

Die Synthese von 2,3-Diamino-2,3-dideoxy-D-glycosiden aus 3-Azidoglycalen über ihre Nitrosylchlorid-Addukte

Kurt Heyns* und Rolf Hohlweg

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

Eingegangen am 2. März 1978

4,6-Di-*O*-acetyl-3-azido-1,2,3-trideoxy-D-*arabino*-hex-1-enopyranose (**1**) addiert Nitrosylchlorid zum dimeren 4,6-Di-*O*-acetyl-3-azido-2,3-dideoxy-2-nitroso- α -D-*gluco*-hexopyranosylchlorid (**2**), das mit Isopropylalkohol in DMF die beiden Glycoside **3** und **6** bildet. Durch zweistufige Reduktion mit Diboran/THF und Palladium/H₂ entsteht stereoselektiv aus **3** das 2,3-Diamino-2,3-dideoxy- β -D-mannosid **5** und aus **6** das 2,3-Diamino-2,3-dideoxy- α -D-glucosid **8**. Mit LiAlH₄ entsteht aus **6** neben **8** das isomere 2,3-Diamino-2,3-dideoxy- α -D-mannosid **9**. Aus dem dimeren Chlorid **11** werden die *E*- und *Z*-Oximino- α -D-glycoside **13a** und **13b** als Hauptprodukte, die entsprechenden β -Anomeren **12a** und **12b** als Nebenprodukte erhalten. Durch sukzessive Reduktion des Gemischs aus **13a** und **13b** mit Diboran und Palladium/H₂ ist stereoselektiv das 2,3-Diamino-2,3-dideoxy- α -D-allosid **15** zugänglich, durch Reduktion mit LiAlH₄ wird daneben das 2,3-Diamino-2,3-dideoxy- α -D-altrosid **16** gebildet. Analog zu **15** wird das Disaccharid **26** dargestellt.

The Synthesis of 2,3-Diamino-2,3-dideoxy-D-glycosides from 3-Azidoglycals via their Nitrosyl Chloride Adducts

4,6-Di-*O*-acetyl-3-azido-1,2,3-trideoxy-D-*arabino*-hex-1-enopyranose (**1**) adds nitrosyl chloride to yield the dimeric 4,6-di-*O*-acetyl-3-azido-2,3-dideoxy-2-nitroso- α -D-*gluco*-hexopyranosyl chloride (**2**), which reacts with isopropyl alcohol in DMF to afford both the glycosides **3** and **6**. By means of a two-step reduction with diborane/THF and palladium/H₂ the 2,3-diamino-2,3-dideoxy- β -D-mannoside **5** is formed stereoselectively from **3** and the 2,3-diamino-2,3-dideoxy- α -D-glucoside **8** from **6**. On treatment with LiAlH₄, **6** gives both **8** and the isomeric 2,3-diamino-2,3-dideoxy- α -D-mannoside **9**. Starting with the dimeric chloride **11**, the *E*- and *Z*-oximino- α -D-glycosides **13a** and **13b** are obtained as the main-products and the corresponding β -anomers **12a** and **12b** as by-products. By successive reduction of the mixture of **13a** and **13b** with diborane and palladium/H₂ the 2,3-diamino-2,3-dideoxy- α -D-alloside **15** is available stereoselectively, by reduction with LiAlH₄ the 2,3-diamino-2,3-dideoxy- α -D-altroside **16** is also formed. By analogy with **15** the disaccharide **26** is prepared.

Es sind bereits eine Reihe Synthesen von 2,3-Diaminozuckern mit *D*-*gluco*-^{1, 2)}, *D*-*allo*-^{3, 4)}, *D*-*manno*-⁵⁾, *D*-*altro*-⁶⁾, *D*-*galacto*-⁷⁻⁹⁾ und *D*-*talo*-¹⁰⁾ Konfiguration beschrieben. Alle Synthesewege

¹⁾ W. Meyer zu Reckendorf, Chem. Ber. **102**, 4207 (1969).

²⁾ H. H. Baer und T. Neilson, J. Org. Chem. **32**, 1068 (1967).

³⁾ W. Meyer zu Reckendorf, Chem. Ber. **97**, 1275 (1964).

⁴⁾ B. R. Baker und T. Neilson, J. Org. Chem. **29**, 1057, 1063 (1964).

führen jedoch zu Produkten, die nicht oder nur umständlich in für Glycosidsynthesen geeignete Halogenide übergeführt werden können. Lediglich einige Glycosidsynthesen mit 2,3-Diamino-2,3-didesoxy-D-glucosederivaten sind bekannt¹¹⁾. Wegen des Vorkommens von Aminozuckern in zahlreichen Aminoglycosid-Antibiotika ist die Darstellung von Analoga mit variiertem Stellung der Aminogruppen für Studien der Struktur-Wirkungs-Beziehung und der Resistenzbildung von großem Interesse. In jüngster Zeit wurde sogar das Vorkommen von 2,3-Diamino-2,3-didesoxy-D-glucose in Zellwandlipopolysacchariden von Bakterien¹²⁾ und 2,3-Diamino-2,3-didesoxy-4-O-methyl-D-xylose als Bestandteil des Aminoglycosid-Antibiotikums Seldomycin Faktor 5¹³⁾ entdeckt. Hier wird über die Synthese von 2,3-Diamino-2,3-didesoxyglycosiden ausgehend von Derivaten des 3-Azidoglucals und 3-Azidoallals¹⁴⁾ berichtet. Die Azidoglycalle bieten den Vorteil, daß in einem Schritt durch Addition von Nitrosylchlorid an die Doppelbindung¹⁵⁾ ein reaktionsfähiges, für selektive α -Glycosidsynthesen geeignetes Chlorid entsteht, das direkt mit einem Aglycon umgesetzt werden kann. Die so gewonnenen Glycoside lassen sich durch geeignete Reduktionsschritte in die gewünschten 2,3-Diamino-2,3-didesoxy-Verbindungen überführen.

