

Bausteine von Oligosacchariden, XXI¹⁾Synthesen von Gentamicin X₂ und am C-4' und C-3' modifizierter Gentamicine

Hans Paulsen *, Bernd Schröder, Henning Böttcher und Rolf Hohlweg

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

Eingegangen am 9. April 1980

Das Garamin-Derivat **18** lässt sich mit dem β -Chlorid **15** der 2-Azido-2-desoxy-D-glucose zu **20** kuppeln, aus dem durch Entblockierung Gentamicin X₂ (**23**) erhältlich ist. Auf gleichem Wege ist die 4'-Amino- und 4'-Chlorverbindung **24** bzw. **25** zu gewinnen. Ein am C-3' modifiziertes Derivat **28** des Gentamicins ist nach Kupplung von **26** mit **19** aus dem Produkt **27** zugänglich.

Building Units for Oligosaccharides, XXI¹⁾Syntheses of Gentamicin X₂ and Gentamicins Modified at C-4' and C-3'

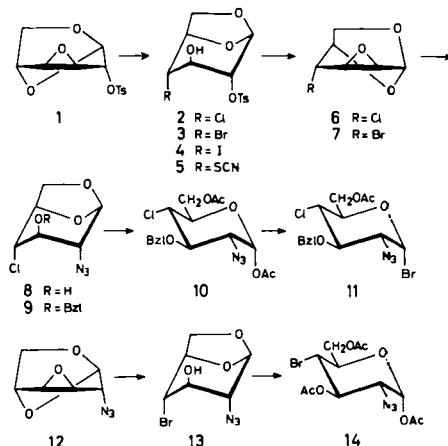
The garamine derivative **18** can be coupled with the β -chloride **15** of 2-azido-2-deoxy-D-glucose to **20** from which, by deblocking procedure, gentamicin X₂ (**23**) is available. In the same manner the 4'-amino- and 4'-chloro compound **24** and **25**, resp., can be obtained. Coupling of **26** with **19** gives the product **27** from which the derivative **28** of gentamicin, modified at C-3', is prepared.

Von den Aminoglycosid-Antibiotika weisen die Gentamicine ein breites Wirkungsspektrum auf. Hauptächlich kommt der Gentamicin-C-Komplex zur Anwendung^{2,3)}. Es sind jedoch inzwischen eine große Zahl von Varianten mit ähnlicher Struktur aus Mikroorganismen isoliert worden⁴⁾. Gleichermaßen wurden erhebliche Aktivitäten entwickelt, um Gentamicin chemisch zu modifizieren⁵⁾ oder modifizierte Gentamicine durch Resynthese variierter Bausteine zu gewinnen^{6,7)}. Dabei wurde vor allem nach Varianten mit weiter verringelter Toxizität gesucht.

Wir hatten kürzlich einerseits ein neues Verfahren zur α -Glycosid-Synthese von 2-Aminozuckern entwickelt (Azid-Methode)^{8,9)} und andererseits einen einfachen Weg gefunden, aus dem Gentamicin-C-Komplex selektiv blockierte Garamin-Derivate zu gewinnen^{10,11)}. In der vorliegenden Untersuchung wird das Azid-Verfahren zur Synthese von modifizierten Gentamicin X₂-Derivaten eingesetzt. 2-Azido-2-desoxy-D-glucose-Derivate, die an verschiedenen Positionen variiert werden können, lassen sich mit blockierten Garamin-Derivaten kuppeln unter Herstellung einer α -glycosidischen Bindung, wie sie in den Aminoglycosid-Antibiotika unabdingbar ist. Außer dem Grundkörper werden 4-Chlor- und 4-Azido-Derivate der 2-Azido-2-desoxy-D-glucose zur Kupplung eingesetzt.

Um den gewünschten 4-Chlor-2-azido-D-glucose-Baustein **17** zu synthetisieren, wurde vom *galacto*-Epoxid **1**¹²⁾ ausgegangen. Mit Ammoniumchlorid/Ammoniumfluorid ergibt sich aus **1** das Öffnungsprodukt **2**. Auch Öffnungsreaktionen mit anderen Halogenid-Ionen wurden überprüft. Im Falle des Broms und Iods ist es günstiger, die

Öffnung des Epoxids in **1** unter Lewis-Säure-Katalyse durchzuführen. So ergibt **1** mit BF_3 -Etherat/Benzylbromid das Produkt **3** und mit BF_3 -Etherat/Methyliodid die Iod-Verbindung **4**. Mit Ammoniumrhodanid und Ammoniumchlorid ist **1** zum Thiocyanato-Derivat **5** umzusetzen.



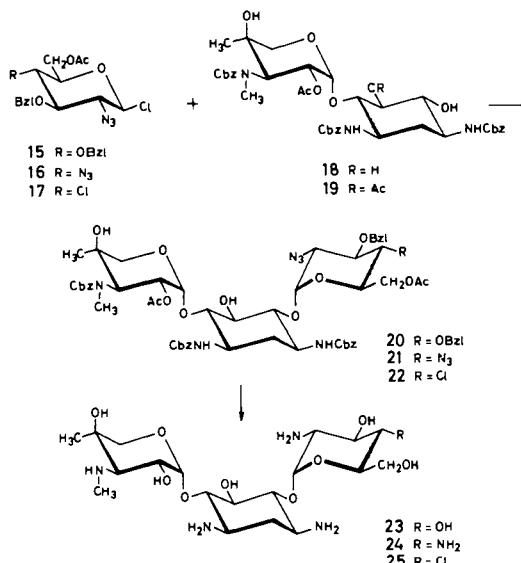
Die Chlor- und Bromverbindungen **2** und **3** sind mit Natriummethylat in die *manno*-Epoxide **6** und **7** zu überführen. Bei **4** tritt dagegen Rückreaktion zu **1** ein. Durch Epoxid-Öffnung von **6** mit Natriumazid gelangt man zum 4-Chlor-2-azido-Zucker **8**. Um eine gute Reaktivität der Halogenzucker **11** und **17** zu gewährleisten, ist die 3-OH-Gruppe in **8** zu benzyliieren zu **9**. Dabei ist es unvermeidlich, daß ein Anteil von **12**¹³⁾ als Nebenprodukt entsteht. Unter Acetolysebedingungen in Eisessig bei Gegenwart katalytischer Mengen Schwefelsäure läßt sich der 1,6-Anhydro-Ring in **9** öffnen. Man erhält hierbei nahezu ausschließlich das α -Acetat **10**. Dieses kann mit guter Ausbeute mit Titanetetrabromid in das α -Bromid **11** übergeführt werden. Damit ist die wichtige Vorstufe für eine Glycosid-Synthese erreicht.

