen, mit 2 N H₂SO₄, NaHSO₄-Lösung und schließlich mit Wasser gewaschen, die Chloroformphase mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Sirup wird durch eine Kieselgel-Säule (Dichlormethan/Methanol 100:1) filtriert. Ausb. 1.0 g (86%), Schmp. 59–65°C, $[\alpha]_D^{25} = +16.0^\circ$ ($c = 1.3$ in CHCl_3).

IR (KBr): 1560 u. 1350 cm^{-1} (NO₂). — ¹H-NMR ($[\text{D}_7]\text{DMF}$, 270 MHz, 120°C): 1-H/3-H $\delta = 4.15$ –4.37 m, 2a-H 2.49 ddd, 2e-H 1.67 ddd, 4-H 5.40 dd, 5-H 3.83 dd, 6-H 4.69 dd, 1'-H 4.76 d, 2'-H 3.74 dd, 3'-H 3.95 d, 5'a-H 3.44 d, 5'e-H 4.00 d, 4'-CH₃ 1.31 s, 3'-NCH₃ 2.79 s, Ph 7.14 bis 7.51 m, Ph-CH₂ 5.16 s, 5.22 d u. 5.02 d, 5.14 d u. 4.99 d, 4.98 s, 4.62 d u. 4.47 d, 4.51 s, 4-NO₂Ph 8.22–8.30 m; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.0$, $J_{2a,2e} = 12.8$, $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{2e,3} = 4.0$, $J_{3,4} = 10.0$, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{5,6} = 9.5$, $J_{1',2'} = 4.0$, $J_{2',3'} = 4.0$, $J_{5'a,5'e} = 12.4$, $J_{\text{PhCH}_2} = 12.4$, 12.0 u. 12.0 Hz.

$\text{C}_{65}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{16}$ (1159.3) Ber. C 67.35 H 5.74 N 4.83 Gef. C 67.42 H 5.74 N 4.95

2',4',5-Tri-O-benzyl-1,3,3'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4-O-carbamoylgaramin (28): Die Lösung von 500 mg **27** in 5 ml Dichlormethan wird mit 10 ml *N* ammoniakalischem Methanol versetzt. Nach 3 h bei Raumtemp. wird eingengt und zur Abtrennung des 4-Nitrophenols durch Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 90:1) filtriert. Ausb. 390 mg (87%), Schmp. 101–102°C, $[\alpha]_D^{25} = +24.6^\circ$ ($c = 0.9$ in CHCl_3).

¹H-NMR ($[\text{D}_7]\text{DMF}$, 270 MHz, 120°C): 1-H/3-H $\delta = 4.23$ m, 2a-H 2.35 ddd, 2e-H 1.67 ddd, 4-H 5.34 dd, 5-H 3.70 dd, 6-H 4.42 dd, 1'-H 5.09 d, 2'-H 3.89 dd, 3'-H 3.76 d, 5'a-H 3.46 d, 5'e-H 3.96 d, 4'-CH₃ 1.35 s, 3'-NCH₃ 2.84 s, Ph 7.17–7.59 m, Ph-CH₂ 5.21 s, 5.26 d u. 5.18 d, 5.05 d u. 4.77 d, 4.93 d u. 4.82 d, 4.61 d u. 4.38 d, 4.57 s, CONH₂ 5.91 (br) s; $J_{1,2a} = 12.4$, $J_{1,2e} = 4.0$, $J_{2a,2e} = 12.5$, $J_{2a,3} = 12.4$, $J_{2e,3} = 4.0$, $J_{3,4} = 9.0$, $J_{4,5} = 9.2$, $J_{5,6} = 9.0$, $J_{1',2'} = 3.4$, $J_{2',3'} = 4.0$, $J_{5'a,5'e} = 12.6$, $J_{\text{PhCH}_2} = 12.5$, 12.0, 11.2 u. 11.7 Hz.