Reaktion der 3-Azidoglycalle mit Nitrosylchlorid

4,6-Di-O-acetyl-3-azidoglucal (**1**) läßt sich mit einem geringen Überschuß von Nitrosylchlorid in Essigester zu dem Additionsprodukt **2** umsetzen. Die Reaktion findet bereits bei 0–5°C statt und verläuft innerhalb einer halben Stunde quantitativ. Unter diesen Bedingungen reagiert das mit **1** im Gleichgewicht vorhandene 4,6-Di-O-acetyl-2,3-didesoxy- β -D-erythro-hex-2-enopyranosylazid nicht, so daß sich das Gleichgewichtsgemisch beider Verbindungen für die Additionsreaktion verwenden läßt. Die anschließende Trennung des Additionsprodukts vom nicht umgesetzten 2-Enopyranosylazid ist problemlos, da letzteres in Toluol sehr gut löslich ist und das 2-Nitrosoglycosylchlorid aus diesem Lösungsmittel als Dimeres kristallisiert anfällt. Ebenso wurde das Additionsprodukt **11a** aus dem Gleichgewichtsgemisch des 3-Azidoallals **10a** und dem dazugehörigen 2-Enopyranosylazid erhalten. Hier ist jedoch ein großer Überschuß von NOCl und eine Reaktionstemperatur von 15°C nötig, um vollständigen Umsatz zu erreichen. Die erzielten Ausbeuten sind vergleichbar mit denen der *gluco*-Verbindung. Der große Unterschied der Reaktivität von **1** und **10a** ermöglicht sogar eine fraktionierende Umsetzung des bei der Darstellung der 3-Azidoglycalle anfallenden Gemisches¹⁴⁾, aus dem **1** und **10a** sonst nur durch Säulenchromatographie isolierbar sind. Das Azidozuckergemisch wird zunächst bei 0°C mit einem geringen Überschuß von NOCl versetzt, die Reaktion läßt sich bei Verfolgung im Dünnschichtchromatogramm dann abbrechen, wenn **1** vollständig verschwunden, aber erst wenig **10a** zur Reaktion gelangt ist. Nach Abtrennung

⁵⁾ H. H. Baer und F. Kienzle, J. Org. Chem. **34**, 3848 (1969).

⁶⁾ R. D. Guthrie und D. Murphy, J. Chem. Soc. **1965**, 3828.

⁷⁾ W. Meyer zu Reckendorf und N. Wassiliadou-Micheli, Chem. Ber. **103**, 37 (1970).

⁸⁾ W. Meyer zu Reckendorf, Chem. Ber. **103**, 995 (1970).

⁹⁾ H. H. Baer und K. S. Ong, J. Org. Chem. **34**, 560 (1969).

¹⁰⁾ H. H. Baer und W. Rank, Can. J. Chem. **52**, 2257 (1974).

¹¹⁾ W. Meyer zu Reckendorf, B. Radatus, E. Bischof und R. Weber, Chem. Ber. **107**, 2585 (1974).

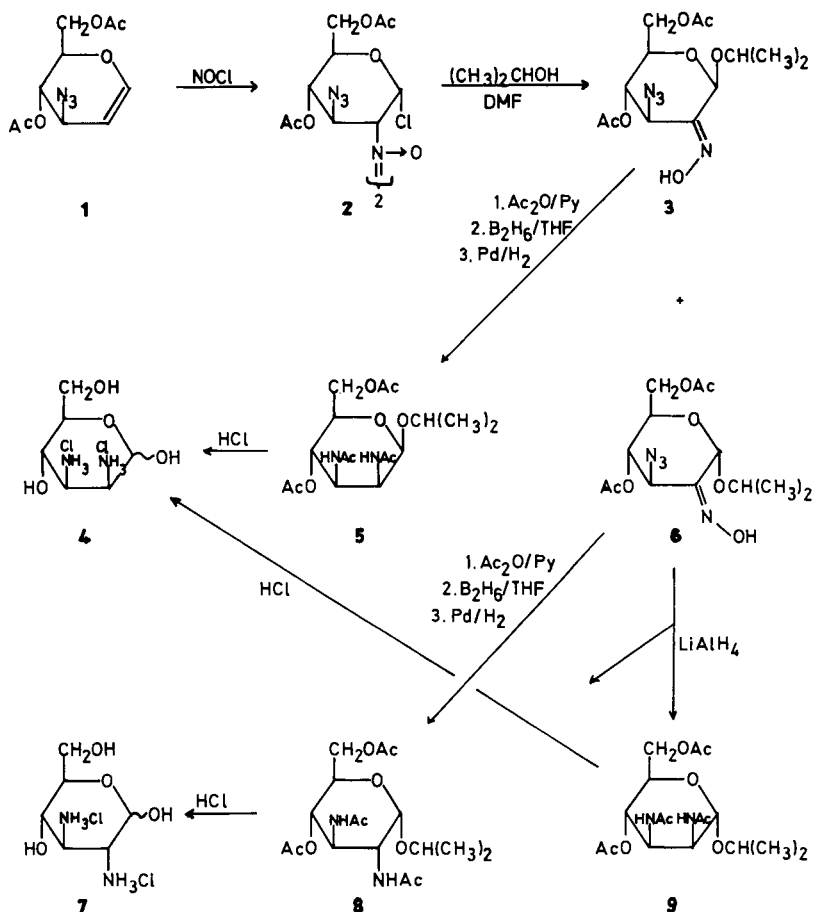
¹²⁾ J. Roppel, H. Mayer und J. Weckesser, Carbohydr. Res. **40**, 31 (1975).

