

Bausteine von Oligosacchariden, V¹⁾

Synthese des Dihydrostreptosyl-desoxystreptamins

Hans Paulsen*, Folkhard Tödter, Anna Banaszek und Peter Stadler

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

Eingegangen am 13. August 1976

Das Streptosylchlorid **1** und das Streptosylbromid **6** reagieren mit dem racemischen 2-Desoxystreptamin-Derivat **2** zu trennbaren Diastereomerenmischungen der α -glycosidisch verknüpften Pseudodisaccharide. Im Falle der mit der Benzylidengruppe im Streptose-Teil geschützten Produkte **8a** und **8b** ist eine vollständige Entblockierung zu den Pseudodisacchariden des 4-*O*- und 6-*O*-verknüpften Dihydrostreptosyl-2-desoxystreptamins **10a** und **10b** gelungen.

Building Units for Oligosaccharides, V¹⁾

Synthesis of Dihydrostreptosyl-deoxystreptamine

Reaction of the streptosyl chloride **1** and the streptosyl bromide **6** with the racemic mixture of the 2-desoxystreptamine derivative **2** leads to diastereoisomeric mixtures of the α -glycosidic bonded pseudo-disaccharides, which can be separated by column chromatography. Complete deblocking, affording the pseudo-disaccharides of 4-*O*- and 6-*O*-linked dihydrostreptosyl-2-desoxystreptamines **10a** and **10b**, is possible in the case of compounds **8a** and **8b**, which are protected by the benzylidene group in the streptose moiety.

Ein interessantes Pseudodisaccharid wäre die Kombination von Streptose mit 2-Desoxystreptamin. Das 2-Desoxystreptamin wird als wichtiger mittlerer Baustein in einer Reihe von Aminoglycosid-Antibiotika gefunden²⁾, z. B. bei der Gruppe der Neomycine, Kanamycine und Gentamycine, die weite medizinische Anwendung finden. Nachdem die Möglichkeiten der Glycosidsynthese der Streptose erprobt waren^{1,3)}, konnte dieses Projekt in Angriff genommen werden.

Als Halogenidkomponente wählten wir zunächst das Streptosylchlorid **1**. Dieses ist stabil und reaktionsfreudig genug und liefert bei der Synthese nahezu ausschließlich α -Glycoside^{1,3)}. Als 2-Desoxystreptamin-Komponente wurde die blockierte Verbindung **2** eingesetzt, die nach Umezawa⁴⁾ aus 2-Desoxystreptamin dargestellt wurde, welches wiederum aus Kanamycin gewinnbar ist⁵⁾. **2** stellt ein racemisches Gemisch dar, das aus der 4,5- und 5,6-Isopropylidenverbindung besteht.

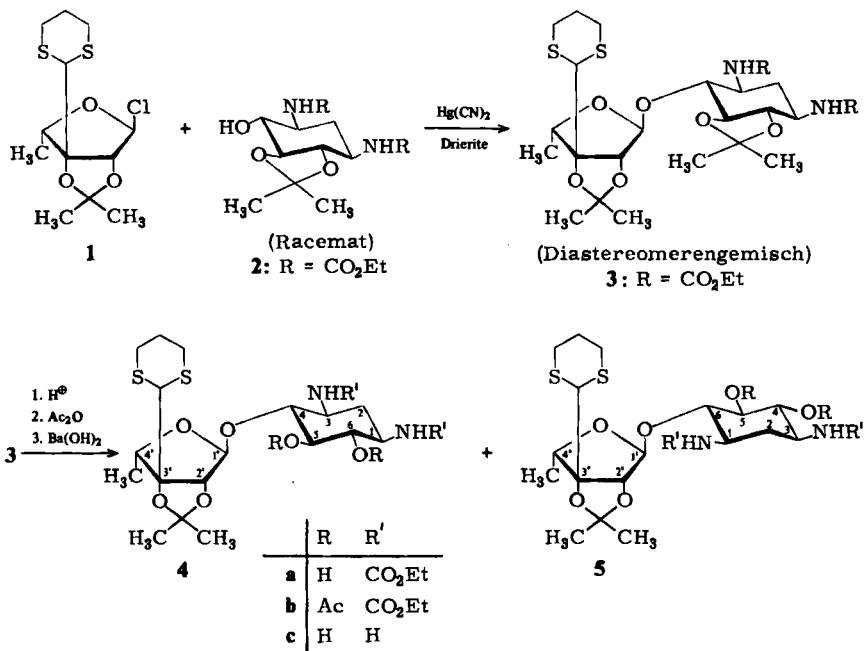
¹⁾ IV. Mittel.: H. Paulsen, P. Stadler, A. Banaszek und F. Tödter, Chem. Ber. 110, 1908 (1977), vorstehend.

²⁾ S. Umezawa, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 30, 111 (1974).

³⁾ H. Paulsen, P. Stadler und F. Tödter, Chem. Ber. 110, 1896 (1977).

⁴⁾ Y. Nishimura, T. Tsuchiya und S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. 43, 2960 (1970); 44, 2521 (1971).

⁵⁾ R. U. Lemieux und R. J. Cushley, Can. J. Chem. 41, 858 (1963).