Das Epoxid **7** ließ sich im Gegensatz zu **6** nicht mit Natriumazid in **13** überführen. Als Produkt wurde hierbei 1,6-Anhydro-2,4-diazido-2,4-didesoxy- β -D-glucopyranose⁹⁾ isoliert. Durch Epoxid-Öffnung von **12** mit Natriumbromid/Ammoniumfluorid ist jedoch **13** erhältlich. Es gelingt aber nicht, **13** zu benzylieren, da hier stets Rückreaktion zu **12** eintritt. **13** wurde daher acetolysch zu **14** geöffnet. Infolge der Anwesenheit der 3-O-Acetyl-Gruppe ist aber die Reaktivität am anomeren Zentrum von **14** abgeschwächt, so daß die Herstellung des Halogenids erschwert ist, das auch eine geringere Reaktivität zeigt.

Für eine α -Glycosid-Synthese mit **11** ist das α -Bromid in das reaktive β -Chlorid **17** zu überführen. Eine Invertierung von **11** zu **17** gelingt mit Tetraethylammoniumchlorid⁸⁾. Genaue polarographische Kontrolle zeigt, daß bei einem Mengenverhältnis von Bromid **11** zu Tetraethylammoniumchlorid von 0.40 die Überführung in **17** in 10 min bei Raumtemperatur beendet ist und man ein Produkt **17** isolieren kann, das weniger als 5% α -Chlorid enthält. **17** muß vor der Synthese stets frisch hergestellt und sofort eingesetzt werden.

Als Reaktionspartner für die Zuckerhalogenide ist das Garamin-Derivat **18**¹¹⁾ geeignet. Von den drei freien Hydroxyl-Gruppen sind die tertiäre 4'-OH-Gruppe und die 5-OH-Gruppe sehr unreaktiv, so daß die Glycosid-Verknüpfung praktisch nur mit der 4-OH-Gruppe erfolgen sollte. Die Befunde entsprachen diesen Erwartungen.

Die Glycosid-Synthese wurde als erstes mit dem 2-Azidoglycosylchlorid **15**⁸⁾ erprobt. Unter den im Versuchsteil beschriebenen günstigsten Bedingungen wird stark bevorzugt das α -Glycosid gebildet. Ein Anteil an β -glycosidischem Produkt ließ sich nicht isolieren. Von Bedeutung für dieses Anomerenverhältnis ist auch die Vorbehandlung des Quecksilber(II)-cyanids, das i. Vak. bei 180 °C getrocknet und über P₂O₅ aufbewahrt werden muß.

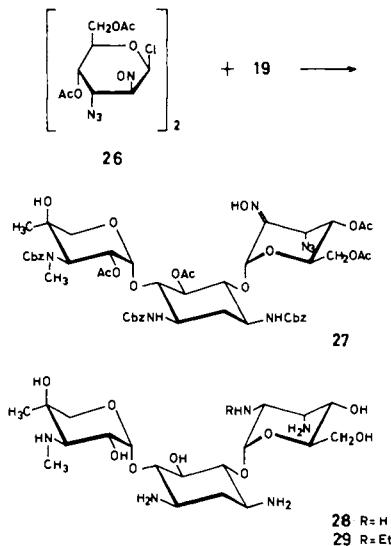


Es ließen sich so die Halogenide **15**, **16** und **17** mit **18** umsetzen und lieferten die entsprechenden drei Pseudotrisaccharide **20**, **21** und **22** in einer Ausbeute an gereinigtem Produkt von 26 bis 35%. Die 270-MHz-¹H-NMR-Spektren von **20**, **21** und **22** wurden weitgehend analysiert. Sie enthielten zunächst die charakteristischen Signale der Einzelkomponenten, wie die der *N*-Benzylloxycarbonyl-Gruppen, der 4''-CH₃-Gruppe, der 3''-CH₃-Gruppe, der 3'-O-Benzyl-Gruppe und der *O*-Acetyl-Gruppen von C-2'' und C-6''. Entscheidend für den Beweis der α -glycosidischen Verknüpfung sind die Kopplungskonstanten von 1'-H und 2'-H. Bei **20** findet man für das anomere Proton 1'-H δ = 5.58 mit $J_{1',2'} = 3.4$ Hz, bei **21** für 1'-H 5.66 mit $J_{1',2'} = 3.7$ Hz und für **22** 1'-H 5.75 mit $J_{1',2'} = 3.5$ Hz. Die jeweils kleinen Kopplungen entsprechen der α -Verknüpfung und werden jeweils auch im Signal der 2'-Protonen beobachtet.

Zur Entblockierung der Gentamicin X₂-Derivate erwies es sich als am günstigsten, zunächst die *O*-Acetyl-Gruppen alkalisch mit Natriummethylat zu entfernen. Anschließend wurden durch katalytische Hydrierung mit Palladium in Dioxan/Eisessig unter Zusatz einer geringen Menge Salzsäure die *N*-Benzylloxycarbonyl-Gruppen und die

Benzyl-Gruppe abgespalten sowie die Azido-Gruppe in eine Amino-Gruppe umgewandelt. Bei Verbindung **21** wurde auch eine Entblockierung in flüssigem Ammoniak mit Natrium überprüft. Prinzipiell ist dieses Verfahren auch möglich, es bietet jedoch keine Vorteile gegenüber der hydrogenolytischen Spaltung. Die erhaltenen Produkte wurden durch Ionenaustauscher in die freien Basen übergeführt. Man erhielt so das Gentamicin X₂ (**23**)⁶⁾, das 4'-Amino-4'-desoxygentamicin X₂ (**24**) und das 4'-Chlor-4'-desoxygentamicin X₂ (**25**).

In weiteren Untersuchungen haben wir ein am C-3' modifiziertes Gentamicin X₂ dargestellt. Für die Glycosid-Verknüpfung wurde das in einer früheren Untersuchung gewonnene Nitrosochlorid **26**¹⁴⁾ der D-*altro*-Konfiguration eingesetzt. Unter den Bedingungen des Nitrosoglycal-Verfahrens¹⁵⁾ ließ sich **26** mit **19**¹¹⁾, das nur die freie sekundäre 4'-OH-Gruppe besitzt, kondensieren zu dem Hydroxyiminoglycosid **27**, das in 55proz. Ausbeute anfiel. Das NMR-Spektrum zeigte, daß die Oxim-Gruppe eingetreten war, und daß ein E/Z-Gemisch vorlag. Im IR-Spektrum wurde die Azid-Bande gefunden, was darauf hinwies, daß die Kondensation gelungen war.



Zur Reduktion wurde **27** zum Acetoxim acetyliert und dann mit einem 20fachen Überschuß von Diboran in Tetrahydrofuran behandelt. Das erhaltene Zwischenprodukt wurde in Eisessig mit Palladium hydriert, um die Benzyloxycarbonyl-Gruppen zu entfernen. Im NMR-Spektrum des so erhaltenen Produktes waren noch Acetyl-Gruppen vorhanden. Es wurde daher vermutet, daß während der Diboran-Reduktion teilweise eine Acetyl-Wanderung zu den Amino-Gruppen eingetreten war. Das Produkt wurde daher zur Spaltung der Acetylamino-Gruppen mit Bariumhydroxid behandelt. Hierbei wurden zwei polare Produkte gebildet, die aus Methanol mit Ether getrennt werden konnten. Zur Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren wurden sie in die Sulfate übergeführt.