$\text{C}_{59}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_{13}$ (1037.2) Ber. C 68.32 H 6.22 N 5.40 Gef. C 68.32 H 6.25 N 5.48

4-O-Glycylgaramin (29)

a) 300 mg **16** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift über Nacht durch katalytische Hydrierung entblockiert. Ausb. 120 mg Sirup (77%).

b) 200 mg **17** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift katalytisch mit Pd-Mohr hydriert (Reaktionsdauer 4–5 h). Ausb. 100 mg Sirup (88%), $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$ ($c = 1$ in Methanol).

¹H-NMR (D₂O, 270 MHz): 2a-H δ = 1.97 ddd, 2e-H 2.53 ddd, 1'-H 5.11 d, 2'-H 4.31 dd, 3'-H 3.88 d, 5'a-H 3.92 d, 5'e-H 4.22 d, 4'-CH₃ 1.48 s, 3'-NCH₃ 3.03 s, Gly-CH₂ 3.63 s; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.1$, $J_{2a,2e} = 12.2$, $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{2e,3} = 4.1$, $J_{1',2'} = 3.5$, $J_{2',3'} = 5.0$, $J_{5'a,5'e} = 12.0$ Hz.

C₁₅H₃₀N₄O₇·4 CH₃CO₂H (618.6) Ber. C 44.70 H 7.51 N 9.11 Gef. C 44.49 H 7.16 N 8.87

4-O-(4-Aminobutyl)garamin (30): 100 mg 18 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift katalytisch hydriert. Nach entsprechender Aufarbeitung Ausb. 50 mg Sirup (86%), $[\alpha]_D^{22} = +32^\circ$ ($c = 0.6$ in Wasser). — ¹H-NMR (D₂O, 270 MHz): 2a-H δ = 2.00 ddd, 2e-H 2.58 ddd, 1'-H 5.15 d, 2'-H 4.33 dd, 3'-H 3.92 d, 5'a-H 3.94 d, 5'e-H 4.23 d, 4'-CH₃ 1.48 s, 3'-NCH₃ 3.02 s, But-CH₂ 1.76 m, 2.25 m u. 3.19 m; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.1$, $J_{2a,2e} = 12.1$, $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{2e,3} = 4.1$, $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 5.0$, $J_{5'a,5'e} = 12.0$ Hz.

C₁₇H₃₄N₄O₇·4 CH₃CO₂H (646.5) Ber. C 46.43 H 7.79 N 8.66 Gef. C 46.27 H 7.56 N 8.42

4-O-(4-Aminobenzoyl)garamin (31): 150 mg 19 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift katalytisch hydriert (Reaktionsdauer ca. 16 h). Ausb. 70 mg Sirup (78%), $[\alpha]_D^{22} = +13^\circ$ ($c = 0.7$ in Methanol). — ¹H-NMR (D₂O, 270 MHz): 2a-H δ = 1.98 ddd, 2e-H 2.56 ddd, 4-H 5.35 dd, 1'-H 5.20 d, 2'-H 4.37 dd, 3'-H 3.91 d, 5'a-H 3.93 d, 5'e-H 4.25 d, 4'-CH₃ 1.52 s, 3'-NCH₃ 3.08 s, 4-NH₂Ph 6.96 m, 6.99 m, 8.03 m u. 8.06 m; $J_{1,2a} = 12.0$, $J_{1,2e} = 4.0$, $J_{2a,2e} = 12.0$, $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{2e,3} = 4.0$, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 9.8$, $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 5.4$, $J_{5'a,5'e} = 12.6$ Hz.