Durch Umsetzung von **1** mit **2** in Benzol/Dioxan bei Gegenwart von Hg(CN)_2 wird zu 60% das Pseudodisaccharid **3** erhalten, wobei nur α -glycosidisch verknüpfte Verbindungen entstehen. Da **2** als Racemat eingesetzt wurde, stellt **3** ein Diastereomerenmischung von mit 4-O und 6-O des 2-Desoxystreptamins verknüpfter Komponente dar. Die Anwesenheit von Diastereomeren ist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum besonders gut am 1'-H der Streptose-Einheit zu erkennen, für das die zwei Signale $\delta = 5.37$ und 5.28 ppm beobachtet werden. Nach Hasegawa⁶⁾ ist das 1'-H-Signal bei der über 6-O verknüpften Verbindung um etwa 0.1 ppm zu höherem Feld verschoben. Aus der Integration der 1'-H-Signale ergäbe sich dann folgendes Diastereomerenverhältnis: 4-O-verknüpftes Produkt (1'-H $\delta = 5.37$ ppm) zu 6-O-verknüpftes Produkt (1'-H $\delta = 5.28$ ppm) verhalten sich wie 60:40.

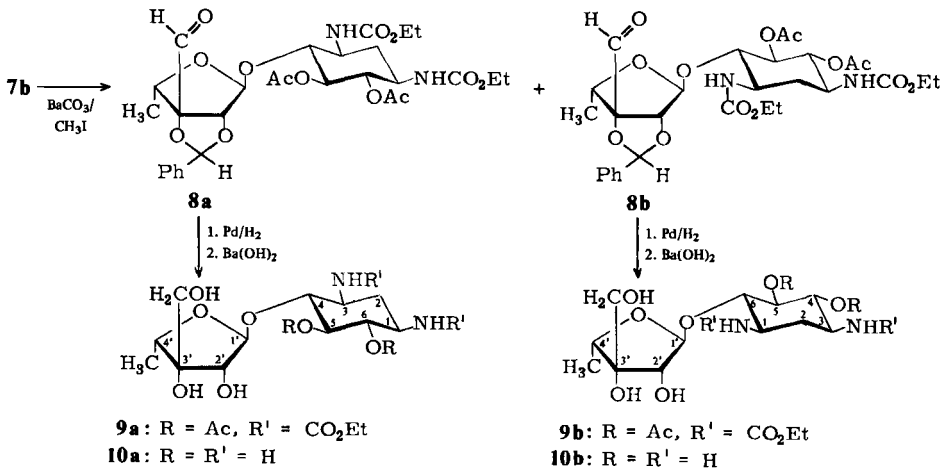
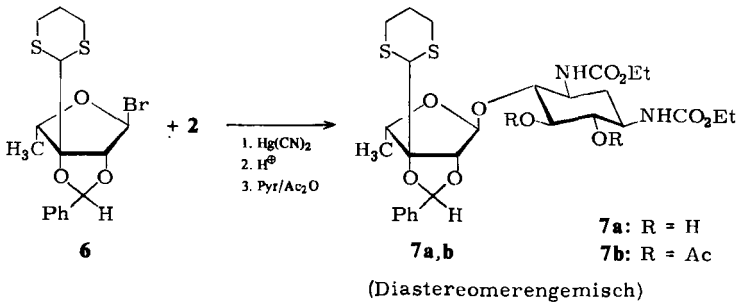
Das Diastereomerenmischung **3** ist nicht trennbar. Durch partielle Hydrolyse mit 50proz. Essigsäure ist aus **3** die Isopropylidengruppe der 2-Desoxystreptamin-Einheit abzuspalten zu **4a** + **5a**. Die anschließende Nachacetylierung ergibt die Diacetate **4b** + **5b**. Die diastereomeren Diacetate sind säulenchromatographisch gut zu trennen. Beide Produkte **4b** und **5b** wurden kristallin in einer Gesamtausbeute von 40% (auf **2** bezogen) rein isoliert.

Von den beiden Diacetaten **4b** und **5b** waren die 270 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren weitgehend zu analysieren (s. Exp. Teil). Gemäß der Zuordnungsregel von Hasegawa⁶⁾ ist dem Diastereomeren mit der optischen Drehung $[\alpha]_D^{22} = -49^\circ$ die Formel **4b** mit einer Verknüpfung zum 4-O zuzuordnen. Dies folgt aus der chemischen Verschiebung des 1'-H-Signals der Streptose, welches mit $\delta = 5.06$ ppm bei tieferem Feld liegt als bei dem anderen Isomeren, bei dem für 1'-H $\delta = 4.90$ ppm gefunden wird. Danach kommt dem

⁶⁾ A. Hasegawa, D. Nishimura und M. Nakajima, Agric. Biol. Chem. **36**, 1043 (1972).

Diastereomeren mit dem Drehwert $[\alpha]_D^{22} = -58^\circ$ die Formel **5b** zu. Es sei noch darauf hingewiesen, daß auch die Signale von 2'-H, 4'-H und 3''-H bei **4b** um etwa 0.1 ppm bei tieferem Feld gefunden werden als bei **5b**.