Das Hauptprodukt zeigte ein NMR-Spektrum, das mit der Konstitution **28** vereinbar ist. Es sind die beiden anomeren Protonen $1'-\text{H}$ $\delta = 5.08$ und $1''-\text{H}$ 4.92 sowie die $3''-\text{NCH}_3$ -Gruppe und die $4''-\text{CH}_3$ -Gruppe zu finden. Die Kopplungskonstante $J_{1,2'} = 3.2$ Hz liegt in der gleichen Größenordnung wie sie bei anderen α -D-*allo*-Glycosiden gefunden wird, so daß man hier auf ein α -verknüpftes Glycosid mit *allo*-Konfiguration schließen kann. Die ebenfalls zu einer *cis*-Kopplung führende β -*altro*-Konfiguration ist dagegen sehr unwahrscheinlich. Auch das ^{13}C -NMR-Spektrum steht mit der Konstitution **28** in bester Übereinstimmung. **28** ist demnach ein modifiziertes Gentamicin **X**₂, bei dem die äquatoriale $3'-\text{OH}$ -Gruppe in eine axiale $3'-\text{NH}_2$ -Gruppe umgewandelt wurde.

Das Spektrum des isolierten Nebenproduktes stimmt praktisch überein mit dem von **28**. Es zeigt nur eine zusätzliche *N*-Ethyl-Gruppe. *Mallams* hatte bei den Diboran-Reduktionen von Hydroxyiminoglycosiden häufig $2'-\text{N}$ -Ethyl-Derivate als Nebenprodukte gefunden⁶⁾. Es liegt somit mit hoher Wahrscheinlichkeit die Verbindung **29** vor, die ein $2'-\text{N}$ -Ethyl-Derivat von **28** darstellt.

Das Gentamicin **X**₂ (**23**) und das Derivat **28** weisen eine vergleichbare antibakterielle Wirksamkeit auf. Die Derivate **24** und **25** erwiesen sich dagegen als inaktiv.

Der Firma *E. Merck*, Darmstadt, sind wir für die Unterstützung der Untersuchungen zu Dank verpflichtet. Gleichfalls danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für ihre Hilfe.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch an Kieselgel GF₂₅₄ (Merck) verfolgt. Anfärbung: Ethanol/Schwefelsäure (3:1), 2% Naphthoresorcin in Ethanol/Schwefelsäure (3:1) oder bei den entblockierten Trisacchariden mit Ninhydrin. Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (Merck). – IR: Perkin-Elmer 137 als KBr-Preßlinge oder als Film zwischen NaCl-Platten. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer Polarimeter 141 in 10-cm-Küvetten. – NMR: Bruker WH 270. Innerer Standard TMS. – Alle Glycosid-Synthesen wurden bei strengem Feuchtigkeitsausschluß unter Stickstoff durchgeführt. Tetraethylammoniumchlorid, Katalysatoren und Trockenmittel (Drierite, $\text{Hg}(\text{CN})_2$, Molekularsieb 4 Å) wurden über P_2O_5 i. Hochvak. aufbewahrt.

1,6-Anhydro-4-chlor-4-desoxy-2-O-tosyl-β-D-glucopyranose (2): Eine Lösung von 10.0 g (33.5 mmol) 1,6;3,4-Dianhydro-2-O-tosyl-β-D-galactose (**1**)¹²⁾, 30 g (810 mmol) NH_4F und 40 g (750 mmol) NH_4Cl in 400 ml Ethanol und 100 ml Wasser wird 7 d unter Rückfluß erhitzt, bis nach DC (Toluol/Essigester 3:1, v/v) vollständiger Umsatz erreicht ist. Wenn notwendig, wird NH_4F nachgegeben. Nach dem Abkühlen wird filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und im Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ behandelt, zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase zur Trockne eingeengt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Toluol/Essigester 3:1, v/v). Ausb. 8.0 g (71%). Schmp. 104 – 105 °C; $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

^1H -NMR (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 5.44$ s, 2-H 4.44 s, 3-H 4.06 s, 4-H 3.23 s, 5-H 3.56 d, 6-H_{exo} 3.08 q, 6-H_{endo} 3.46 d; $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} < 1$, $J_{5,6exo} = 7.2$, $J_{5,6endo} = 1$, $J_{6,6} = 7.2$ Hz.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_6\text{S}$ (334.4) Ber. C 46.64 H 4.52 Cl 10.59 S 9.58
Gef. C 46.75 H 4.55 Cl 10.80 S 9.83

1,6-Anhydro-4-brom-4-desoxy-2-O-tosyl- β -D-glucopyranose (3)

a) Eine Lösung von 1.0 g (3.6 mmol) **1** in 5 ml (42 mmol) Benzylbromid wird mit 2 ml BF_3 -Etherat versetzt und 30 min gerührt. Es wird mit $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ verdünnt und die organische Phase an der Ölspalte eingeengt. Überschüssiges Benzylbromid wird über eine Kieselgelsäule (Toluol/Essigester 3:1) entfernt. Ausb. 1.1 g (80%) farblose Kristalle.

b) Eine Lösung von 20 g (67 mmol) **1**, 20 g (375 mmol) NH_4Cl und 20 g (195 mmol) NaBr in 200 ml Ethanol und 50 ml Wasser wird 3 d unter Rückfluß erhitzt. Es wird wie unter **2** aufgearbeitet. Ausb. 8.0 g (31%). Schmp. 121–122°C. $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 5.43$ s, 2-H 4.41 s, 3-H 4.13 s, 4-H 3.23 s, 5-H 4.00 d, 6-H_{exo} 3.02 q, 6-H_{endo} 3.40 d; $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} < 1$, $J_{5,6exo} = 5.6$, $J_{5,6endo} < 1$, $J_{6,6} = 8.0$ Hz.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_6\text{S}$ (379.2) Ber. C 41.17 H 3.99 Br 21.07 S 8.45
Gef. C 41.34 H 3.98 Br 21.10 S 8.35

1,6-Anhydro-4-desoxy-4-iod-2-O-tosyl- β -D-glucopyranose (4)

a) Eine Lösung von 1.3 g (3.6 mmol) **1** in 5 ml (80 mmol) Methyliodid wird mit 2 ml BF_3 -Etherat versetzt. Nach 30 min wird mit $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ verdünnt, die organische Phase an der Ölspalte zur Trockne eingeengt und über eine kleine Säule gereinigt. Ausb. 1.4 g (90%).

b) Eine Lösung von 2.0 g (6.7 mmol) **1**, 2.0 g (54 mmol) NH_4F und 2.0 g (14 mmol) NaI in 30 ml Ethanol und 5 ml Wasser wird 3 d unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei **2**. Ausb. 800 mg (28%). Schmp. 84°C. $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 5.41$ s, 2-H 4.42 s, 3-H 4.21 s, 4-H 3.33 s, 5-H 4.03 d, 6-H_{exo} 2.92 q, 6-H_{endo} 3.43 d; $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} < 1$, $J_{5,6exo} = 5.6$, $J_{5,6endo} < 1$, $J_{6,6} = 8.0$ Hz.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IO}_6\text{S}$ (426.2) Ber. C 36.63 H 3.55 I 29.77 S 7.25
Gef. C 37.04 H 3.58 I 29.54 S 7.39

