

Bausteine von Oligosacchariden, XXI<sup>1)</sup>

## Synthesen von Gentamicin X<sub>2</sub> 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  $\beta$ -Chlorid **15** der 2-Azido-2-desoxy-D-glucose zu **20** kuppeln, aus dem durch Entblockierung Gentamicin X<sub>2</sub> (**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, XXI<sup>1)</sup>

#### Syntheses of Gentamicin X<sub>2</sub> and Gentamicins Modified at C-4' and C-3'

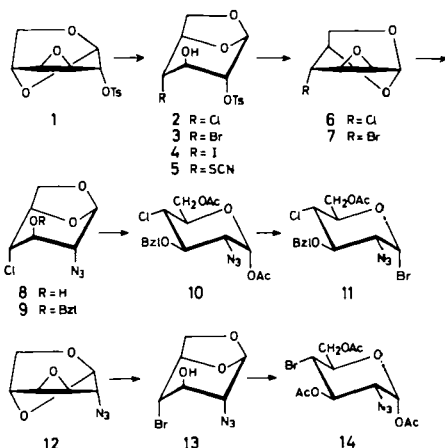
The garamine derivative **18** can be coupled with the  $\beta$ -chloride **15** of 2-azido-2-deoxy-D-glucose to **20** from which, by deblocking procedure, gentamicin X<sub>2</sub> (**23**) is available. In the same manner the 4'-amino- and 4'-chloro compound **24** and **25**, resp., can be obtained. 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. Hauptsächlich kommt der Gentamicin-C-Komplex zur Anwendung<sup>2,3)</sup>. Es sind jedoch inzwischen eine große Zahl von Varianten mit ähnlicher Struktur aus Mikroorganismen isoliert worden<sup>4)</sup>. Gleichmaßen wurden erhebliche Aktivitäten entwickelt, um Gentamicin chemisch zu modifizieren<sup>5)</sup> oder modifizierte Gentamicine durch Resynthese variiert Bausteine zu gewinnen<sup>6,7)</sup>. Dabei wurde vor allem nach Varianten mit weiter verringerter Toxizität gesucht.

Wir hatten kürzlich einerseits ein neues Verfahren zur  $\alpha$ -Glycosid-Synthese von 2-Aminozuckern entwickelt (Azid-Methode)<sup>8,9)</sup> und andererseits einen einfachen Weg gefunden, aus dem Gentamicin-C-Komplex selektiv blockierte Garamin-Derivate zu gewinnen<sup>10,11)</sup>. In der vorliegenden Untersuchung wird das Azid-Verfahren zur Synthese von modifizierten Gentamicin X<sub>2</sub>-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  $\alpha$ -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**<sup>12)</sup> 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  $\text{BF}_3$ -Etherat/Benzylbromid das Produkt **3** und mit  $\text{BF}_3$ -Etherat/Methyliodid die Iod-Verbindung **4**. Mit Ammoniumrhodanid und Ammoniumchlorid ist **1** zum Thiocyanato-Derivat **5** umzusetzen.



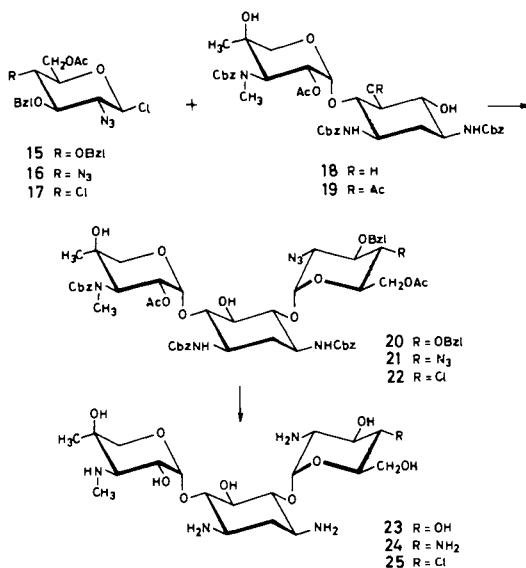
Die Chlor- und Bromverbindungen **2** und **3** sind mit Natriummethylat in die *manno*-Epoxide **6** und **7** zu überführen. Bei **4** tritt dagegen Rückreaktion zu **1** ein. Durch Epoxid-Öffnung von **6** mit Natriumazid gelangt man zum 4-Chlor-2-azido-Zucker **8**. Um eine gute Reaktivität der Halogenzucker **11** und **17** zu gewährleisten, ist die 3-OH-Gruppe in **8** zu benzylieren zu **9**. Dabei ist es unvermeidlich, daß ein Anteil von **12**<sup>13)</sup> 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  $\alpha$ -Acetat **10**. Dieses kann mit guter Ausbeute mit Titan-tetrabromid in das  $\alpha$ -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-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranose<sup>9)</sup> 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 acetolytisch 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  $\alpha$ -Glycosid-Synthese mit **11** ist das  $\alpha$ -Bromid in das reaktive  $\beta$ -Chlorid **17** zu überführen. Eine Invertierung von **11** zu **17** gelingt mit Tetraethylammoniumchlorid<sup>8)</sup>. 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%  $\alpha$ -Chlorid enthält. **17** muß vor der Synthese stets frisch hergestellt und sofort eingesetzt werden.