Eine weitere Entblockierung war bei **4b** und **5b** möglich. Mit Natriumalkoholat ließen sich die Acetylgruppen abspalten zu **4a** und **5a**. Die Ethoxycarbonylgruppen in **4a** und **5a** waren durch Erhitzen mit Bariumhydroxidlösung zu entfernen, wobei die Abspaltung stufenweise erfolgt. Mit den im 2-Desoxystreptamin-Teil vollständig entblockierten Verbindungen **4c** und **5c** läßt sich die Diastereomerenzuordnung nach dem von Umezawa⁷⁾ modifizierten Reeve'schen Cuprammonium-Verfahren⁸⁾ überprüfen. Bei **4c** sollte am 2-Desoxystreptamin-Teil 1-NH₂ mit 6-OH einen Cuprammoniumkomplex bilden, der einen stark positiven zusätzlichen Beitrag zur optischen Drehung liefert. Bei **5c** würde entsprechend mit 3-NH₂ und 4-OH ein Komplex mit stark negativem Drehungsbeitrag entstehen. Die Drehwertdifferenzen, die bei der Komplexbildung beobachtet werden, betragen für **4c** $\Delta[M]_{TACu} = +667^\circ$ und für **5c** $\Delta[M]_{TACu} = -642^\circ$. Hieraus ergibt sich eine Zuordnung, die der aus den ¹H-NMR-Spektren abgeleiteten entspricht.



⁷⁾ S. Umezawa, T. Tsuchiya und K. Tatsuta, Bull. Chem. Soc. Jpn. **39**, 1235 (1966).

⁸⁾ R. E. Reeves, Adv. Carbohydr. Chem. **6**, 107 (1951).

Die Isopropylidengruppe im Streptoseteil von **4c** und **5c** ist jedoch äußerst resistent gegenüber Hydrolyse. Sie kann sauer nicht ohne Spaltung der Glycosidbindung abgespalten werden. Die gesamte Synthese wurde daher mit der Benzylidenverbindung **6** wiederholt, da nach unseren Erfahrungen¹⁾ die Benzylidengruppe durch Hydrierung entfernt werden kann.

Das Streptosylbromid **6** reagiert hier mit **2** günstiger, da die Reaktion in Toluol/Dioxan bei Gegenwart von $\text{Hg}(\text{CN})_2$ bei Raumtemperatur durchgeführt werden kann. Die Stereoselektivität der Reaktion ist allerdings nicht mehr so ausgeprägt. Das in 50% Ausbeute erhaltene Disaccharidgemisch enthält ein Diastereomerengemisch der α - und β -Glycoside im Verhältnis 70:30. Die β -glycosidischen Diastereomeren sind jedoch nach Abspaltung der Isopropylidengruppen des Desoxystreptamin-Teils (50proz. Essigsäure) gut chromatographisch abtrennbar, wobei dann **7a** in 30% Ausbeute isoliert wird.

Das Glycosidgemisch **7a** wird acetyliert und liefert das Diastereomerengemisch **7b**, welches als solches der Entschwefelung mit $\text{BaCO}_3/\text{CH}_3\text{I}$ zugeführt wird. Das erhaltene Gemisch der Aldehyde **8a** und **8b** kann jetzt säulenchromatographisch aufgetrennt werden in die reinen Diastereomeren **8a** und **8b**. Der Vergleich der beiden hiervon erhaltenen gut interpretierbaren 270 MHz-¹H-NMR-Spektren erlaubt auch eine Zuordnung der beiden Isomeren nach der *Hasegawa-Nakajima*-Methode⁶⁾. In der Verbindung mit der optischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = -67.5^\circ$ liegt das 1'-H-Signal der Streptose mit $\delta = 5.21$ ppm bei tieferem Feld, woraus abzuleiten ist, daß diese Form die Struktur **8a** mit einer Verknüpfung zum 4-O des Desoxystreptamins besitzt. Dem anderen Isomeren ($[\alpha]_D^{22} = -56.1^\circ$) mit 1'-H $\delta = 5.14$ ppm ist demnach die alternative Struktur **8b** zuzuordnen.

Beide Isomeren ließen sich weiter entblockieren. Durch katalytische Hydrierung ist die Benzylidengruppe abspaltbar. Hierbei wird gleichzeitig die Aldehydgruppe des Streptoseteils reduziert, so daß man in die Dihydrostreptose-Reihe gelangt. Auf diesem Wege ist aus **8a** das Produkt **9a** und aus **8b** das Isomere **9b** erhältlich. Es ist auch möglich, das Diastereomerengemisch **7b** zu entschwefeln zu **8a** + **8b** und zu hydrieren zu **9a** + **9b** und auf dieser Stufe dann die Diastereomerentrennung in **9a** und **9b** vorzunehmen.

Die völlige Entblockierung zu den freien Pseudodisacchariden gelingt durch Abspaltung der Ethoxycarbonylgruppen in **9a** und **9b** durch Erhitzen mit Bariumhydroxid. Die Synthese von **10a** und **10b** ließ sich in dieser Weise verwirklichen. An den unblockierten Verbindungen konnte auch die Diastereomerenzuordnung mit Hilfe der Cuprammonium-Methode⁸⁾ überprüft werden. Die Drehwertänderungen bei Bildung der Cuprammoniumkomplexe ergeben einen positiven Wert von $\Delta[M]_{\text{TACu}} = +705^\circ$ für **10a** und einen negativen von $\Delta[M]_{\text{TACu}} = -743^\circ$ für **10b**. Die hieraus folgende Zuordnung entspricht der aus den ¹H-NMR-Daten abgeleiteten.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir sehr für die Förderung der Untersuchungen. Frau Dr. A. Banaszek, Warschau, dankt dem *Deutschen Akademischen Austauschdienst* für ein Forschungsstipendium.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden: Vergleiche vorhergehende Mitteil.¹⁾