1,6-Anhydro-4-desoxy-4-thiocyanato-2-O-tosyl- β -D-glucopyranose (5): Eine Lösung von 1.0 g (3.6 mmol) **1**, 2.0 g (26 mmol) Ammoniumrhodanid und 2.0 g (37 mmol) Ammoniumchlorid in 40 ml Ethanol und 10 ml Wasser wird 2 d unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und eingeengt. Es wird mit $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ aufgenommen, dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und eingeengt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Toluol/Essigester 3:1, v/v). Ausb. 500 mg (40%) Sirup.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 5.44$ s, 2-H 4.54 s, 3-H 4.15 s, 4-H 4.15 s, 5-H 3.91 d, 6-H_{exo} 3.39 q, 6-H_{endo} 3.68 d; $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} < 1$, $J_{5,6exo} = 7.6$, $J_{5,6endo} < 1$, $J_{6,6} = 5.8$ Hz.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}_2$ (357.4) Ber. C 47.05 H 4.23 N 3.92 S 17.94
Gef. C 46.51 H 4.22 N 3.67 S 17.53

1,6;2,3-Dianhydro-4-desoxy- β -D-mannopyranose (6)

a) Eine Lösung von 10.0 g (33.5 mmol) **1**, 30 g (810 mmol) NH_4F und 31 g (750 mmol) NaCl in 400 ml Ethanol und 100 ml Wasser wird 14 d unter Rückfluß erhitzt und jeden zweiten Tag weitere 1.0 g NH_4F zugesetzt. Aufarbeitung wie bei **2**. Ausb. 4.2 g (71%).

b) Eine Lösung von 34 g (100 mmol) **2** in 400 ml Chloroform wird bei 0°C langsam mit Natriummethylat (6.0 g Natrium in 100 ml Methanol) versetzt. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, 20 h stehen und verdünnt mit 1 l Wasser. Nach dreimaligem Ausschütteln mit CH_2Cl_2 wird getrocknet, eingeengt und mit Toluol abgezogen. Zur Kristallisation wird 1.0 g Sirup chromatographisch (Toluol/Essigester 3:1, v/v) gereinigt. Die Kristalle werden mit Ether gewaschen. Ausb. 8.0 g (48%). Schmp. 128°C. $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ ($c = 4.2$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 5.31$ d, 2-H 2.76 t, 3-H 2.87 d, 4-H 3.35 s, 5-H 3.90 m, 6-H_{exo} 3.22 t, 6-H_{endo} 3.28 q; $J_{1,2} = 3.5$, $J_{2,3} = 3.5$, $J_{3,4} < 1$, $J_{4,5} < 1$, $J_{5,6exo} = 5.5$, $J_{5,6endo} = 2.7$, $J_{6,6} = 6.5$ Hz.

$\text{C}_6\text{H}_7\text{ClO}_3$ (162.6) Ber. C 44.33 H 4.34 Cl 21.81 Gef. C 44.52 H 4.30 Cl 22.31

1,6;2,3-Dianhydro-4-brom-4-desoxy- β -D-mannopyranose (7)

a) Eine Lösung von 10.0 g (36.5 mmol) **1** in 80 ml Ethanol und 20 ml Wasser wird mit 10.0 g (270 mmol) NH₄F und 20 g (200 mmol) NaBr 14 d unter Rückfluß erhitzt. Jeden zweiten Tag werden 4.0 g NH₄F nachgegeben. Es wird wie unter **2** aufgearbeitet. Ausb. 4.0 g (53%) Sirup.

b) Eine Lösung von 2.0 g (5.2 mmol) **3** in 10 ml CHCl₃ und 10 ml Methanol wird bei 0 °C langsam mit 1.0 g (18 mmol) Natriummethylat versetzt. Man läßt 20 h bei 25 °C stehen. Aufarbeitung wie bei **6**. Ausb. 400 mg (36%). $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$ ($c = 1.65$ in CHCl₃).

¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): 1-H $\delta = 5.42$ d, 2-H 3.12 t, 3-H 3.26 d, 4-H 3.63 s, 5-H 4.10 m, 6-H_{exo} 3.22 t, 6-H_{endo} 3.28 q; $J_{1,2} = 3.1$, $J_{2,3} = 3.0$, $J_{3,4} < 1$, $J_{4,5} < 1$, $J_{5,6exo} = 5.5$, $J_{5,6endo} = 1.75$, $J_{6,6} = 6.5$ Hz.

C₆H₇BrO₃ (207.0) Ber. C 34.81 H 3.41 Br 38.60 Gef. C 34.72 H 3.40 Br 38.30

1,6-Anhydro-2-azido-4-chlor-2,4-didesoxy- β -D-glucopyranose (8): Eine Lösung von 25.0 g (150 mmol) **6** wird mit 50.0 g (900 mmol) NH₄Cl und 50.0 g (770 mmol) NaN₃ in 600 ml Ethanol und 150 ml Wasser 7 d unter Rückfluß erhitzt. Es wird filtriert, eingeengt und mit CH₂Cl₂/H₂O aufgenommen. Nach dreimaligem Ausschütteln mit CH₂Cl₂ und Einengen wird mit Toluol abgezogen. Ausb. 22.0 g (69%). Schmp. 90 °C, $[\alpha]_D^{20} = -71^\circ$ ($c = 0.4$ in CH₂Cl₂).

IR: 2120 cm⁻¹ (N₃). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 5.50$ s, 2-H 3.39 s, 3-H 3.89 s, 4-H 4.01 s, 5-H 4.68 d, 6-H_{exo} 3.77 q, 6-H_{endo} 4.11 d; $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} < 1$, $J_{5,6exo} = 5.0$, $J_{5,6endo} < 1$, $J_{6,6} = 8.2$ Hz.

C₆H₈ClN₃O₃ (205.6) Ber. C 35.05 H 3.92 Cl 17.24 N 20.44
Gef. C 35.08 H 3.89 Cl 17.57 N 20.80

1,6-Anhydro-2-azido-3-O-benzyl-4-chlor-2,4-didesoxy- β -D-glucopyranose (9): Zur Suspension von 16 g Ba(OH)₂ · 8 H₂O und 56 g BaO in 200 ml Dimethylformamid werden 16 ml (143 mmol) Benzylbromid zugefügt, 0.5 h gerührt und dann 23.0 g (110 mmol) **8** in 50 ml DMF zugesetzt. Nach 20 h Rühren bei 25 °C wird mit Chloroform verdünnt und die Bariumsalze durch Zentrifugieren abgetrennt. Es wird i. Hochvak. zur Trockne eingeengt, mit H₂O/CH₂Cl₂ aufgenommen, noch dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase getrocknet und eingeengt. Nach Abziehen mit Toluol wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Toluol/Essigester 3:1, v/v). Ausb. 15 g (45%) Sirup und 8.0 g (42%) **12** als Nebenprodukt. $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ ($c = 1.5$ in CH₂Cl₂).