Als Reaktionspartner für die Zuckerhalogenide ist das Garamin-Derivat **18**<sup>11)</sup> 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**<sup>8)</sup> erprobt. Unter den im Versuchsteil beschriebenen günstigsten Bedingungen wird stark bevorzugt das  $\alpha$ -Glycosid gebildet. Ein Anteil an  $\beta$ -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 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> aufbewahrt werden muß.

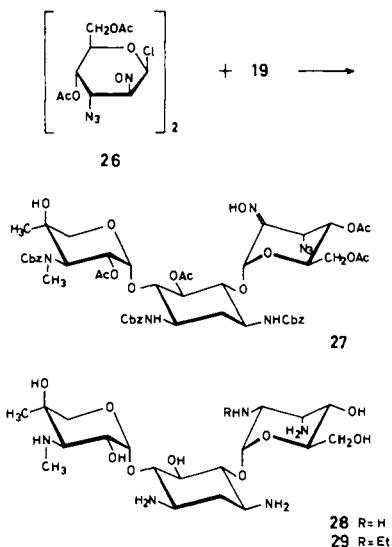


Es ließen sich so die Halogenide **15**, **16** und **17** mit **18** umsetzen und lieferten die entsprechenden drei Pseudotrisaccharide **20**, **21** und **22** in einer Ausbeute an gereinigtem Produkt von 26 bis 35%. Die 270-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **20**, **21** und **22** wurden weitgehend analysiert. Sie enthielten zunächst die charakteristischen Signale der Einzelkomponenten, wie die der *N*-Benzyloxycarbonyl-Gruppen, der 4'-CH<sub>3</sub>-Gruppe, der 3'-CH<sub>3</sub>-Gruppe, der 3'-*O*-Benzyl-Gruppe und der *O*-Acetyl-Gruppen von C-2'' und C-6'. Entscheidend für den Beweis der  $\alpha$ -glycosidischen Verknüpfung sind die Kopplungskonstanten von 1'-H und 2'-H. Bei **20** findet man für das anomere Proton 1'-H  $\delta$  = 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  $\alpha$ -Verknüpfung und werden jeweils auch im Signal der 2'-Protonen beobachtet.

Zur Entblockierung der Gentamicin X<sub>2</sub>-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*-Benzyloxycarbonyl-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  $X_2$  (**23**)<sup>6</sup>, das 4'-Amino-4'-desoxygentamicin  $X_2$  (**24**) und das 4'-Chlor-4'-desoxygentamicin  $X_2$  (**25**).

In weiteren Untersuchungen haben wir ein am C-3' modifiziertes Gentamicin  $X_2$  dargestellt. Für die Glycosid-Verknüpfung wurde das in einer früheren Untersuchung gewonnene Nitrosochlorid **26**<sup>14</sup> der *D-altro*-Konfiguration eingesetzt. Unter den Bedingungen des Nitrosoglycal-Verfahrens<sup>15</sup> ließ sich **26** mit **19**<sup>11</sup>, 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 <sup>1</sup>H-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  $\alpha$ -D-*allo*-Glycosiden gefunden wird, so daß man hier auf ein  $\alpha$ -verknüpftes Glycosid mit *allo*-Konfiguration schließen kann. Die ebenfalls zu einer *cis*-Kopplung führende  $\beta$ -*altro*-Konfiguration ist dagegen sehr unwahrscheinlich. Auch das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum steht mit der Konstitution **28** in bester Übereinstimmung. **28** ist demnach ein modifiziertes Gentamicin  $\text{X}_2$ , 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 gefunden<sup>6</sup>. Es liegt somit mit hoher Wahrscheinlichkeit die Verbindung **29** vor, die ein  $2'\text{-N}$ -Ethyl-Derivat von **28** darstellt.