2-Desoxy-4-O- und -6-O-[5-desoxy-3-C-(formyl-trimethylendithioacetal)-2,3-O-isopropyliden- α -L-lyxofuranosyl]-N,N'-bis(ethoxycarbonyl)-5,6- und -4,5-isopropylidienstreptamin (Diastereomeren-gemisch) (3): 600 mg (1.9 mmol) **1**³⁾ werden in einem Gemisch von 4.5 ml absol. Benzol und 4.5 ml absol. Dioxan mit 650 mg Drierite sowie 900 mg Hg(CN)₂ versetzt. Im Stickstoffgegenstrom werden 750 mg (2.2 mmol) racemisches Gemisch **2**⁴⁾ zugefügt und 7 h bei 90°C gerührt. Nach DC (Benzol/Aceton 5:2) ist dann vollständige Umsetzung eingetreten. Es wird mit Chloroform verdünnt, von anorganischen Salzen abfiltriert und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird zur Abtrennung von Nebenprodukten über eine Säule (Kieselgel nach Herrmann) mit dem Laufmittel Benzol/Aceton (10:3) gereinigt. Ausb. 710 mg (60%) amorphes Diastereomeren-gemisch.

C₂₇H₄₄N₂O₁₀S₂ (620.8) Ber. C 52.24 H 7.14 N 4.51 S 10.33

Gef. C 52.06 H 7.12 N 4.38 S 10.20

5,6-Di-O-acetyl-2-desoxy-4-O-[5-desoxy-3-C-(formyl-trimethylendithioacetal)-2,3-O-isopropyliden- α -L-lyxofuranosyl]-N,N'-bis(ethoxycarbonyl)streptamin (4b) und 4,5-Di-O-acetyl-2-desoxy-6-O-[5-desoxy-3-C-(formyl-trimethylendithioacetal)-2,3-O-isopropyliden- α -L-lyxofuranosyl]-N,N'-bis(ethoxycarbonyl)streptamin (5b): 700 mg (1.1 mmol) Diastereomeren-gemisch **3** werden mit 15 ml 50proz. Essigsäure 0.5 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktion verläuft quantitativ (DC, Benzol/Aceton 1:1). Es wird mit NaHCO₃ neutralisiert, das Produkt mit Chloroform extrahiert und die Chloroformphase i. Vak. zur Trockne eingengt. Das amorphe Gemisch (640 mg \approx 1.1 mmol) wird in 15 ml absol. Pyridin gelöst und bei 0°C mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. ist die Reaktion beendet (DC, Benzol/Aceton 5:2). Es wird in Eiswasser gegeben und mit CHCl₃ extrahiert. Nach Waschen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser wird die Chloroformphase i. Vak. zur Trockne eingengt und ergibt 730 mg Rohprodukt. Die Trennung der Diastereomeren erfolgt über eine Säule (Kieselgel nach Herrmann) mit dem Laufmittel Benzol/Aceton (10:3). Die Isomeren werden aus Essigester/Hexan kristallisiert. Gesamtausb. 70%. Diastereomerenverhältnis **4b** zu **5b** = 60:40.

4b: Ausb. 310 mg. Schmp. ab 120°C Zers. $[\alpha]_D^{25} = -49^\circ$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1'-H $\delta = 5.06$ s, 2'-H 4.65 s, 4'-H 4.42 q, 5'-H 1.37 d, 3''-H 4.27 s, Isoprop. 1.56 und 1.44 s, Dithian 2.85–3.0 und 2.15–2.25 m, 1-H, 3-H, 4-H, 5-H und 6-H 3.4–3.8 m und 4.8–5.0 m, 2-H_c und 2-H_a 1.65–2.0 m, NH 4.8–5.1, Ac 2.14 und 2.05 s, OCH₂CH₃ 4.12 und 4.09 q, OCH₂CH₃ 1.26 und 1.25 ppm t; $J_{1',2'} = <0.5$, $J_{4',5'} = 6.4$ Hz.

C₂₈H₄₄N₂O₁₂S₂ (664.8) Ber. C 50.59 H 6.67 N 4.22 S 9.65

Gef. C 50.29 H 6.65 N 4.11 S 9.53

5b: Ausb. 200 mg. Schmp. 180–181°C. $[\alpha]_D^{22} = -58^\circ$ ($c = 1$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1'-H $\delta = 4.90$ s, 2'-H 4.58 s, 4'-H 4.31 q, 5'-H 1.37 d, 3''-H 4.17 s, Isoprop. 1.54 und 1.43 s, Dithian 2.85–3.0 und 2.15–2.25 m, 1-H, 3-H, 4-H, 5-H und 6-H 3.4–3.8 m und 4.8–5.0 m, 2-H_c und 2-H_a 1.65–2.0 m, NH 4.7–5.0, Ac 2.13 und 2.04 s, OCH₂CH₃ 4.11 und 4.08 q, OCH₂CH₃ 1.56 und 1.25 ppm t; $J_{1',2'} = <0.5$, $J_{4',5'} = 6.4$ Hz.