¹³⁾ J. B. McAlpine, A. C. Sinclair, R. S. Egan, R. L. De Vault, R. S. Stanaszek, M. Cirovic, S. L. Mueller, P. C. Goodley, R. J. Mauritz, N. E. Wideburg, L. A. Mitscher, K. Shirahata, H. Matsushima, S. Sato und T. Iida, J. Antibiot. **30**, 39 (1977).

¹⁴⁾ K. Heyns und R. Hohlweg, Chem. Ber. **111**, 1632 (1978).

¹⁵⁾ R. U. Lemieux, Y. Ito, K. James und T. L. Nagabhushan, Can. J. Chem. **51**, 7 (1973).

des Addukts **2** durch Kristallisation wird der Ansatz bei Raumtemperatur mit einer größeren Menge NOCl behandelt und so das reaktionsträgere **10a** umgesetzt. Die getrennt erhaltenen Chloride **11a** und **2** müssen u. U. durch Umkristallisieren weiter gereinigt werden. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **11a** wies mit der kleinen 4,5-Kopplung von 2.0 Hz und der Diaxialkopplung $J_{2,3} = 10.2$ Hz darauf hin, daß das Chlorid in der $^1\text{C}_4$ -Konformation vorliegt. $J_{1,2} = 3.7$ Hz entspricht einer *cis*-Kopplung, es handelt sich also um ein β -Altriosylchlorid. Das bedeutet, daß hier *cis*-Addition von oben stattgefunden hat. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von *Mallams et al.*¹⁶⁾ überein, die bei der Reaktion von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-allal mit NOCl ebenfalls die Bildung eines β -Chlorids in der $^1\text{C}_4$ -Form finden. Die außerdem versuchte Überführung von 4,6-Di-*O*-acetyl-3-azido-1,2,3-tridesoxy-D-xylo-hex-1-enopyranose (Diacetyl-3-azido-D-gulal) in das entsprechende 2-Nitrosoglycosylchlorid führte nicht zu einem identifizierbaren Produkt. Die Reaktivität dieses Azidozuckers gegenüber NOCl ist offenbar noch geringer als die



¹⁶⁾ M. Kugelman, A. K. Mallams und H. F. Vernay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1976, 1113.

von **10a**. Dagegen war es erwartungsgemäß möglich, die beiden zu **10a** analogen methyl- bzw. benzylgeschützten 3-Azidoglycale **10b** und **10c** in die dimeren Additionsprodukte **11b** und **11c** zu überführen, die beide nach $^1\text{H-NMR}$ -Analyse die gleiche Konstitution wie **11a** haben.

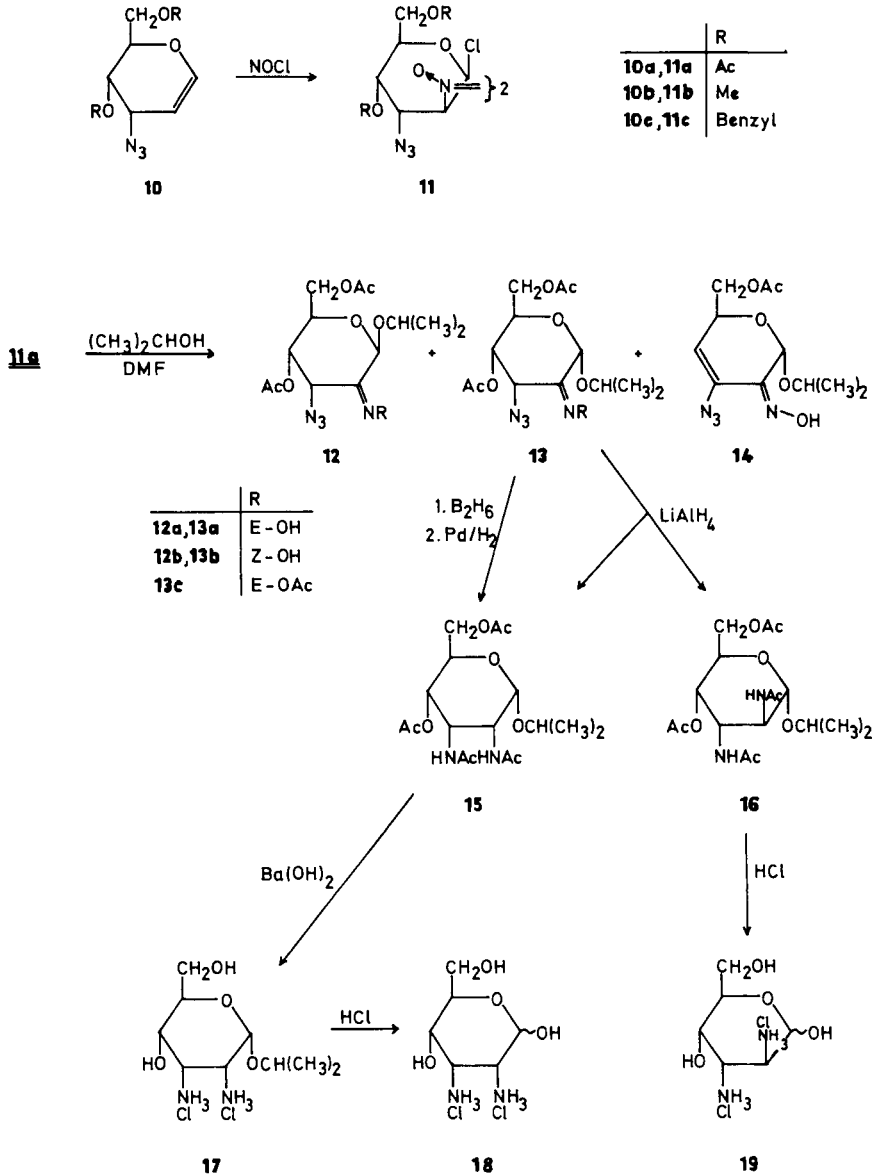
Glycosidsynthesen mit den Chloriden **2**, **11a** und **11c** und Stereochemie der 2-Oximinoglycoside