Das Gentamicin  $\text{X}_2$  (**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 dünnschichtchromatographisch an Kieselgel GF<sub>254</sub> (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 Feuchtigkeitsschluß unter Stickstoff durchgeführt. Tetraethylammoniumchlorid, Katalysatoren und Trockenmittel (Drierite,  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ , Molekularsieb 4 Å) wurden über  $\text{P}_2\text{O}_5$  i. Hochvak. aufbewahrt.

*1,6-Anhydro-4-chlor-4-desoxy-2-O-tosyl- $\beta$ -D-glucopyranose* (**2**): Eine Lösung von 10.0 g (33.5 mmol) 1,6;3,4-Dianhydro-2-O-tosyl- $\beta$ -D-galactose (**1**)<sup>12</sup>, 30 g (810 mmol)  $\text{NH}_4\text{F}$  und 40 g (750 mmol)  $\text{NH}_4\text{Cl}$  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  $\text{NH}_4\text{F}$  nachgegeben. Nach dem Abkühlen wird filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  behandelt, zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die organische Phase zur Trockne eingengt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Toluol/Essigester 3:1, v/v). Ausb. 8.0 g (71%). Schmp. 104–105 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 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<sub>exo</sub> 3.08 q, 6-H<sub>endo</sub> 3.46 d;  $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} < 1$ ,  $J_{5,6\text{exo}} = 7.2$ ,  $J_{5,6\text{endo}} = 1$ ,  $J_{6,6} = 7.2$  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<sub>3</sub>-Etherat versetzt und 30 min gerührt. Es wird mit H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und die organische Phase an der Ölpumpe eingengt. 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<sub>4</sub>Cl 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<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 1-H δ = 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<sub>exo</sub> 3.02 q, 6-H<sub>endo</sub> 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.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>6</sub>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) Methyljodid wird mit 2 ml BF<sub>3</sub>-Etherat versetzt. Nach 30 min wird mit H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, die organische Phase an der Ölpumpe zur Trockne eingengt 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<sub>4</sub>F 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<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 1-H δ = 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<sub>exo</sub> 2.92 q, 6-H<sub>endo</sub> 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.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>6</sub>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 eingengt. Es wird mit H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und eingengt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Toluol/Essigester 3:1, v/v). Ausb. 500 mg (40%) Sirup.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 1-H δ = 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<sub>exo</sub> 3.39 q, 6-H<sub>endo</sub> 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.

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (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-chlor-4-desoxy-β-D-mannopyranose (6)*

a) Eine Lösung von 10.0 g (33.5 mmol) **1**, 30 g (810 mmol) NH<sub>4</sub>F 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<sub>4</sub>F 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird getrocknet, eingengt 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 1-H δ = 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<sub>exo</sub> 3.22 t, 6-H<sub>endo</sub> 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.

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>3</sub> (162.6) Ber. C 44.33 H 4.34 Cl 21.81 Gef. C 44.52 H 4.30 Cl 22.31

Chem. Ber. 114 (1981)

*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)  $\text{NH}_4\text{F}$  und 20 g (200 mmol)  $\text{NaBr}$  14 d unter Rückfluß erhitzt. Jeden zweiten Tag werden 4.0 g  $\text{NH}_4\text{F}$  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  $\text{CHCl}_3$  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%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9^\circ$  ( $c = 1.65$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 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<sub>exo</sub> 3.22 t, 6-H<sub>endo</sub> 3.28 q;  $J_{1,2} = 3.1$ ,  $J_{2,3} = 3.0$ ,  $J_{3,4} < 1$ ,  $J_{4,5} < 1$ ,  $J_{5,6\text{exo}} = 5.5$ ,  $J_{5,6\text{endo}} = 1.75$ ,  $J_{6,6} = 6.5$  Hz.