IR: 2110 cm⁻¹ (N₃). – ¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): 1-H $\delta = 5.32$ s, 2-H 2.73 s, 3-H 3.65 s, 4-H 3.00 s, 5-H 3.92 d, 6-H_{exo} 3.52 t, 6-H_{endo} 3.59 d; $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} < 1$, $J_{5,6exo} = 7.2$, $J_{5,6endo} < 1$, $J_{6,6} = 7.5$ Hz.

C₁₃H₁₄ClN₃O₃ (295.7) Ber. C 52.80 H 4.77 Cl 11.99 N 14.71
Gef. C 53.04 H 4.42 Cl 11.31 N 15.24

1,6-Di-O-acetyl-2-azido-3-O-benzyl-4-chlor-2,4-didesoxy- α , β -D-glucopyranose (10): Eine Lösung von 7.0 g (24 mmol) **9** in 50 ml Acetanhydrid/Eisessig/Schwefelsäure (24:11:0.17, v/v/v) wird bei Raumtemp. 20 h gerührt. Es wird mit 4.0 g Natriumacetat (wasserfrei) versetzt, 0.5 h gerührt und filtriert. Nach Einengen, Aufnehmen mit H₂O/CH₂Cl₂, Extrahieren, Trocknen und Einengen werden 7.0 g (74%) Sirup erhalten. Anomerenverhältnis nach NMR: α : β wie 10:1. α -Anomeres: $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ$ ($c = 3.3$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): 1-H $\delta = 6.15$ d, 2-H 2.80 q, 3-H 4.74 t, 4-H 3.14 q, 5-H 3.90 m, 6-H 4.2 q, 6'-H 4.3 q; $J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 10.5$, $J_{5,6} = 4.4$, $J_{5,6'} = 2.2$, $J_{6,6'} = 12.4$ Hz.

C₁₇H₂₀ClN₃O₆ (397.8) Ber. C 51.33 H 5.07 Cl 8.91 N 10.56
Gef. C 51.53 H 5.18 Cl 8.55 N 10.16

6-O-Acetyl-2-azido-3-O-benzyl-4-chlor-2,4-didesoxy- α -D-glucopyranosylbromid (11): Eine Lösung von 1.0 g (2.5 mmol) **10** in 13 ml Dichlormethan/Essigester/Toluol (10:2:1, v/v/v) wird mit

2.0 g (5.5 mmol) TiBr_4 versetzt und 20 h gerührt. Nach DC-Probe (Toluol/Essigester 8:1) wird mit Natriumacetat (wasserfrei) versetzt und gerührt, bis die Lösung farblos ist (30 min). Dann wird mit Toluol verdünnt, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Toluol aufgenommen und unmittelbar weiter umgesetzt. Ausb. 1.0 g (95%) **11**, Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +120^\circ$ ($c = 1$ in CH_3CN).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 5.72$ d, 2-H 2.59 q, 3-H 3.81 t, 4-H 3.67 t, 6-H 4.20 q, 6'-H 4.25 q; $J_{1,2} = 3.8$, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 9.8$, $J_{5,6} = 2.2$, $J_{5,6'} = 4.2$, $J_{6,6'} = 12.1$ Hz.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClBrN}_3\text{O}_4$ (418.7) Ber. C 43.03 H 4.09 N 10.04 Gef. C 42.97 H 4.28 N 9.75

1,6;3,4-Dianhydro-2-azido-2-desoxy- β -D-galactopyranose (12): Eine Lösung von 5.0 g (24 mmol) **8** in 50 ml CHCl_3 wird bei max. 10°C mit Natriummethylat (1.0 g Na in 20 ml CH_3OH) versetzt. Man lässt auf Raumtemp. erwärmen und über 20 h stehen. Es wird mit Wasser verdünnt, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, getrocknet und eingeengt. Ausb. 3.5 g (85%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$ ($c = 0.99$ in CH_2Cl_2).

IR: 2130 cm^{-1} (N_3). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 5.14$ s, 2-H 2.99 s, 3-H 2.71 q, 4-H 2.79 t, 5-H 3.94 t, 6-H_{exo} 3.06 q, 6-H_{endo} 6.40 d; $J_{1,2} < 1$, $J_{2,3} = 1.5$, $J_{3,4} = 4$, $J_{4,5} = 5$, $J_{5,6\text{exo}} = 5$, $J_{5,6\text{endo}} < 1$, $J_{6,6} = 6.2$ Hz.

$\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ (169.1) Ber. C 42.61 H 4.17 N 24.84 Gef. C 42.52 H 4.20 N 24.41

1,6-Anhydro-2-azido-4-brom-2,4-didesoxy- β -D-glucopyranose (13): Eine Lösung von 200 mg (1.2 mmol) **12**, 1.0 g (9.0 mmol) NaBr und 1.5 g (40 mmol) NH_4F wird 15 h unter Rückfluß in 8 ml Ethanol und 2 ml Wasser erhitzt. Aufarbeitung wie bei **2**. Ausb. 150 mg (50%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$ ($c = 1.14$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.45$ s, 2-H 3.41 s, 3-H 3.94 s, 4-H 4.10 s, 5-H 4.73 d, 6-H_{exo} 3.70 q, 6-H_{endo} 4.08 d; $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} < 1$, $J_{5,6\text{exo}} = 5.0$, $J_{5,6\text{endo}} < 1$, $J_{6,6} = 7.6$ Hz.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_3$ (250.1) Ber. C 28.84 H 3.22 Br 31.94 N 16.86
Gef. C 28.83 H 3.25 Br 31.90 N 16.84

1,3,6-Tri-O-acetyl-2-azido-4-brom-2,4-didesoxy- α -D-glucopyranose (14): Eine Lösung von 150 mg (0.6 mmol) **13** in 2 ml Acetanhydrid/Eisessig/Schwefelsäure (24:11:0.17, v/v/v) wird 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit Natriumacetat (wasserfrei) versetzt und filtriert. Nach dem Einengen wird mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ aufgenommen, ausgeschüttelt und eingeengt. Ausb. 180 mg (76%) Sirup. Anomerenverhältnis: $\alpha:\beta = 10:1$. $[\alpha]_D^{20} = +52^\circ$ ($c = 1$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 6.25$ d, 2-H 2.84 q, 3-H 5.73 t, 4-H 3.74 t, 5-H 4.10 o, 6-H 4.26 q, 6'-H 4.35 q; $J_{1,2} = 3.7$, $J_{2,3} = 10.3$, $J_{3,4} = 10.2$, $J_{4,5} = 10.2$, $J_{5,6} = 4$, $J_{5,6'} = 2.4$, $J_{6,6'} = 12.2$ Hz.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_7$ (394.2) Ber. C 36.56 H 4.09 Br 20.77 N 10.66
Gef. C 36.23 H 4.27 Br 20.27 N 11.10