C₂₈H₄₄N₂O₁₂S₂ (664.8) Ber. C 50.59 H 6.67 N 4.22 S 9.65

Gef. C 50.35 H 6.68 N 4.09 S 9.55

2-Desoxy-4-O-[5-desoxy-3-C-(formyl-trimethylendithioacetal)-2,3-O-isopropyliden- α -L-lyxofuranosyl]-N,N'-bis(ethoxycarbonyl)streptamin (4a): 150 mg (0.23 mmol) **4b** werden in 4 ml absol. Methanol mit katalytischen Mengen Natriumethylat versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. ist die Reaktion beendet (DC, Benzol/Aceton 5:2). Nach Neutralisieren mit CO₂ wird mit Chloro-

form extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und i. Vak. zur Trockne eingengt. Umkristallisation aus Essigester/Hexan. Ausb. 110 mg (74%). Schmp. ab 118°C Zers., $[\alpha]_D^{22} = -62^\circ$ ($c = 1$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 1'-H $\delta = 5.28$ s, 2'-H 4.78 s, 4'-H 4.36 q, 5'-H 1.42 d, 3''-H 4.38 s, Isopr. 1.55 und 1.48 s, Dithian 2.7–3.2 und 2.0–2.3 m, 1-H, 3-H, 4-H, 5-H und 6-H 3.2–3.7 m, 2-H_c und 2-H_a 1.5–2.0 m, NH 5.0–5.4, OH 2.2–2.7, OCH_2CH_3 4.14 q, OCH_2CH_3 1.26 ppm t; $J_{1',2'} = <0.5$, $J_{4',5'} = 6.4$ Hz.

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$ (580.7) Ber. C 49.64 H 6.94 N 4.83 S 11.04

Gef. C 49.48 H 6.92 N 4.68 S 10.92

2-Desoxy-6-O-[5-desoxy-3-C-(formyl-trimethylendithioacetal)-2,3-O-isopropyliden- α -L-lyxofuranosyl]-N,N'-bis(ethoxycarbonyl)streptamin (5a): Darstellung analog wie bei 4a. Aus 150 mg 5b werden 108 mg (72%) erhalten. Schmp. 209–210°C. $[\alpha]_D^{22} = -75^\circ$ ($c = 1$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 1'-H $\delta = 5.09$ s, 2'-H 4.67 s, 4'-H 4.26 q, 5'-H 1.42 d, 3''-H 4.27 s, Isopr. 1.56 und 1.47 s, Dithian 2.7–3.1 und 2.0–2.3 m, 1-H, 3-H, 4-H, 5-H und 6-H 3.2–3.7 m, 2-H_c und 2-H_a 1.5–2.0 m, NH 5.2–4.8, OH 2.2–2.7, OCH_2CH_3 4.12 q, OCH_2CH_3 1.25 und 1.23 ppm t; $J_{1',2'} = <0.5$, $J_{4',5'} = 6.4$ Hz.

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$ (580.7) Ber. C 49.64 H 6.94 N 4.83 S 11.04

Gef. C 49.52 H 6.89 N 4.62 S 10.95

2-Desoxy-4-O-[5-desoxy-3-C-(formyl-trimethylendithioacetal)-2,3-O-isopropyliden- α -L-lyxofuranosyl]streptamin (4c): 140 mg (0.21 mmol) 4a werden mit 4.5 ml 20proz. Bariumhydroxidlösung 16 h bei 90°C gerührt. DC (Methanol/Chloroform (7:3) auf Celluloseschicht) zeigt dann vollständige Hydrolyse an. Nach Neutralisation des überschüssigen $\text{Ba}(\text{OH})_2$ mit CO_2 wird zentrifugiert und das Zentrifugat i. Vak. zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird mit Amberlite IRA-400 behandelt. Eine Reinigung erfolgt chromatographisch an Cellulose mit dem Laufmittel Methanol/Chloroform (7:3). Ausb. 60 mg Sirup (65%). $[\alpha]_D^{22} = -62^\circ$ ($c = 0.33$ in H_2O); $[\alpha]_{436}^{22} = -113^\circ$ ($c = 0.33$ in H_2O); $[\alpha]_{436}^{23} = +39^\circ$ ($c = 0.26$ in $\text{TACu}^{7,8}$); $\Delta[M]_{\text{TACu}} = +667^\circ$.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $\text{D}_2\text{O}/[\text{D}_5]\text{Pyr}$): 1'-H $\delta = 6.31$ s, 2'-H 5.41 s, 4'-H 4.97 q, 5'-H 1.59 d, 3''-H 4.77 s, Isopr. 1.63 und 1.53 s, Dithian 2.8–3.0 und 2.0–2.4 m, 1-H, 3-H, 4-H, 5-H und 6-H 2.8 bis 4.0 m, 2-H_c und 2-H_a 1.6–2.1 ppm m; $J_{1',2'} = <0.5$, $J_{4',5'} = 6.4$ Hz.