$\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}_3$  (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)  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und 50.0 g (770 mmol)  $\text{NaN}_3$  in 600 ml Ethanol und 150 ml Wasser 7 d unter Rückfluß erhitzt. Es wird filtriert, eingengt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen. Nach dreimaligem Ausschütteln mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Einengen wird mit Toluol abgezogen. Ausb. 22.0 g (69%). Schmp. 90 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71^\circ$  ( $c = 0.4$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR: 2120  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 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<sub>exo</sub> 3.77 q, 6-H<sub>endo</sub> 4.11 d;  $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} < 1$ ,  $J_{5,6\text{exo}} = 5.0$ ,  $J_{5,6\text{endo}} < 1$ ,  $J_{6,6} = 8.2$  Hz.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_3$  (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  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$  und 56 g  $\text{BaO}$  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 eingengt, mit  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, noch dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die organische Phase getrocknet und eingengt. 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.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44^\circ$  ( $c = 1.5$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR: 2110  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 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<sub>exo</sub> 3.52 t, 6-H<sub>endo</sub> 3.59 d;  $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} < 1$ ,  $J_{5,6\text{exo}} = 7.2$ ,  $J_{5,6\text{endo}} < 1$ ,  $J_{6,6} = 7.5$  Hz.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$  (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  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Extrahieren, Trocknen und Einengen werden 7.0 g (74%) Sirup erhalten. Anomerenverhältnis nach NMR: α:β wie 10:1. α-Anomeres:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43^\circ$  ( $c = 3.3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 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.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_6$  (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)  $\text{TiBr}_4$  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 eingengt. 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  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 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- $\beta$ -D-galactopyranose (12)**: Eine Lösung von 5.0 g (24 mmol) **8** in 50 ml  $\text{CHCl}_3$  wird bei max.  $10^\circ\text{C}$  mit Natriummethylat (1.0 g Na in 20 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) versetzt. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen und über 20 h stehen. Es wird mit Wasser verdünnt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt, getrocknet und eingengt. Ausb. 3.5 g (85%) Sirup.  $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$  ( $c = 0.99$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR:  $2130\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ). —  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 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- $\text{H}_{\text{exo}}$  3.06 q, 6- $\text{H}_{\text{endo}}$  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- $\beta$ -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)  $\text{NH}_4\text{F}$  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  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 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- $\text{H}_{\text{exo}}$  3.70 q, 6- $\text{H}_{\text{endo}}$  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- $\alpha$ -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 eingengt. Ausb. 180 mg (76%) Sirup. Anomerenverhältnis:  $\alpha:\beta = 10:1$ .  $[\alpha]_D^{20} = +52^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 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- $\beta$ -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 ( $+20^\circ$  nach 10 min) wird der Ansatz mit Toluol verdünnt und mit Wasser schnell ausgeschüttelt, bis die organische Phase klar wird. Dann wird getrocknet und eingengt. Ausb. 850 mg (95%). Die empfindliche Substanz muß unmittelbar zur Glycosid-Synthese eingesetzt werden.  $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 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;  $J_{1,2} = 8.9$ ,  $J_{2,3} = 9.3$ ,  $J_{3,4} = 9.2$ ,  $J_{4,5} = 10.9$ ,  $J_{5,6} = 4.9$ ,  $J_{5,6'} = 2.0$ ,  $J_{6,6'} = 12.1$  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- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-6-O-{2''-O-acetyl-3''-[(benzyloxycarbonyl)methylamino]-3''-desoxy-4''-C-methyl- $\beta$ -L-arabinopyranosyl}-1,3-bis-N-(benzyloxycarbonyl)-2-desoxy-D-streptamin (**20**): 500 mg (0.66 mmol) des Garamin-Derivats **18**<sup>11)</sup> werden unter N<sub>2</sub> in 4 ml Acetonitril gelöst und 30 ml Toluol zugesetzt. Im N<sub>2</sub>-Gegenstrom werden 400 mg Drierite, 400 mg gepulvertes Molekularsieb 4 Å und 400 mg Hg(CN)<sub>2</sub> zugefügt. Nach 3 h Rühren bei 60 °C werden 1.0 g (224 mmol)  $\beta$ -Chlorid **15**<sup>8)</sup> in 2 ml Toluol zugesetzt und der Ansatz 2 d unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Es wird mit Toluol verdünnt, filtriert, der Niederschlag mit wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nachgewaschen, die organische Phase mit 5proz. NaI-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Durch schnelle Chromatographie (Toluol/Essigester 1:1, v/v) wird vorgereinigt und anschließend mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1, v/v) eluiert. Ist die Reinigung nicht vollständig, so wird eine zweite Säulentrennung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) nötig sein. Ausb. an  $\alpha$ -Produkt 200 mg (26%) amorphe Substanz. 200 mg Garamin-Derivat **18** werden zurückgewonnen. Das Produkt wird mit wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ether aufgenommen und mit viel Pentan gefällt.  $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$  ( $c = 0.4$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, [D<sub>7</sub>]DMF,  $T = 120^\circ\text{C}$ ): 2-H<sub>a</sub> 1.61 m, 2-H<sub>e</sub> 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<sub>a</sub> 4.26 q, 6'-H<sub>b</sub> 4.37 q, 1''-H 5.62 d, 2''-H 5.52 q, 3''-H 3.78 d, 5''-H<sub>a</sub> 3.44 d, 5''-H<sub>e</sub> 3.79 d, CCH<sub>3</sub> 1.34 s, NCH<sub>3</sub> 3.00 s, NH 6.68 d, NH 6.43 d;  $J_{1',2'} = 3.4$ ,  $J_{2',3'} = 9.6$ ,  $J_{3',4'} = 9.5$ ,  $J_{4',5'} = 9.2$ ,  $J_{5',6'a} = 2.0$ ,  $J_{5',6'b} = 6.0$ ,  $J_{6'a,6'b} = 12$ ,  $J_{1'',2''} = 3.8$ ,  $J_{2'',3''} = 5.8$ ,  $J_{5'',a,5'',e} = 12.2$  Hz.