C₂₀H₃₂N₄O₇·4 CH₃CO₂H (680.7) Ber. C 49.43 H 7.10 N 8.27 Gef. C 49.25 H 6.78 N 7.79

4-O-(2-Aminoethylcarbamoyl)garamin (32): 100 mg 21 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift katalytisch hydriert. Ausb. 49 mg Sirup (82%), $[\alpha]_D^{22} = +35.5^\circ$ ($c = 0.5$ in Wasser). — ¹H-NMR (D₂O, 270 MHz): 2a-H δ = 1.93 ddd, 2e-H 2.53 ddd, 1'-H 5.17 d, 2'-H 4.50 dd, 3'-H 3.94 d, 5'a-H 3.95 d, 5'e-H 4.26 d, 4'-CH₃ 1.52 s, 3'-NCH₃ 3.06 s, NH-CH₂-CH₂-NH 3.05 bis 3.46 m; $J_{1,2a} = 12.4$, $J_{1,2e} = 4.4$, $J_{2a,2e} = 12.8$, $J_{2a,3} = 12.4$, $J_{2e,3} = 4.4$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 5.4$, $J_{5'a,5'e} = 12.0$ Hz.

C₁₆H₃₃N₅O₇·4 CH₃CO₂H (647.7) Ber. C 44.52 H 7.68 N 10.83 Gef. C 44.19 H 7.74 N 10.48

4-O-(4-Aminobutylcarbamoyl)garamin (33): 50 mg 22 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift katalytisch hydriert und entsprechend aufgearbeitet. Ausb. 23 mg Sirup (84%), $[\alpha]_D^{22} = +34^\circ$ ($c = 0.5$ in Wasser). — ¹H-NMR (D₂O, 270 MHz): 1'-H δ = 5.14 d, 2'-H 4.33 dd, 3'-H 3.90 d, 5'a-H 3.93 d, 5'e-H 4.21 d, 4'-CH₃ 1.51 s, 3'-NCH₃ 3.05 s, But-CH₂ 1.62–1.93 m u. 3.09–3.47 m; $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 4.8$, $J_{5'a,5'e} = 12.8$ Hz.

C₁₈H₃₇N₅O₇·4 CH₃CO₂H (675.7) Ber. C 46.22 H 7.90 N 10.43 Gef. C 45.97 H 7.78 N 10.19

4-O-[(Carboxymethyl)carbamoyl]garamin (34): 300 mg 23 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift in Essigsäure mit Pd katalytisch hydriert. Es wird wie dort beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 110 mg Sirup (72%), $[\alpha]_D^{22} = +15.3^\circ$ ($c = 1.1$ in Methanol). — ¹H-NMR (D₂O, 270 MHz): 1'-H δ = 5.18 d, 2'-H 4.32 dd, 3'-H 3.89 d, 5'a-H 3.93 d, 5'e-H 4.24 d, 4'-CH₃ 1.48 s, 3'-NCH₃ 3.02 s, Gly-CH₂ 3.74 s; $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 5.1$, $J_{5'a,5'e} = 13.5$ Hz.

C₁₆H₃₀N₄O₉·3 CH₃CO₂H (602.6) Ber. C 43.85 H 7.03 N 9.30 Gef. C 43.65 H 6.89 N 9.14

4-O-(3-Carboxypropylcarbamoyl)garamin (35): 300 mg 24 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift katalytisch hydriert. Es wird wie dort beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 130 mg Sirup (83%), $[\alpha]_D^{22} = +33^\circ$ ($c = 1.1$ in Wasser). — ¹H-NMR (D₂O, 270 MHz): 1'-H δ = 5.16 d, 2'-H 4.34 dd, 3'-H 3.91 d, 5'a-H 3.96 d, 5'e-H 4.23 d, 4'-CH₃ 1.49 s, 3'-NCH₃ 3.04, But-CH₂ 3.28 m, 2.34 m u. 1.90 m; $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 5.0$, $J_{5'a,5'e} = 14.0$ Hz.