6-O-Acetyl-2-azido-3-O-benzyl-4-chlor-2,4-didesoxy- β -D-glucopyranosylchlorid (17): Zu einer Lösung von 1.0 g (2.4 mmol) **11** in 100 ml Acetonitril wird im Schütteltrichter 1.0 g (6.0 mmol) Tetraethylammoniumchlorid zugesetzt. Es werden Proben für polarimetrische Messungen abgenommen, und bei Erreichen des niedrigsten Drehwertes (+20° nach 10 min) wird der Ansatz mit Toluol verdünnt und mit Wasser schnell ausgeschüttelt, bis die organische Phase klar wird. Dann wird getrocknet und eingeengt. Ausb. 850 mg (95%). Die empfindliche Substanz muß unmittelbar zur Glycosid-Synthese eingesetzt werden. $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ ($c = 1$ in CH_3CN).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 4.43$ d, 2-H 2.87 t, 3-H 3.01 t, 4-H 3.58 q, 5-H 2.95 o, 6-H 4.14 q, 6'-H 4.28 q; $J_{1,2} = 8.9$, $J_{2,3} = 9.3$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 10.2$, $J_{5,6} = 4.9$, $J_{5,6'} = 2.0$, $J_{6,6'} = 12.1$ Hz.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (374.2) Ber. C 48.14 H 4.58 N 11.23 Gef. C 48.54 H 4.61 N 10.83

4-O-(6'-O-Acetyl-2'-azido-3',4'-di-O-benzyl-2'-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-6-O-(2''-O-acetyl-3''-[(benzyloxycarbonyl)methylamino]-3''-desoxy-4''-C-methyl- β -L-arabinopyranosyl)-1,3-bis-N-(benzyloxycarbonyl)-2-desoxy-D-streptamin (20): 500 mg (0.66 mmol) des Garamin-Derivats **18**¹¹⁾ werden unter N₂ in 4 ml Acetonitril gelöst und 30 ml Toluol zugesetzt. Im N₂-Gegenstrom werden 400 mg Drierite, 400 mg gepulvertes Molekularsieb 4 Å und 400 mg Hg(CN)₂ zugefügt. Nach 3 h Röhren bei 60 °C werden 1.0 g (224 mmol) β -Chlorid **15**⁸⁾ in 2 ml Toluol zugesetzt und der Ansatz 2 d unter Röhren und Rückfluß erhitzt. Es wird mit Toluol verdünnt, filtriert, der Niederschlag mit wenig CH₂Cl₂ nachgewaschen, die organische Phase mit 5proz. NaI-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Durch schnelle Chromatographie (Toluol/Essigester 1:1, v/v) wird vorgereinigt und anschließend mit CH₂Cl₂/MeOH (10:1, v/v) eluiert. Ist die Reinigung nicht vollständig, so wird eine zweite Säulentrennung mit CH₂Cl₂/MeOH (10:1) nötig sein. Ausb. an α -Produkt 200 mg (26%) amorphe Substanz. 200 mg Garamin-Derivat **18** werden zurückgewonnen. Das Produkt wird mit wenig CH₂Cl₂/Ether aufgenommen und mit viel Pentan gefällt. $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$ (c = 0.4, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (270 MHz, [D₇]DMF, T = 120 °C): 2-H_a 1.61 m, 2-H_e 2.15 m, 1'-H 5.58 d, 2'-H 3.46 q, 3'-H 3.92 t, 4'-H 3.96 t, 5'-H 3.99 m, 6'-H_a 4.26 q, 6'-H_b 4.37 q, 1''-H 5.62 d, 2''-H 5.52 q, 3''-H 3.78 d, 5''-H_a 3.44 d, 5''-H_e 3.79 d, CCH₃ 1.34 s, NCH₃ 3.00 s, NH 6.68 d, NH 6.43 d; J_{1',2'} = 3.4, J_{2',3'} = 9.6, J_{3',4'} = 9.5, J_{4',5'} = 9.2, J_{5',6'a} = 2.0, J_{5',6'b} = 6.0, J_{6'a,6'b} = 12, J_{1'',2''} = 3.8, J_{2'',3''} = 5.8, J_{3'',a,5''e} = 12.2 Hz.

C₆₁H₇₀N₆O₁₈ (1175.3) Ber. C 62.34 H 6.00 N 7.15 Gef. C 61.99 H 5.89 N 6.88

4-O-(6'-O-Acetyl-2',4'-diazido-3'-O-benzyl-2',4'-didesoxy- α -D-glucopyranosyl)-6-O-(2''-O-acetyl-3''-[(benzyloxycarbonyl)methylamino]-3''-desoxy-4''-C-methyl- β -L-arabinopyranosyl)-1,3-bis-N-(benzyloxycarbonyl)-2-desoxy-D-streptamin (21): Die Darstellung erfolgt analog wie bei **20** aus 500 mg (0.66 mmol) Garamin-Derivat **18**, 400 mg Drierite, 400 mg Molekularsieb 4 Å, 400 mg Hg(CN)₂ und 1.0 g (2.63 mmol) β -Chlorid **16**⁹⁾. Ausb. an α -Produkt 250 mg (35%) amorphe Substanz. $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ (c = 0.5 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (270 MHz, [D₇]DMF, T = 120 °C): 2-H_a δ = 1.76 m, 2-H_e 2.06 m, 1'-H 5.66 d, 2'-H 3.49 q, 3'-H 4.04 t, 1''-H 5.49 d, 2''-H 5.45 m, 5''-H_a 3.33 d, 5''-H_e 4.21 d, CCH₃ 1.12 s, NCH₃ 2.98 s, NH 6.61 m; J_{1',2'} = 3.7, J_{2',3'} = 10.0, J_{3',4'} = 8.8, J_{1'',2''} = 3.7, J_{5',e,5'a} = 11.7 Hz.

C₅₄H₆₃N₉O₁₇ (1110.2) Ber. C 58.42 H 5.72 N 11.63 Gef. C 57.98 H 5.49 N 11.18

4-O-(6'-O-Acetyl-2'-azido-3'-O-benzyl-4'-chlor-2',4'-didesoxy- α -D-glucopyranosyl)-6-O-(2''-O-acetyl-3''-[(benzyloxycarbonyl)methylamino]-3''-desoxy-4''-C-methyl- β -L-arabinopyranosyl)-1,3-bis-N-(benzyloxycarbonyl)-2-desoxy-D-streptamin (22): Die Darstellung erfolgt analog wie bei **20** aus 500 mg (0.66 mmol) **18**, 400 mg Drierite, 400 mg Molekularsieb 4 Å, 400 mg Hg(CN)₂ und 1.0 g (2.67 mmol) **17**. Ausb. an α -Produkt 150 mg (21%) amorphe Substanz. $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ (c = 0.9 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (270 MHz, [D₇]DMF, T = 120 °C): 2-H_a δ = 1.78 m, 2-H_e 2.17 m, 1'-H 5.75 d, 2'-H 3.54 q, 3'-H 4.33 t, 6'-H_b 4.22 q, 1''-H 5.70 d, 2''-H 5.44 m, 5''-H_a 3.34 d, 5''-H_e 4.28 d, CCH₃ 1.12 s, NCH₃ 2.98 s, NH 6.56 m; J_{1',2'} = 3.5, J_{2',3'} = 9.2, J_{3',4'} = 9.2, J_{6'a,6'b} = 11.0, J_{5',6'} = 2.2, J_{1'',2''} = 3.5, J_{5'',a,5''e} = 11.8 Hz.