C<sub>61</sub>H<sub>70</sub>N<sub>6</sub>O<sub>18</sub> (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- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-6-O-{2''-O-acetyl-3''-[(benzyloxycarbonyl)methylamino]-3''-desoxy-4''-C-methyl- $\beta$ -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)<sub>2</sub> und 1.0 g (2.63 mmol)  $\beta$ -Chlorid **16**<sup>9)</sup>. Ausb. an  $\alpha$ -Produkt 250 mg (35%) amorphe Substanz.  $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$  ( $c = 0.5$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, [D<sub>7</sub>]DMF,  $T = 120^\circ\text{C}$ ): 2-H<sub>a</sub>  $\delta = 1.76$  m, 2-H<sub>e</sub> 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<sub>a</sub> 3.33 d, 5''-H<sub>e</sub> 4.21 d, CCH<sub>3</sub> 1.12 s, NCH<sub>3</sub> 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.

C<sub>54</sub>H<sub>63</sub>N<sub>9</sub>O<sub>17</sub> (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- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-6-O-{2''-O-acetyl-3''-[(benzyloxycarbonyl)methylamino]-3''-desoxy-4''-C-methyl- $\beta$ -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)<sub>2</sub> und 1.0 g (2.67 mmol) **17**. Ausb. an  $\alpha$ -Produkt 150 mg (21%) amorphe Substanz.  $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$  ( $c = 0.9$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, [D<sub>7</sub>]DMF,  $T = 120^\circ\text{C}$ ): 2-H<sub>a</sub>  $\delta = 1.78$  m, 2-H<sub>e</sub> 2.17 m, 1'-H 5.75 d, 2'-H 3.54 q, 3'-H 4.33 t, 6'-H<sub>b</sub> 4.22 q, 1''-H 5.70 d, 2''-H 5.44 m, 5''-H<sub>a</sub> 3.34 d, 5''-H<sub>e</sub> 4.28 d, CCH<sub>3</sub> 1.12 s, NCH<sub>3</sub> 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.

C<sub>54</sub>H<sub>63</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>17</sub> (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- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-2-desoxy-6-O-(3''-desoxy-4''-C-methyl-3''-methylamino- $\beta$ -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 CH<sub>3</sub>ONa versetzt. Nach 24 h Rühren wird mit Ionenaustauscher IR 120 (H<sup>+</sup>) neutralisiert, zur Trockene eingengt 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 (MeOH/CHCl<sub>3</sub>/25proz. NH<sub>3</sub>, 3:3:1, v/v/v). Beim Ansprühen mit Ninhydrin zeigt sich ein einheitlicher Fleck (*R<sub>F</sub>* 0.22). Die Lösung wird mit 1proz. NH<sub>4</sub>OH alkalisch gemacht (pH 10). Die Reinigung erfolgt über eine Austauschersäule mit makroporösem Lewatit CNP LF (Bayer). Der Ionenaustauscher wird mit 5–10proz. NH<sub>4</sub>OH in die NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Form übergeführt und anschließend mit entgastem, demineralisiertem Wasser bis pH 7–8 gewaschen. Die entblockierte Substanz wird mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (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 1proz. NH<sub>4</sub>OH eluiert. Die Substanz wird durch Gefriertrocknung gewonnen. Ausb. 12.4 mg (30%) freie Base.  $[\alpha]_D^{20} = +77^\circ$  (*c* = 0.78 in H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, D<sub>2</sub>O): 1'-H δ = 5.07 d, 1''-H 4.93 d, CCH<sub>3</sub> 1.09 s, NCH<sub>3</sub> 2.43 s; *J*<sub>1',2'</sub> = 4, *J*<sub>1'',2''</sub> = 4 Hz. Die NMR-Werte stimmen mit denen der Lit.<sup>6)</sup> überein.