Alle Chloride lassen sich in DMF mit OH-Verbindungen zu 2-Oximinoglycosiden umsetzen, wobei ein Zusatz von *N,N*,2,6-Tetramethylanilin die Ausbeute verbessert¹⁷⁾ und Nebenprodukte unterdrückt. Setzt man das α -D-*gluco*-Chlorid **2** mit Isopropylalkohol unter den genannten Bedingungen um, so erhält man im Verhältnis 2:1 die beiden Glycoside **3** und **6**, die sich durch Säulenchromatographie trennen lassen. Ihre $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erlauben nur die Zuordnung von **3** zum *E*-Oxim und **6** zur *Z*-Reihe bezüglich der 2-ständigen Hydroxyimino-Gruppe. Diese Festlegung ist möglich, weil die Wechselwirkung der Oxim-Hydroxylgruppe mit dem benachbarten anomeren Proton im *Z*-Oxim das 1-H-Signal bei etwa 1 ppm tieferem Feld erscheinen läßt als im *E*-Oxim^{16,18)}. ($\delta = 6.12$ in **6** und 5.28 in **3**). Eine Entscheidung über die Konfiguration von 1-H läßt sich aus den $^1\text{H-NMR}$ -Daten jedoch nicht treffen, da keine Kopplungen mit anderen Protonen auftreten. Da *E*- und *Z*-Oxime bei höheren Temperaturen ineinander überführbar sein sollten, wurden Äquilibrierungsversuche mit **3** und **6** durch mehrstündiges Erhitzen in wäßrigem DMF gemacht. Dabei zeigt sich im Dünnschichtchromatogramm, daß aus **3** und **6** zwei unterschiedliche Gleichgewichtspaare entstehen, es liegen also unterschiedliche Anomere vor. Die endgültige Zuordnung von **3** zur β - und **6** zur α -Reihe gelang erst durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse der durch Reduktion der Oxime erhältlichen Aminosucker. Überraschend ist hier das Überwiegen des β -Glycosids, was allen bisher gemachten Erfahrungen mit dieser Methode entgegensteht.

Die analoge Umsetzung von **11a** mit Isopropylalkohol liefert die vier Glycoside **12a**, **12b**, **13a** und **13b**. Äquilibrierungsversuche weisen die beiden Hauptprodukte **13a** und **13b** als ein Gleichgewichtspaar und die als Nebenprodukte anfallenden Glycoside **12a** und **12b** als das andere aus. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigen, daß **12b** und **13b** *Z*-Isomere sind (1-H $\delta = 5.96$ bzw. 6.00), **12a** und **13a** dagegen *E*-Oxime darstellen (1-H $\delta = 5.27$ bzw. 5.25). Einen umgekehrten Effekt der chemischen Verschiebung zeigen die 3-H-Protonen, deren Signale nur in den *E*-Oximen bei tiefem Feld liegen. $^1\text{H-NMR}$ -Analysen der Reduktionsprodukte von **13a** und **13b** bestätigen diese als α -Anomere. Für alle Hydrierungsversuche wurden daher Gemische der beiden Isomeren eingesetzt. Eine Besonderheit weist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **12b** auf. Dieses als 2-*Z*-Oximino- β -glycosid ausgewiesene Produkt zeigt eine 4,5-Kopplung von 5.1 Hz. Hier muß angenommen werden, daß der Pyranosering zu einem großen Teil in der $^1\text{C}_4$ -Konformation vorliegt. Am Modell läßt sich zeigen, daß nur in der $^1\text{C}_4$ -Form mit äquatorialem 1-H eine Wasserstoffbrückenbindung mit der Oxim-Gruppe möglich ist. Das bei sehr tiefem Feld liegende 1-H-Signal in **12b** zeigt aber, daß eine solche Wechselwirkung vorliegt, die vermutlich die treibende Kraft für die ungewöhnliche Konformation ist. Bei **12a**, **13a** und **13b** sind auch in der $^4\text{C}_1$ -Konformation Wasserstoffbrücken möglich, so daß

¹⁷⁾ K. Miyai und R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **21**, 45 (1972).

¹⁸⁾ R. U. Lemieux, R. A. Earl, K. James und T. L. Nagabhushan, Can. J. Chem. **51**, 19 (1973).