C₁₈H₃₄N₄O₉·3 CH₃CO₂H (630.7) Ber. C 45.70 H 7.35 N 8.88 Gef. C 45.97 H 6.97 N 9.34

Garamin-4-O-carbonyl-N⁶-L-lysine (36): 150 mg 25 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift katalytisch hydriert. Nach Aufarbeiten wie dort Ausb. 56 mg Sirup (77%), $[\alpha]_D^{22} = +30^\circ$ ($c = 0.5$

in Wasser). — $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 270 MHz): 2a-H δ = 1.93 ddd, 2e-H 2.54 ddd, 1'-H 5.16 d, 2'-H 4.34 dd, 3'-H 3.91 d, 5'a-H 3.95 d, 5'e-H 4.24 d, 4'-CH₃ 1.53 s, 3'-NCH₃ 3.07 s, Lys-CH 3.81–3.87 m, 3.28 m u. 1.50–2.07 m; $J_{1,2a}$ = 12.5, $J_{1,2e}$ = 4.2, $J_{2a,2e}$ = 13.0, $J_{2a,3}$ = 12.5, $J_{2e,3}$ = 4.2, $J_{1',2'}$ = 3.8, $J_{2',3'}$ = 5.4, $J_{5'a,5'e}$ = 13.6 Hz.

$\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_9 \cdot 3 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (673.7) Ber. C 46.40 H 7.60 N 10.40 Gef. C 46.70 H 7.36 N 10.08

Garamin-4-O-carbonyl-N⁵-L-lysin (37): 150 mg **26** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift katalytisch hydriert. Nach entsprechendem Aufarbeiten Ausb. 49 mg Sirup (67%), $[\alpha]_D^{22}$ = +44.5° (c = 0.5 in Wasser). — $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 270 MHz): 2a-H δ = 1.99 ddd, 2e-H 2.59 ddd, 1'-H 5.17 d, 2'-H 4.33 dd, 3'-H 3.92 d, 5'a-H 3.98 d, 5'e-H 4.24 d, 4'-CH₃ 1.53 s, 3'-NCH₃ 3.07 s, Lys-CH 3.84–3.97 m, 3.13 m u. 1.49–2.06 m; $J_{1,2a}$ = 12.5, $J_{1,2e}$ = 4.2, $J_{2a,2e}$ = 12.8, $J_{2a,3}$ = 12.5, $J_{2e,3}$ = 4.2, $J_{1',2'}$ = 3.8, $J_{2',3'}$ = 5.4, $J_{5'a,5'e}$ = 13.0 Hz.

$\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_9 \cdot 3 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (673.7) Ber. C 46.43 H 7.61 N 10.47 Gef. C 46.29 H 7.35 N 9.98

4-O-Carbamoylgaramin (38): 200 mg **28** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift durch katalytische Hydrierung mit Pd entblockiert. Ausb. 95 mg Sirup (81%), $[\alpha]_D^{22}$ = +49.9° (c = 1.2 in Wasser). — $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 270 MHz): 1-H/3-H δ = 4.10–4.27 m, 2a-H 2.00 ddd, 2e-H 2.58 ddd, 4-H 4.87 dd, 5-H 3.83 dd, 6-H 3.89 dd, 1'-H 5.11 d, 2'-H 4.29 dd, 3'-H 3.87 d, 5'a-H 3.91 d, 5'e-H 5.18 d, 4'-CH₃ 1.47 s, 3'-NCH₃ 3.02 s; $J_{1,2a}$ = 12.0, $J_{1,2e}$ = 4.0, $J_{2a,2e}$ = 12.0, $J_{2a,3}$ = 12.0, $J_{2e,3}$ = 4.0, $J_{3,4}$ = 10.0, $J_{4,5}$ = 10.0, $J_{5,6}$ = 9.2, $J_{1,6}$ = 9.5, $J_{1',2'}$ = 3.9, $J_{2',3'}$ = 5.5, $J_{5'a,5'e}$ = 12.6 Hz.