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (436.6) Ber. C 49.52 H 7.39 N 6.42 S 14.69

Gef. C 49.43 H 7.39 N 6.30 S 14.50

2-Desoxy-6-O-[5-desoxy-3-C-(formyl-trimethylendithioacetal)-2,3-O-isopropyliden- α -L-lyxofuranosyl]streptamin (5c): Darstellung analog wie bei 4c. 80 mg (0.14 mmol) 5a werden mit 3 ml 20proz. Bariumhydroxidlösung 8 h bei 90°C hydrolysiert. Ausb. 37 mg (61%) Sirup. $[\alpha]_D^{22} = -75^\circ$ ($c = 0.58$ in H_2O); $[\alpha]_{436}^{22} = -141^\circ$ ($c = 0.67$ in H_2O); $[\alpha]_{436}^{23} = -288^\circ$ ($c = 0.58$ in $\text{TACu}^{7,8}$); $\Delta[M]_{\text{TACu}} = -642^\circ$.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $\text{D}_2\text{O}/[\text{D}_5]\text{Pyr}$): 1'-H $\delta = 6.13$ s, 2'-H 5.20 s, 4'-H 4.86 q, 5'-H 1.58 d, 3''-H 4.67 s, Isopr. 1.62 und 1.53 s, Dithian 2.8–3.0 und 2.0–2.3 m, 1-H, 3-H, 4-H, 5-H und 6-H 2.8–4.0 m, 2-H_c und 2-H_a 1.6–2.1 ppm m; $J_{1',2'} = <0.5$, $J_{4',5'} = 6.4$ Hz.

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (436.6) Ber. C 49.52 H 7.39 N 6.42 S 14.69

Gef. C 49.38 H 7.34 N 6.21 S 14.48

2,3-O-Benzyliden-5-desoxy-3-C-(formyl-trimethylendithioacetal)- α -L-lyxofuranosylbromid (6): 2.5 g (7 mmol) des Gemisches von Methyl-2,3-O-benzyliden-5-desoxy-3-C-(formyl-trimethylendithioacetal)- α,β -L-lyxofuranosid⁹⁾ werden in 20 ml absol. Methylchlorid bei 0°C mit 15 ml einer 37proz. Lösung von HBr in Eisessig versetzt. Nach 2 h Rühren ist die Umsetzung vollständig (DC, Essigester/Hexan 4:6). Eindampfen i. Hochvak. ergibt einen rotbraunen Sirup, der mehrfach

mit Toluol i. Vak. nachdestilliert wird. Ausb. 2.8 g Rohprodukt (quantitat.). Die Substanz ist äußerst empfindlich und muß unmittelbar zur Glycosidsynthese eingesetzt werden.

4-O- und -6-O-[2,3-O-Benzyliden-5-desoxy-3-C-(formyl-trimethylenedithioacetal)- α -L-lyxofuranosyl]-2-desoxy-N,N'-bis(ethoxycarbonyl)streptamin (Isomerengemisch) (**7a**): 2.8 g (7 mmol) rohes **6** werden in einem Gemisch von 15 ml absol. Toluol und 15 ml absol. Dioxan mit 2.0 g Drierite sowie 2.4 g Hg(CN)₂ versetzt. Im Stickstoffgegenstrom werden 2.65 g (7.7 mmol) racemisches Gemisch **2**⁴⁾ zugefügt und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Nach DC (Toluol/Aceton 10:3) ist vollständige Umsetzung eingetreten. Es wird mit Chloroform verdünnt, von anorganischen Salzen abfiltriert und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt (4.5 g) wird in einem Gemisch von 15 ml Dioxan und 15 ml Wasser gelöst, mit 30 ml Eisessig versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Die Abspaltung der Isopropylidengruppen verläuft quantitativ (DC, Toluol/Aceton 1:1). Es wird mit NaHCO₃ neutralisiert, das Produkt mit Chloroform extrahiert und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Die Isolierung der α -glycosidischen Produkte und die Abtrennung der β -glycosidischen Produkte erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel nach Herrmann mit Laufmittel Toluol/Aceton 10:3). Ausb. 1.32 g (30%) amorphes Isomerengemisch **7a**, das unmittelbar der Acetylierung zugeführt wird.

5,6- bzw. 4,5-Di-O-acetyl-4-O- und -6-O-[2,3-O-benzyliden-5-desoxy-3-C-(formyl-trimethylenedithioacetal)- α -L-lyxofuranosyl]-2-desoxy-N,N'-bis(ethoxycarbonyl)streptamin (Diastereomerengemisch) (**7b**): 1.0 g (1.6 mmol) Isomerengemisch **7a** wird in 20 ml absol. Pyridin bei 0°C mit 8 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. ist die Reaktion beendet (DC, Toluol/Aceton 10:3). Es wird in Eiswasser gegeben und das Produkt mit Chloroform extrahiert. Nach Waschen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser wird die Chloroformphase i. Vak. zur Trockne eingeeengt, dann mehrfach mit Toluol nachdestilliert und ergibt 950 mg Rohprodukt **7b**. Die Reinigung des Diastereomerengemisches erfolgt über eine Säule (Kieselgel nach Herrmann) mit Laufmittel Toluol/Aceton (10:3). Ausb. 730 mg (70%) amorphes Diastereomerengemisch **7b**. $[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$ ($c = 1$ in CH₂Cl₂).