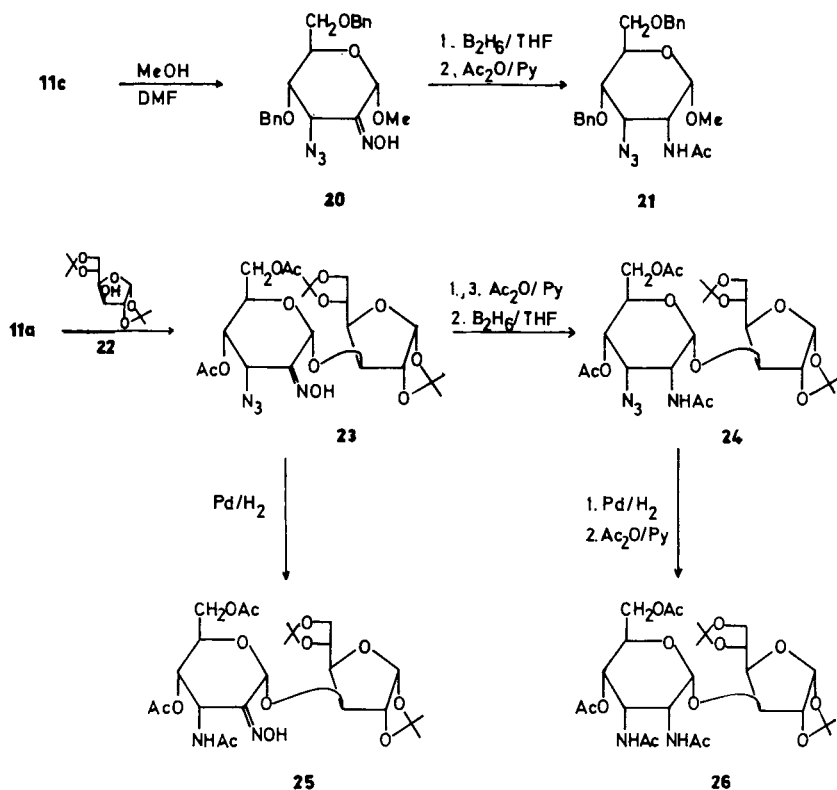
hier keine Abweichungen in den NMR-Spektren gefunden werden. Wird das Chlorid **11a** ohne Zusatz einer Base mit Isopropylalkohol umgesetzt, so daß das entstehende HCl nicht abgefangen wird, bildet sich neben den beschriebenen Glycosiden ein weiteres, stark UV-aktives Produkt. Das IR-Spektrum beweist das Vorhandensein der Azidogruppe, und das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum läßt auch die Signale der Isopropylgruppe und das Oxim-Proton erkennen, jedoch ist nur noch eine Acetylgruppe vorhanden. Das $^{13}\text{C-NMR}$

Spektrum von **14** läßt durch die Lage von C-3 bei $\delta = 130$ und C-4 bei 116 klar erkennen, daß hier eine Eliminierung von Essigsäure unter Bildung einer 3,4-Doppelbindung stattgefunden hat, die mit der Azidogruppe und der Hydroxyimino-Doppelbindung konjugiert ist und somit auch die UV-Aktivität erklärt.

67.9-MHz- ^{13}C -NMR-Spektrum von **14** in CDCl_3 , Standard TMS

δ [ppm]	170.9	145.9	130.1	115.8	88.8	71.2/70.8	67.1	23.0	21.5/20.9
Signal	O=CCH ₃	C-2	C-3	C-4	C-1	C-5/CH(CH ₃) ₂	C-6	O=CCH ₃	CH(CH ₃) ₂

Offensichtlich entsteht **14** durch säurekatalysierte Eliminierung aus einem Zwischenprodukt der Glycosidsynthese, denn ein nachträglicher Versuch zur Bildung der 3,4-Doppelbindung durch Behandeln von **13a** bzw. **13b** mit HCl in DMF gelang nicht.



Zur Untersuchung der Anwendbarkeit des β -D-Altrosylchlorids **11a** für Disaccharidsynthesen wurde es mit 1,2;5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**22**) umgesetzt. Hier entstehen nur die beiden α -Glycoside **23** mit *E*- und *Z*-Konfiguration, die vor ihrer gemeinsamen Weiterverwendung wieder durch einen Äquilibrierungsversuch als Gleichgewichts-

paar identifiziert wurden. Das Z-Isomere kristallisierte teilweise aus dem Gemisch und wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse als Analoges zu **13b** identifiziert. $J_{3',4'} = 4.2\text{ Hz}$ und $J_{4',5'} = 10.0\text{ Hz}$ sind gleich den entsprechenden Kopplungskonstanten in **13b**. $1'\text{-H}$ weist mit $\delta = 6.14$ die typische chemische Verschiebung eines Z-Oxims auf. Der Furanosering zeigt die erwarteten Signale und Kopplungskonstanten. Die Reaktion des 4,6-O-Benzyl-Analogen von **11a**, des Chlorids **11c** mit Methanol unter den üblichen Bedingungen liefert **20** als E/Z-Gemisch im Verhältnis 3:2 in guter Ausbeute. Durch Kristallisation aus dem Gemisch konnte das E-Oxim rein isoliert werden. Für die Reduktion zum Aminoglycosid wurde das E/Z-Gemisch eingesetzt. Durch Analyse des Reduktionsprodukts konnte die α -Konfiguration für das Oxim **20** bestätigt werden.