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 4 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (604.6) Ber. C 43.72 H 7.34 N 9.39 Gef. C 43.54 H 6.96 N 9.70

4-O,4'-O-[1,2-Ethandiylibis(carbamoyl)]bis(garamin) (40): 300 mg **39** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit Pd-Mohr hydriert. Ausb. 124 mg Sirup (78%), $[\alpha]_D^{22}$ = +37° (c = 0.9 in Methanol). — $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 270 MHz): 2a-H δ = 2.00 ddd, 2e-H 2.62 ddd, 1'-H 5.14 d, 2'-H 4.33 dd, 3'-H 3.90 d, 5'a-H 3.93 d, 5'e-H 4.20 d, 4'-CH₃ 1.48 s, 3'-NCH₃ 3.02 s, NH-CH₂-CH₂-NH 3.26 m; $J_{1,2a}$ = 12.4, $J_{1,2e}$ = 4.4, $J_{2a,2e}$ = 12.8, $J_{2a,3}$ = 12.4, $J_{2e,3}$ = 4.4, $J_{1',2'}$ = 3.9, $J_{2',3'}$ = 5.4, $J_{5'a,5'e}$ = 12.0 Hz.

$\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_{14} \cdot 6 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1115.2) Ber. C 45.23 H 7.40 N 10.14
Gef. C 45.17 H 7.09 N 9.88

2',4',5-Tri-O-benzyl-1,3'-bis-N-(benzyloxycarbonyl)-3,4-N,O-carbonylgaramin (41): Die Lösung von 500 mg **13** in 10 ml absol. DMF wird unter Eiskühlung mit 20 mg NaH (50 proz. in Öl) versetzt. Es wird allmählich auf Raumtemp. erwärmt und 3 h gerührt, dann mit Essigester und mit Eiswasser versetzt und mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Die gesammelten Chloroformphasen werden mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Ausb. 390 mg (88%), Schmp. 102–104°C, $[\alpha]_D^{22}$ = +33° (c = 0.6 in CHCl₃).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_7]$ DMF, 270 MHz, 120°C): 2a-H δ = 2.45 ddd, 2e-H 1.62 ddd, 4-H 5.34 dd, 1'-H 4.97 d, 2'-H 3.95 dd, 3'-H 3.74 d, 5'a-H 3.39 d, 5'e-H 3.96 d, 4'-CH₃ 1.30 s, 3'-NCH₃ 2.79 s, Ph 7.15–7.51 m, Ph-CH₂ 5.22 d u. 5.14 d, 5.14 s, 4.99 d u. 4.95 d, 4.99 d u. 4.74 d, 4.60 d u. 4.48 d, 4.43 s; $J_{1,2a}$ = 13.0, $J_{1,2e}$ = 4.2, $J_{2a,2e}$ = 12.5, $J_{2a,3}$ = 13.0, $J_{2e,3}$ = 4.2, $J_{3,4}$ = 10.0, $J_{4,5}$ = 10.0, $J_{1',2'}$ = 3.0, $J_{2',3'}$ = 3.8, $J_{5'a,5'e}$ = 12.4, J_{PhCH_2} = 12.4, 11.5, 11.8 u. 11.0 Hz.

$\text{C}_{51}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_{11}$ (886.0) Ber. C 69.14 H 6.26 N 4.74 Gef. C 69.30 H 6.27 N 4.74

3,4-N,O-Carbonylgaramin (42): 100 mg **41** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift katalytisch hydriert. Nach Aufarbeiten wie dort beschrieben Ausb. 40 mg Sirup (76%), $[\alpha]_D^{22}$ = +39° (c = 0.9 in Wasser). — $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 270 MHz): 2a-H δ = 1.94 ddd, 2e-H 2.56 ddd, 1'-H 5.11 d, 2'-H 4.32 dd, 3'-H 3.81 d, 5'a-H 3.85 d, 5'e-H 4.22 d, 4'-CH₃ 1.49 s, 3'-NCH₃ 3.02 s;

$J_{1,2a} = 12.4$, $J_{1,2c} = 4.2$, $J_{2a,2c} = 12.6$, $J_{2a,3} = 13.0$, $J_{2c,3} = 4.2$, $J_{1',2'} = 3.7$, $J_{2',3'} = 5.4$, $J_{5'a,5'c} = 13.4$ Hz.