C₃₂H₄₄N₂O₁₂S₂ (712.8) Ber. C 53.92 H 6.22 N 3.93 S 9.00

Gef. C 53.50 H 6.22 N 3.87 S 9.06

5,6-Di-O-acetyl-4-O-(2,3-O-benzyliden-5-desoxy-3-C-formyl- α -L-lyxofuranosyl)-2-desoxy-N,N'-bis(ethoxycarbonyl)streptamin (**8a**) und 4,5-Di-O-acetyl-6-O-(2,3-O-benzyliden-5-desoxy-3-C-formyl- α -L-lyxofuranosyl)-2-desoxy-N,N'-bis(ethoxycarbonyl)streptamin (**8b**): 710 mg (1 mmol) Diastereomerengemisch **7b** werden in 25 ml 20proz. wäßrigem Aceton mit 1.35 g Bariumcarbonat und 2 ml Methyljodid bei 50°C gerührt. Nach 12 h ist dünnschichtchromatographisch (Toluol/Aceton 2:1) kein **7b** mehr nachweisbar. Zur Aufarbeitung wird mit Chloroform verdünnt und vom Niederschlag abfiltriert. Nach Eindampfen des Filtrats i. Vak. ergeben sich 530 mg Gemisch der Diastereomeren **8a** und **8b**, die säulenchromatographisch an Kieselgel nach Herrmann mit Laufmittel Toluol/Aceton (2:1) getrennt werden. Durch sorgfältiges Trocknen i. Hochvak. werden ausschließlich die Aldehydformen von **8a** und **8b** erhalten. Gesamtausbe. 400 mg (64%). Diastereomerenverhältnis **8a** zu **8b** = 60:40.

8a (schnellere Substanz): Ausb. 180 mg farbloses Glas. $[\alpha]_D^{22} = -67.5^\circ$ ($c = 0.43$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1'-H $\delta = 5.21$ s, 2'-H 4.73 s, 3'-Formyl-H 9.70 s, 4'-H 4.67 q, 5'-H 1.33 d, Ph 7.35–7.55 m, PhCH 6.06 s, 1-H, 3-H und 4-H 3.6–4.0 m, 5-H und 6-H 4.9 und 5.12 t, 2-H_c und 2-H_a 1.4–1.8 m, NH 5.0–5.4, Ac 2.03 und 2.06 s, OCH₂CH₃ 4.09 q, OCH₂CH₃ 1.19 und 1.22 ppm t; $J_{1,2} < 0.5$, $J_{4',5'} = 6.3$, $J_{5,6} = 10.0$ Hz.

C₂₉H₃₈N₂O₁₃ (622.6) Ber. C 55.94 H 6.15 N 4.50 Gef. C 55.48 H 6.17 N 4.37

8b (langsamere Substanz): Ausb. 150 mg farbloses Glas. $[\alpha]_D^{22} = -56.1^\circ$ ($c = 1.14$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1'-H $\delta = 5.14$ s, 2'-H 4.63 s, 3'-Formyl-H 9.80 s, 4'-H 4.53 q, 5'-H 1.29 d, Ph 7.3–7.5 m, PhCH 5.96 s, 1-H, 3-H und 6-H 3.6–3.9 m, 4-H und 5-H 4.87 und

5.09 t, 2-H_e und 2-H_a 1.35–1.75 m, NH 5.1–5.4, Ac 2.03 und 2.05 s, OCH₂CH₃ 4.09 q, OCH₂CH₃ 1.18 und 1.22 ppm t; $J_{1',2'}$ < 0.5, $J_{4',5'}$ = 6.3, $J_{4,5}$ = 10.0 Hz.

C₂₉H₃₈N₂O₁₃ (622.6) Ber. C 55.94 H 6.15 N 4.50 Gef. C 55.61 H 6.17 N 4.39

5,6-Di-O-acetyl-2-desoxy-4-O-(5-desoxy-3-C-hydroxymethyl- α -L-lyxofuranosyl)-N,N'-bis(ethoxycarbonyl)streptamin (9a): 130 mg (0.2 mmol) **8a** werden in 3 ml 30proz. wäbrigem Methanol in Gegenwart von 150 mg Palladium auf Aktivkohle (10proz.) 18 h bei Raumtemp. hydriert. Dünnschichtchromatographisch (Toluol/Aceton 2:3) zeigt sich, daß **8a** vollständig zu **9a** und geringen Mengen eines Nebenproduktes umgesetzt worden ist. Zur Aufarbeitung wird mit Methanol verdünnt, vom Katalysator abfiltriert und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Die Reinigung des Hauptproduktes erfolgt über eine Säule mit Kieselgel nach *Herrmann* und Laufmittel Toluol/Aceton (1:1). Ausb. 70 mg (65%) farbloses Glas. $[\alpha]_D^{22} = -63.6^\circ$ ($c = 0.83$ in Aceton).

¹H-NMR (270 MHz, [D₆]Aceton): 1'-H δ = 4.97 d, 2'-H 4.06 d, 3'-Hydroxymethyl-H 3.46/3.50 (AB-System, $J_{AB} = 11.2$ Hz), 4'-H 4.18 q, 5'-H 1.24 d, 1-H, 3-H und 4-H 3.5–4.0 m, 5-H und 6-H 4.95 und 5.12 t, 2-H_e und 2-H_a 1.2–1.7 m, NH 6.1–6.3, Ac 1.93 und 2.01 s, OCH₂CH₃ 4.04 und 4.05 q, OCH₂CH₃ 1.13 und 1.16 ppm t; $J_{1',2'}$ = 3.0, $J_{4',5'}$ = 6.3, $J_{5,6}$ = 10.0 Hz.

C₂₂H₃₆N₂O₁₃ (536.5) Ber. C 49.25 H 6.76 N 5.22 Gef. C 49.04 H 6.72 N 5.17

4,5-Di-O-acetyl-2-desoxy-6-O-(5-desoxy-3-C-hydroxymethyl- α -L-lyxofuranosyl)-N,N'-bis(ethoxycarbonyl)streptamin (9b): Darstellung analog wie bei **9a**. Aus 110 mg (0.18 mmol) **8b** werden 55 mg (58%) **9b** als farbloses Glas erhalten. $[\alpha]_D^{25} = -52.3^\circ$ ($c = 0.57$ in Aceton).