Reduktion der Oximinoglycoside zu den Aminoglycosiden

Für die Reduktion von Oximinogruppen zu Aminogruppen stehen eine Reihe Methoden zur Verfügung, von denen hier die katalytische Hydrierung unter Zusatz von Hydrazin, die Reduktion mit Diboran in THF und die Umsetzung mit LiAlH_4 versucht wurden. Ein Problem ist einerseits die Stereoselektivität der Hydrierung an C-2, die sehr von den verwendeten Reagenzien abhängig ist und häufig zu Isomergemischen führt, und andererseits die Azidogruppe an C-3, die möglichst in einem Schritt mitydriert werden sollte. Die katalytische Hydrierung der 3-Azido-2-oximinoglycoside mit Palladium in Gegenwart von Hydrazinhydrat, wie sie für ähnliche 2-Oximino-Verbindungen mit Erfolg angewendet wurde¹⁹⁾, schlug hier fehl. Die Hydrierung des Disaccharids **23** unter den genannten Bedingungen und anschließende Nachacetylierung ergab **25** als einziges isolierbares Produkt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum läßt $1'\text{-H}$ als Singulett bei $\delta = 6.12$ erkennen, außerdem ist das Signal eines Oxim-Protons bei 9.15 vorhanden. Die Oximgruppe ist also offensichtlich gegen die Hydrierungsbedingungen stabil, der Verlust der labilen O-Acetylgruppe am Oxim ist während der Trennung des Rohproduktes über eine Kieselgel-Säule eingetreten. Im IR-Spektrum von **25** ist keine Azidbande mehr vorhanden, so daß die Hydrierung der 3-Azidogruppe erfolgt sein muß. Die Elementaranalyse stimmt mit der angegebenen Konstitution überein.

Die Hydrierung der 3-Azido-2-oximinoglycoside mit Diboran in THF wurde in allen Fällen nach Überführung in die Acetoxime vorgenommen, da die Acetylderivate schneller reagieren. Es wurden jedoch nur Produkte gefunden, in denen zwar die Oximinogruppe zum Amin reduziert war, die Azidogruppe in 3-Stellung wurde jedoch nicht angegriffen. Ausgehend von **23** konnte so das 2-Acetamido-3-azidoglycosid **24** nach Diboranreduktion und anschließender Nachacetylierung gewonnen werden. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **24** zeigt drei Signale für die beiden O-Acetylgruppen und eine Acetamidogruppe. $1'\text{-H}$ erscheint als Dublett mit $J_{1',2'} = 4.2\text{ Hz}$. $J_{2',3'} = 4.4\text{ Hz}$ und $J_{3',4'} = 3.5\text{ Hz}$ entsprechen ebenfalls einer *cis*-Kopplung. Die Diaxialkopplung $J_{4',5'} = 10.0\text{ Hz}$ beweist das Vorliegen der $^4\text{C}_1$ -Konformation. Die NMR-Daten stimmen mit der erwarteten $\alpha\text{-D-}allo$ -Konfiguration des Produktes überein. Das ebenfalls mögliche $\alpha\text{-D-}Altrosid$ wurde nicht beobachtet. Die Hydrierung verläuft praktisch zu 100% stereoselektiv. Das $2'\text{-H}$ -Signal ist in 8 Linien aufgespalten und beweist mit der dritten Kopplung $J_{\text{NH},2'} = 9.0\text{ Hz}$ das Vorliegen der Acetamidogruppe in $2'$ -Stellung. Auch läßt sich im IR-Spektrum die Azid-

¹⁹⁾ R. U. Lemieux, K. James, T. L. Nagabhushan und Y. Ito, Can. J. Chem. **51**, 33 (1973).

bande bei 2120 cm^{-1} nachweisen. Bei der Hydrierung des Methyl-3-azido-4,6-di-O-benzyl-2-oximinoglycosids **20** konnte ebenfalls das nur in 2-Stellung hydrierte Produkt **21** kristallin isoliert werden. Auch hier führt die Reduktion ausschließlich zum α -D-Allosid. In allen anderen Fällen wurde auf die Isolierung der teilhydrierten Produkte verzichtet und im Anschluß an die Diboran-Reduktion die Azidogruppe katalytisch mit 10% Palladium auf Kohle oder Palladium-Mohr hydriert und die erhaltenen 2,3-Diamino-2,3-didesoxyglycoside als peracetylierte Derivate charakterisiert.