C₅₄H₆₃ClN₆O₁₇ (1103.6) Ber. C 58.77 H 5.75 Cl 3.21 N 7.62
Gef. C 58.23 H 5.81 Cl 2.65 N 7.98

4-O-(2'-Amino-2'-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-desoxy-6-O-(3''-desoxy-4''-C-methyl-3''-methylamino- β -L-arabinopyranosyl)-D-streptamin (23): Eine Lösung von 100 mg (0.09 mmol) **20** in 1 ml Methanol und 1 ml Acetonitril wird mit 3 Tropfen N CH₃ONa versetzt. Nach 24 h Röhren wird mit Ionenaustauscher IR 120 (H[⊕]) neutralisiert, zur Trockene eingeeengt und in Dioxan (1 ml, versetzt mit 3 Tropfen 3proz. Salzsäure) und Eisessig (10 ml) aufgenommen. Nach Zusatz

von 100 mg Palladiumkohle (10%) wird 2 d hydriert. Das Ende der Reaktion wird mit DC kontrolliert ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3/25\text{proz. NH}_3, 3:3:1, \text{v/v/v}$). Beim Ansprühen mit Ninhydrin zeigt sich ein einheitlicher Fleck ($R_F 0.22$). Die Lösung wird mit 1 proz. NH_4OH alkalisch gemacht (pH 10). Die Reinigung erfolgt über eine Austauschersäule mit makroporösem Lewatit CNP LF (Bayer). Der Ionenaustauscher wird mit 5–10 proz. NH_4OH in die NH_4^+ -Form übergeführt und anschließend mit entgastem, demineralisiertem Wasser bis pH 7–8 gewaschen. Die entblockierte Substanz wird mit H_2SO_4 (verdünnt) auf pH 7 titriert und, in wenig entgastem demineralisiertem Wasser gelöst, auf die Säule aufgebracht. Dann wird mit Wasser erneut gespült und anschließend mit 1 proz. NH_4OH eluiert. Die Substanz wird durch Gefriertrocknung gewonnen. Ausb. 12.4 mg (30%) freie Base. $[\alpha]_D^{20} = +77^\circ (c = 0.78 \text{ in H}_2\text{O})$.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, D_2O): $1'\text{-H} \delta = 5.07 \text{ d}, 1''\text{-H} 4.93 \text{ d}, \text{CCH}_3 1.09 \text{ s}, \text{NCH}_3 2.43 \text{ s}; J_{1',2'} = 4, J_{1'',2''} = 4 \text{ Hz}$. Die NMR-Werte stimmen mit denen der Lit.⁶⁾ überein.

$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_{10} \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ (518.6) Ber. C 44.01 H 8.16 N 10.80 Gef. C 43.10 H 8.50 N 11.20

4-O-(2',4'-Diamino-2',4'-didesoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-desoxy-6-O-(3''-desoxy-4''-C-methyl-3''-methylamino- β -L-arabinopyranosyl)-D-streptamin (24): In eine Lösung von 100 mg (0.09 mmol) **21** in 2 ml Tetrahydrofuran wird bei -60°C 20 ml NH_3 einkondensiert. Zu der farblosen Lösung werden solange Natriumstückchen (je 1 mg) gegeben, bis die blaue Farbe 2 h bestehen bleibt. Es wird mit Wasser (tropfenweise) entfärbt und das NH_3 abgedampft. Der Rückstand wird mit H_2SO_4 auf pH 7 titriert und über Lewatit, wie bei **23**, gereinigt. Ausb. 15.6 mg (36%) freie Base. $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ (c = 1 \text{ in H}_2\text{O})$.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, D_2O): $1'\text{-H} \delta = 5.20 \text{ d}, 1''\text{-H} 5.09 \text{ d}, \text{CCH}_3 1.10 \text{ s}, \text{NCH}_3 2.40 \text{ s}, J_{1',2'} = 4, J_{1'',2''} = 4 \text{ Hz}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_9 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ (517.6) Ber. C 44.09 H 8.37 N 13.53 Gef. C 43.10 H 7.90 N 12.90

4-O-(2'-Amino-4'-chlor-2',4'-didesoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-desoxy-6-O-(3''-desoxy-4''-C-methyl-3''-methylamino- β -L-arabinopyranosyl)-D-streptamin (25): 70 mg (0.06 mmol) **22** werden nach der Hydrolyse in Dioxan/HCl/Eisessig, wie bei **23**, hydriert. Die Aufarbeitung erfolgt über Lewatit wie bei **23**. Ausb. 6.3 mg (20%) freie Base. $[\alpha]_D^{20} = +46^\circ (c = 0.22 \text{ in H}_2\text{O})$.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, D_2O): $1'\text{-H} \delta = 5.29 \text{ d}, 1''\text{-H} 5.20 \text{ d}, \text{CCH}_3 1.26 \text{ s}, \text{NCH}_3 2.77 \text{ s}, J_{1',2'} = 4, J_{1'',2''} = 4 \text{ Hz}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_9 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ (537.0) Ber. C 42.50 H 7.70 N 10.43 Gef. C 41.92 H 7.40 N 9.90

6-O-[2''-O-Acetyl-3''-(benzyloxycarbonyl)methylamino-3''-desoxy-4''-C-methyl- β -L-arabinopyranosyl]-1,3-bis-N-(benzyloxycarbonyl)-2-desoxy-4-O-(4',6'-di-O-acetyl-3'-azido-3'-desoxy-2'-hydroxyimino- α -D-ribo-hexopyranosyl)-D-streptamin (27): Eine Lösung von 1.0 g (1.24 mmol) **19**¹¹⁾ und 720 mg **26**¹⁴⁾ in 8 ml absol. DMF werden unter Zusatz von 0.2 ml *N,N*,2,6-Tetramethyl-anilin 48 h stehengelassen. Es wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit CHCl_3 aufgenommen, mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen und wiederum zu 1.6 g Schaum eingeengt. Reinigung erfolgt durch Schichtchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}, 20:1$). Ausb. 630 mg (55%) amorphes Pulver. 160 mg **19** werden zurückgewonnen. $[\alpha]_D^{22} = +83.0^\circ (c = 1.0 \text{ in CHCl}_3)$.