C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> · 2 H<sub>2</sub>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<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> abgedampft. Der Rückstand wird mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 in H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, D<sub>2</sub>O): 1'-H δ = 5.20 d, 1''-H 5.09 d, CCH<sub>3</sub> 1.10 s, NCH<sub>3</sub> 2.40 s, *J*<sub>1',2'</sub> = 4, *J*<sub>1'',2''</sub> = 4 Hz.

C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub> · 2 H<sub>2</sub>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 in H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, D<sub>2</sub>O): 1'-H δ = 5.29 d, 1''-H 5.20 d, CCH<sub>3</sub> 1.26 s, NCH<sub>3</sub> 2.77 s; *J*<sub>1',2'</sub> = 4, *J*<sub>1'',2''</sub> = 4 Hz.

C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>9</sub> · 2 H<sub>2</sub>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**<sup>11)</sup> und 720 mg **26**<sup>14)</sup> in 8 ml absol. DMF werden unter Zusatz von 0.2 ml *N,N*,2,6-Tetramethylanilin 48 h stehengelassen. Es wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und wiederum zu 1.6 g Schaum eingeeengt. Reinigung erfolgt durch Schichtchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 20:1). Ausb. 630 mg (55%) amorphes Pulver. 160 mg **19** werden zurückgewonnen.  $[\alpha]_D^{22} = +83.0^\circ$  (*c* = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>).

IR: 2120 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Gemisch der *E*- und *Z*-Oxime: NOH δ = 9.70 s und 9.73 s, NCH<sub>3</sub> 2.86 s, CCH<sub>3</sub> 1.05 s und 1.10 s.

C<sub>15</sub>H<sub>61</sub>N<sub>7</sub>O<sub>20</sub> (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 CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>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 *M* B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>/THF-Lösung zugesetzt und 24 h bei +5 °C stehengelassen. Es wird eingeeengt und der Rückstand in 5 ml 90proz. 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.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  das  $\text{BaSO}_4$  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  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  als Sulfat): 2-H  $\delta = 2.15$  ddd, 1'-H 5.08 d, 1''-H 4.92 d, 2''-H 4.01 dd, 3''-NCH<sub>3</sub> 2.73 s, 4''-CH<sub>3</sub> 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  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  als Sulfat): 2-H  $\delta = 2.31$  ddd, 1'-H 5.24 d, 2'-NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2.92 q, 2''-NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 1.06 t, 1''-H 4.92 d, 2''-H 4.03 dd, 3''-NCH<sub>3</sub> 2.73 s, 4''-CH<sub>3</sub> 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

- <sup>1)</sup> XX, Mittel.: H. Paulsen und Č. Kolář, Chem. Ber. **114**, 306 (1981), vorstehend.
- <sup>2)</sup> 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).
- <sup>3)</sup> P. J. L. Daniels, in Drug Action and Drug Resistance in Bacteria, 2. Aminoglycoside Antibiotics, Tokyo 1975, S. 77–111.
- <sup>4)</sup> 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. Kugelman und H. F. Kerny, 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).
- <sup>5)</sup> 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).
- <sup>6)</sup> M. Kugelman, 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.
- <sup>7)</sup> M. Kugelman, A. K. Mallams und H. F. Vernay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1976**, 1113, 1126.
- <sup>8)</sup> H. Paulsen und W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2334, 2348 (1978).
- <sup>9)</sup> H. Paulsen, O. Lockhoff, B. Schröder und W. Stenzel, Carbohydr. Res. **68**, 239 (1979).
- <sup>10)</sup> H. Paulsen, P. Stadler und F. Toedter, Ger. Offen. 26 47 807 (1978).
- <sup>11)</sup> H. Paulsen und H. Böttcher, Chem. Ber. **112**, 3864 (1979).
- <sup>12)</sup> M. Cerný, V. Gut und J. Pacák, Collect. Czech. Chem. Commun. **26**, 2542 (1961).
- <sup>13)</sup> H. Paulsen und H. Koebernik, Chem. Ber. **109**, 104 (1976).
- <sup>14)</sup> K. Heyns und R. Hohlweg, Chem. Ber. **111**, 3912 (1978).
- <sup>15)</sup> R. U. Lemieux, K. James und T. L. Nagabhushan, Can. J. Chem. **51**, 48 (1973).

[113/80]