Die nach dieser Methode durchgeführte Hydrierung des *E/Z*-Gemischs der Isopropyl- α -D-*ribo*-oxime **13a** und **13b** lieferte als Hauptprodukt Isopropyl-2,3-diacetamido-2,3-didesoxy-4,6-di-O-acetyl- α -D-allopyranosid (**15**), allerdings nur in geringer Ausbeute. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheinen 2-H und 3-H als je in acht Linien aufgespaltene Signale, die Kopplungskonstanten zu den bei $\delta = 5.68$ bzw. 6.82 liegenden Amid-Protonen betragen 8.6 bzw. 9.4 Hz. Die erwartete Konfiguration wird durch die *cis*-Kopplungen $J_{1,2} = 3.4$ Hz, $J_{2,3} = 3.8$ Hz und $J_{3,4} = 3.9$ Hz bestätigt. **15** konnte durch Erhitzen mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in Wasser glatt in das entblockierte Isopropyl-2,3-diamino-2,3-didesoxy- α -D-allopyranosid (**17**) übergeführt werden, das als kristallisiertes Dihydrochlorid isoliert wurde. 2-Stündige Behandlung mit kochender 6 N HCl entfernte die glycosidische Isopropylgruppe, so daß die freie 2,3-Diamino-2,3-didesoxy-D-allose (**18**) als Dihydrochlorid erhalten wurde. Die gemessene optische Drehung des freien Zuckers stimmt mit der in der Literatur angegebenen³⁾ sehr gut überein. Die zweistufige Hydrierung des Isopropyl- α -D-*arabino*-2-oximinoglycosids **6** ergab als einziges Produkt das α -D-Glucosid **8**. Auch hier bildet sich stereoselektiv das Produkt mit äquatorialer 2-Aminogruppe. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **8** sind die Signale von 2-H bei $\delta = 4.12$ und 3-H bei 4.40 ppm wiederum in je acht Linien aufgespalten. Das beweist neben den Dubletts der beiden Amid-Protonen bei 5.85 und 5.89 ppm das Vorliegen eines 2,3-Diacetamido-2,3-didesoxyglycosids. Die *gluco*-Konfiguration wird durch die Diaxialkopplungen $J_{2,3} = 11.2$ Hz, $J_{3,4} = 10.1$ Hz und $J_{4,5} = 10.1$ Hz bewiesen, das Vorliegen des α -Anomeren zeigt die *cis*-Kopplung $J_{1,2} = 3.6$ Hz. Verseifung von **8** mit heißer halbkonz. Salzsäure führt glatt zur freien 2,3-Diamino-2,3-didesoxy-D-glucose **7**, die ebenfalls als kristallisiertes Dihydrochlorid erhalten wurde. Auch hier zeigen optische Drehung und Mutarotation vollständige Übereinstimmung mit den Literaturwerten²⁾. Diboranreduktion und katalytische Hydrierung des Isopropyl- β -D-*arabino*-2-oximinoglycosids **3** ergab ebenfalls nur ein Hauptprodukt, das sich überraschend als 2,3-Diacetamido-2,3-didesoxy- β -D-mannosid **5** erwies, wie die NMR-Analyse zeigt. $J_{2,3} = 3.5$ Hz deutet auf das Vorliegen einer *cis*-Kopplung, während $J_{3,4} = 10.6$ Hz und $J_{4,5} = 9.6$ Hz typische Diaxialkopplungen sind. Die Zuordnung von **5** und damit auch des Ausgangsprodukts **3** zur β -D-Reihe konnte erst durch Vergleich der optischen Drehungen von **5**, dem auf anderem Wege erhaltenen α -Anomeren **9** und dem beschriebenen Methyl-2,3-diacetamido-2,3-didesoxy- α -D-mannopyranosid¹⁰⁾ getroffen werden. Das Methyl- α -D-mannosid hat ein $[\alpha]_{\text{D}} = +84^\circ$, praktisch übereinstimmend mit **9** ($[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +81.4^\circ$). Im Gegensatz dazu hat **5** ein $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -14.7^\circ$. Eine Zuordnung durch die 1,2-Kopplung im NMR-Spektrum ist nicht möglich, da $J_{1,2}$ in **5** und in **9** mit je 1.5 Hz gleich groß ist. Durch Behandlung mit 6 N HCl konnte auch **5** zum freien Zucker, der 2,3-Diamino-2,3-didesoxy-D-mannose **4** verseift werden. Drehwert und Mutarotation des amorphen Dihydrochlorids bestätigen die in der Literatur angegebenen Werte⁵⁾.

Der Wunsch, in einem Schritt die 3-Azido-2-oximinoglycoside zu Diaminozuckern zu hydrieren, führte auch zu Versuchen mit LiAlH_4 , das schon von Lemieux et al.¹⁹⁾ zur Reduktion von 2-Oximinoglycosiden verwendet worden ist. Allerdings war die Produktverteilung von *manno*- zu *gluco*-Konfiguration mit 60:40 kaum selektiv. Diese Ergebnisse konnten hier voll bestätigt werden. **6** wird durch dreistündiges Erhitzen mit einer Lösung von LiAlH_4 in THF und anschließende Nachacetylierung in ein 3:2-Gemisch von **8** und **9** übergeführt (Dünnschichtchromatogramm). Analog wird das *E/Z*-Gemisch aus **13a** und **13b** zu einem 3:2-Gemisch aus **15** und dem 2,3-Diamino- α -D-altrosid **16** reduziert. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **16** unterscheidet sich hauptsächlich durch die sehr kleine 1,2-Kopplung (< 1.0 Hz), die auf eine axiale Acetamidogruppe in 2-Stellung hindeutet, von dem der Verbindung **15** mit *allo*-Konfiguration. Durch saure Hydrolyse konnte das unseres Wissens bisher unbeschriebene freie 2,3-Diamino-2,3-didesoxy-D-altrose-dihydrochlorid (**19**) isoliert werden. Schließlich gelang auch die vollständige Hydrierung des Disaccharids **24** mit Pd/H_2 zum 2,3-Diaminoglycosid, dessen Nachacetylierung zum Disaccharid **26** führt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten des Pyranosidteils von **26** stimmen mit der erwarteten Konstitution überein und sind mit denen des entsprechenden Monosaccharids **15** nahezu identisch. Die Ergebnisse zeigen, daß die von Lemieux et al. zur Darstellung von 2-Amino-2-desoxy- α -D-glycosiden benutzte NOCl-Methode bei Verwendung von 3-Azidoglycalen als Ausgangsprodukten auch 2,3-Diamino-2,3-didesoxy- α -glycoside liefert.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünn-schichtchromatographisch auf Kieselgel (Merck: Alu DC-Rolle F 254) verfolgt. Laufmittel: Toluol/Essigester (10:1, 4:1 und 2:1); Toluol/Ethanol (2:1); Dichlormethan/Methanol (15:1); Chloroform/Methanol/Ammoniak (3:3:1). Anfärbung: 2proz. ethanologische Naphthoresorcinlösung/2N H_2SO_4 (1:1); Ninhydrin-Sprühereagenz. Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (Merck). — $^1\text{H-NMR}$: Perkin-Elmer R 32 und Bruker WH 270 (innerer Standard TMS). — $^{13}\text{C-NMR}$: Bruker WH 270. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 137, KBr-Preßling oder Film. — UV-Spektren: Perkin-Elmer/Hitachi 200-Spektrophotometer. — Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter 241. — Schmelzpunkte: Leitz-Heiztischmikroskop, unkorrigiert. Alle Nitrosylchlorid-Additionen und Glycosidsynthesen wurden unter Stickstoff-Atmosphäre ausgeführt.