$C_{14}H_{25}N_3O_7 \cdot 2CH_3CO_2H$ (467.5) Ber. C 46.25 H 7.12 N 8.99 Gef. C 45.98 H 7.22 N 8.56

Literatur

- ¹⁾ XVII. Mitteilung: H. Paulsen und B. Sumfleth, Chem. Ber. **112**, 3203 (1979).
- ²⁾ S. Umezawa, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **30**, 111 (1974).
- ³⁾ M. J. Weinstein, G. M. Luedemann, E. M. Oden, G. H. Wagman, J. P. Posselet, J. A. Marquez, C. T. Coniglio, W. Charney, H. L. Herzog und J. Black, J. Med. Chem. **6**, 463 (1963).
- ⁴⁾ R. T. Testa, G. H. Wagner, P. J. L. Daniels und M. J. Weinstein, J. Antibiot. **27**, 917 (1974).
- ⁵⁾ A. K. Mallams, H. F. Vernay, D. F. Crowe, G. Detre, M. Tanabe und D. M. Yasuda, J. Antibiot. **26**, 782 (1973); P. J. L. Daniels, J. Weinstein, R. W. Tkach, J. Morton, ebenda **27**, 150 (1974); P. J. L. Daniels, J. Weinstein, T. L. Nagabushan, ebenda **27**, 889 (1974); J. J. Wright, A. Cooper, P. J. L. Daniels, T. L. Nagabushan, D. Rane, W. N. Turner und J. Weinstein ebenda **29**, 714 (1976); T. L. Nagabushan, J. J. Wright, A. B. Cooper, W. N. Turner und G. H. Miller, ebenda **31**, 43 (1978); T. L. Nagabushan, A. B. Cooper, W. N. Turner, H. Tsai, S. MacCombie, A. K. Mallams, D. Rane, J. J. Wright, P. Reichert, D. L. Bocler und J. Weinstein, J. Am. Chem. Soc. **100**, 5253 (1978).
- ⁶⁾ M. Kugelman, A. K. Mallams und H. F. Vernay, J. Antibiot. **26**, 394 (1973); H. Reimann, D. J. Cooper, A. K. Mallams, R. S. Jaret, A. Yehaskel, M. Kugelman, H. F. Vernay und D. Schumacher, J. Org. Chem. **39**, 1451 (1974).
- ⁷⁾ M. Kugelman, A. K. Mallams, H. F. Vernay, D. F. Crowe und M. Tanabe, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1976**, 1088; M. Kugelman, A. K. Mallams, H. F. Vernay, D. F. Crowe, G. Detre, M. Tanabe und D. M. Vasuda, ebenda **1976**, 1097; M. Kugelman, A. K. Mallams und H. F. Vernay, ebenda **1976**, 1113, 1126; A. K. Mallams, S. S. Saluja, D. F. Crowe, G. Detre, M. Tanabe und D. M. Yasuda, ebenda **1976**, 1135.
- ⁸⁾ H. Paulsen, P. Stadler und F. Tödter, Ger. Offen. 2647807 (1978).
- ⁹⁾ K. Bock und C. Pedersen, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **2** **1974**, 293.
- ¹⁰⁾ H. Schüssler und H. Zahn, Chem. Ber. **95**, 1076 (1962).
- ¹¹⁾ J. C. Sheehan und G. P. Hess, J. Am. Chem. Soc. **77**, 1067 (1955).
- ¹²⁾ H. A. Staab, Chem. Ber. **89**, 1927 (1956).
- ¹³⁾ M. O. Forster und R. Müller, J. Chem. Soc. **95**, 191 (1909).
- ¹⁴⁾ H. A. Staab und A. Mannschreck, Chem. Ber. **95**, 1294 (1962).
- ¹⁵⁾ W. Klee und M. Brenner, Helv. Chim. Acta **44**, 2151 (1961).
- ¹⁶⁾ L. Zervas, M. Winitz und J. P. Greenstein, J. Org. Chem. **22**, 1515 (1957); B. Bezas und L. Zervas, J. Am. Chem. Soc. **83**, 719 (1961).
- ¹⁷⁾ B. P. Vaterlans, J. Kiss und H. Spiegelberg, Helv. Chim. Acta **47**, 381 (1964).

[73/79]