¹H-NMR (270 MHz, [D₆]Aceton): 1'-H δ = 4.93 d, 2'-H 4.00 d, 3'-Hydroxymethyl-H 3.46/3.50 (AB-System, $J_{AB} = 11.2$ Hz), 4'-H 4.18 q, 5'-H 1.23 d, 1-H, 3-H und 6-H 3.5–4.0 m, 4-H und 5-H 4.9 und 5.09 t, 2-H_e und 2-H_a 1.2–1.7 m, NH 6.1–6.3, Ac 1.93 und 2.01 s, OCH₂CH₃ 4.04 und 4.05 q, OCH₂CH₃ 1.13 und 1.15 ppm t; $J_{1',2'}$ = 3.0, $J_{4',5'}$ = 6.3, $J_{4,5}$ = 10.0 Hz.

Auftrennung des Diastereomerengemisches auf der Stufe 9a + 9b: 80 mg (0.13 mmol) Diastereomerengemisch **8a** + **8b** werden in 2 ml 30proz. wäbrigem Methanol mit 100 mg Palladium auf Aktivkohle (10proz.) 22 h bei Raumtemp. hydriert. Die Umsetzung zu **9a** + **9b** zeigt sich durch einen Doppelfleck im DC (Toluol/Aceton 2:3). Es wird mit Methanol verdünnt, vom Katalysator abfiltriert und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Die Trennung der Produkte erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel nach *Herrmann* mit dem Laufmittel Toluol/Aceton (1:1). Die isolierten Verbindungen erweisen sich als identisch mit **9a** und **9b** aus der oben beschriebenen Darstellung. Ausb. 21 mg (51%) **9a** (schnellere Substanz) und 12 mg (44%) **9b** (langsamere Substanz).

2-Desoxy-4-O-(5-desoxy-3-C-hydroxymethyl- α -L-lyxofuranosyl)streptamin (10a): 50 mg (0.09 mmol) **9a** werden in 2 ml Wasser mit 800 mg Ba(OH)₂ bei 90°C gerührt. Die Reaktion ist nach 24 h beendet (DC, n-BuOH/Pyr/H₂O/AcOH = 5:5:3:2 auf Celluloseschicht). Es wird mit CO₂ neutralisiert und vom Bariumcarbonat abzentrifugiert. Eindampfen des Zentrifugats i. Vak. ergibt eine amorphe Substanz. Bariumcarbonatreste lassen sich entfernen, indem das Rohprodukt mehrmals in heißem Wasser aufgenommen, vom Ungelösten abfiltriert und i. Vak. zur Trockene eingedampft wird. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Amberlite IRC-50 (NH₄⁺-Form). Nach Waschen mit Wasser kann die Verbindung mit 0.1 N NH₃ eluiert werden. Ausb. 16 mg (55%). Farbloses Glas. $[\alpha]_D^{22} = -57^\circ$ ($c = 0.23$ in H₂O); $[\alpha]_{436}^{22} = -108^\circ$ ($c = 0.23$ in H₂O); $[\alpha]_{436}^{23} = +120^\circ$ ($c = 0.19$ in TACu^{7,8}); $\Delta[M]_{TACu} = +705^\circ$.

¹H-NMR (90 MHz, D₂O): 1'-H δ = 5.14 s, 2'-H 4.71 s, 3'-Hydroxymethyl-H 3.19/3.29 (AB-System, $J_{AB} = 11.3$ Hz), 4'-H 4.24 q, 5'-H 1.22 d, 1-H, 3-H, 4-H, 5-H und 6-H 3.1–4.0 m, 2-H_a und 2-H_e 1.1–1.8 ppm m.

C₁₂H₂₄N₂O₇ (308.3) Ber. C 46.75 H 7.85 N 9.09 Gef. C 46.23 H 7.79 N 8.81

2-Desoxy-6-O-(5-desoxy-3-C-hydroxymethyl- α -L-lyxofuranosyl)streptamin (**10b**): Darstellung wie bei **10a**. Aus 54 mg (0.1 mmol) **9b** werden 15 mg (49%) **10b** erhalten. $[\alpha]_D^{22} = -49^\circ$ ($c = 0.22$ in H_2O); $[\alpha]_{436}^{22} = -92^\circ$ ($c = 0.22$ in H_2O); $[\alpha]_{436}^{22} = -333^\circ$ ($c = 0.27$ in TACu^{7,8}); $\Delta[M]_{TACu} = -743^\circ$.

¹H-NMR (90 MHz, D₂O): 1'-H $\delta = 5.05$ s, 2'-H 4.65 s, 3'-Hydroxymethyl-H 3.18/3.28 (AB-System, $J_{AB} = 11.3$ Hz), 4'-H 4.20 q, 5'-H 1.22 d, 1-H, 3-H, 4-H, 5-H und 6-H 3.1–4.0 m, 2-H_a und 2-H_b 1.1–1.8 ppm m.

C₁₂H₂₄N₂O₇ (308.3) Ber. C 46.75 H 7.85 N 9.09 Gef. C 46.34 H 7.81 N 8.93

[368/76]