IR: $2120 \text{ cm}^{-1} (\text{N}_3)$. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): Gemisch der *E*- und *Z*-Oxime: NOH $\delta = 9.70 \text{ s}$ und 9.73 s , $\text{NCH}_3 2.86 \text{ s}$, $\text{CCH}_3 1.05 \text{ s}$ und 1.10 s .

$\text{C}_{15}\text{H}_{61}\text{N}_7\text{O}_{20}$ (1092.1) Ber. C 56.09 H 5.63 N 8.97 Gef. C 55.60 H 5.61 N 9.43

2-Desoxy-6-O-(3''-desoxy-4''-C-methyl-3''-methylamino- β -L-arabinopyranosyl)-4-O-(2',3'-diamino-2',3'-didesoxy- α -D-allopyranosyl)streptamin · 4 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (28): 300 mg (0.27 mmol) **27** werden mit Acetanhydrid/Pyridin (1:1) in das Acetoxim übergeführt. Das Rohprodukt wird in 5 ml absol. THF gelöst, bei 0°C langsam 5 ml $\text{M B}_2\text{H}_6/\text{THF}$ -Lösung zugesetzt und 24 h bei $+5^\circ\text{C}$ stehengelassen. Es wird eingeengt und der Rückstand in 5 ml 90 proz. Essigsäure gelöst und mit

0.3 g Palladiummohr 20 h katalytisch hydriert. Nach dem Filtrieren und Einengen i. Vak. wird in 1 ml Wasser gelöst und unter Zusatz von 1.0 g $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ 2 h zum Sieden erhitzt. Es wird mit 5 ml Wasser verdünnt und mit verd. H_2SO_4 das BaSO_4 ausgefällt. Es wird i. Vak. eingent. Nach dem DC liegen zwei Substanzen vor, die durch Schichtchromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{konz. NH}_3$ 3:3:1) an Kieselgel getrennt werden. Die Fraktionen werden nach Abziehen des Lösungsmittels in Methanol aufgenommen, mit Anionenaustauscher Lewatite MP 50 gerührt und als Acetate aus Methanol mit Ether gefällt.

Langsamere Fraktion 28: 65 mg (29%) amorphes Pulver. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +70^\circ$ ($c = 0.20$ in H_2O).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, D_2O als Sulfat): 2-H $\delta = 2.15$ ddd, 1'-H 5.08 d, 1''-H 4.92 d, 2''-H 4.01 dd, 3''-NCH₃ 2.73 s, 4''-CH₃ 1.15 s; $J_{1',2'} = 3.2$, $J_{1'',2''} = 3.9$, $J_{2'',3''} = 11.0$ Hz.

$\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_{19} \cdot 5 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (781.8) Ber. C 44.55 H 7.67 N 8.96 Gef. C 45.10 H 7.70 N 8.47

Schnellere Fraktion 29: 25 mg (10.8%) amorphes Pulver. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +82.0^\circ$ ($c = 0.40$ in H_2O).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, D_2O als Sulfat): 2-H $\delta = 2.31$ ddd, 1'-H 5.24 d, 2''-NCH₂CH₃ 2.92 q, 2'-NCH₂CH₃ 1.06 t, 1''-H 4.92 d, 2''-H 4.03 dd, 3''-NCH₃ 2.73 s, 4''-CH₃ 1.15 s; $J_{1',2'} = 3.1$, $J_{1'',2''} = 3.8$, $J_{2'',3''} = 11.0$, $J_{\text{NCH}_2\text{CH}_3,\text{NCH}_2\text{CH}_3} = 7.0$ Hz.

$\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_9 \cdot 5 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (809.9) Ber. C 45.97 H 7.84 N 8.65 Gef. C 46.50 H 7.66 N 7.99

¹⁾ XX. Mitteil.: H. Paulsen und Č. Kolář, Chem. Ber. **114**, 306 (1981), vorstehend.

²⁾ M. J. Weinstein, G. M. Luedemann, E. M. Oden, G. H. Wagmann, J. P. Rosselet, J. A. Marquez, C. T. Coniglio, W. Charney, H. L. Herzog und J. Black, J. Med. Chem. **6**, 463 (1963).

³⁾ P. J. L. Daniels, in Drug Action and Drug Resistance in Bacteria, 2. Aminoglycoside Antibiotics, Tokyo 1975, S. 77–111.

⁴⁾ T. L. Nagabhushan, W. N. Turner, P. J. L. Daniels und J. B. Morton, J. Org. Chem. **40**, 2830 (1975); T. J. Nagabhushan, P. J. L. Daniels, R. S. Jaret und J. B. Morton, ebenda **40**, 2835 (1975); A. K. Mallams, M. Kugelmann und H. F. Kerna, Antimicrob. Agents Chemother. **6**, 169 (1974); M. J. Weinstein, J. A. Marquez, R. T. Testa, G. H. Wagmann, E. M. Oden und J. A. Waitz, J. Antibiot. **23**, 551 und 555 (1970).

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 und J. Morton, ebenda **27**, 150 (1974); P. J. L. Daniels, J. Weinstein und T. L. Nagabhushan, ebenda **27**, 889 (1974); J. J. Wright, A. Cooper, P. J. L. Daniels, T. L. Nagabhushan, D. Rane, W. N. Turner und J. Weinstein, ebenda **29**, 714 (1976); T. L. Nagabhushan, J. J. Wright, A. B. Cooper, W. N. Turner und G. H. Miller, ebenda **31**, 43 (1978); T. L. Nagabhushan, A. B. Cooper, W. N. Turner, H. Tsai, S. McCombie, A. K. Mallams, D. Rane, J. J. Wright, P. Reichert, D. L. Boxler und J. Weinstein, J. Am. Chem. Soc. **100**, 5353 (1978).

⁶⁾ M. Kugelmann, A. K. Mallams, H. F. Vernay, D. F. Crowe, G. Detre, M. Tanabe und D. M. Yasuda, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1976**, 1097.

⁷⁾ M. Kugelmann, A. K. Mallams und H. F. Vernay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1976**, 1113, 1126.

⁸⁾ H. Paulsen und W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2334, 2348 (1978).

⁹⁾ H. Paulsen, O. Lockhoff, B. Schröder und W. Stenzel, Carbohydr. Res. **68**, 239 (1979).

¹⁰⁾ H. Paulsen, P. Stadler und F. Toedter, Ger. Offen. 26 47 807 (1978).

¹¹⁾ H. Paulsen und H. Böttcher, Chem. Ber. **112**, 3864 (1979).

¹²⁾ M. Černý, V. Gut und J. Pacák, Collect. Czech. Chem. Commun. **26**, 2542 (1961).

¹³⁾ H. Paulsen und H. Koebnik, Chem. Ber. **109**, 104 (1976).

¹⁴⁾ K. Heyns und R. Hohlweg, Chem. Ber. **111**, 3912 (1978).

¹⁵⁾ R. U. Lemieux, K. James und T. L. Nagabhushan, Can. J. Chem. **51**, 48 (1973).

[113/80]