Dimeres 4,6-Di-O-acetyl-3-azido-2,3-didesoxy-2-nitroso- α -D-gluco-hexopyranosylchlorid (2): Zu einer Lösung von 500 mg (1.96 mmol) Gleichgewichtsgemisch von **1** und dem umgelagerten β -D-2-Enopyranosylazid¹⁴⁾ in 5 ml absol. Essigester tropfte man bei ca. 0°C eine 30proz. Lösung von NOCl in Essigester. Mit einem nur geringen Überschuß an NOCl war die Addition nach 30 min vollständig. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen und der zurückbleibende blaugrüne Sirup in wenig Dichlormethan gelöst. Zugabe von Toluol ließ **2** kristallin ausfallen, während das nicht umgesetzte 2,3-ungesättigte Pyranosylazid unter diesen Bedingungen in Lösung blieb. Die abfiltrierten und mit Toluol gewaschenen Kristalle wogen 210 mg (47.7%, bez. auf **1**), Schmp. 115–118°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +141.5^\circ$ ($c = 0.68$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 6.64$ d, 2-H 5.27 dd, 3-H 4.56 dd, 4-H 5.15 dd, Acetyl 2.07/2.16 s; $J_{1,2} = 3.7$ Hz, $J_{2,3} = 10.7$ Hz, $J_{3,4} = 10.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.7$ Hz.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_{12}$ (641.4)	Ber. C 37.45	H 4.09	Cl 11.06	N 17.47
2	Gef. C 37.28	H 4.08	Cl 11.25	N 17.24
11a	Gef. C 36.96	H 4.00	Cl 11.48	N 16.85

Dimeres 4,6-Di-O-acetyl-3-azido-2,3-didesoxy-2-nitroso- β -D-altro-hexopyranosylchlorid (11a): 400 mg (1.57 mmol) Gleichgewichtsgemisch von **10a** und dem 1-Azido-2-enopyranosid¹⁴⁾ in 4 ml absol. Essigester wurden wie oben beschrieben mit 30proz. Nitrosylchloridlösung in Essigester umgesetzt. Reaktionstemp. 15°C. In Gegenwart eines 25fachen Überschusses an NOCl war die Reaktion nach 30 min beendet. Nach der Aufarbeitung wurden 129 mg (36.7%, bez. auf **10a**) **11a** als farblose Kristalle erhalten, Schmp. 104–106°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -124^\circ$ ($c = 0.6$ in CHCl_3).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 6.62$ d, 2-H 5.62 dd, 3-H 4.77 dd, 4-H 5.54 dd, Acetyl 2.12/2.17 s; $J_{1,2} = 3.7$ Hz, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{4,5} = 2.0$ Hz.

Dimeres 3-Azido-2,3-didesoxy-4,6-di-O-methyl-2-nitroso- β -D-altro-hexopyranosylchlorid (11b): Zu 350 mg (1.75 mmol) **10b** in 3 ml absol. Essigester wurde bei 0°C eine 30proz. Lösung von NOCl in Essigester im Überschuß zugetropft. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, wobei das Additionsprodukt **11b** auskristallisierte. Es ergaben sich 295 mg (63.5%) farblose Kristalle, Schmp. 84–86°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = -174.5^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 6.58$ d, 2-H 5.77 dd, 3-H 4.57 dd, 4-H 3.93 dd, 5-H 4.35 ddd, OMe 3.45/3.55 s; $J_{1,2} = 3.7$ Hz, $J_{2,3} = 10.3$ Hz, $J_{3,4} = 3.2$ Hz, $J_{4,5} = 2.3$ Hz.

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_8$ (529.3) Ber. C 36.30 H 4.95 Cl 13.40 N 21.17
Gef. C 36.16 H 4.93 Cl 13.49 N 21.24

Dimeres 3-Azido-4,6-di-O-benzyl-2,3-didesoxy-2-nitroso- β -D-altro-hexopyranosylchlorid (11c): Zu 260 mg (0.74 mmol) **10c** in 5 ml absol. Essigester wurde bei 5°C im Überschuß eine 30proz. Lösung von Nitrosylchlorid in Essigester getropft. Nach 15 min war die Umsetzung vollständig. Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. und Umkristallisieren aus Chloroform/Petrolether ergab 208 mg (67.5%) **11c**, Schmp. 92–93°C, $[\alpha]_D^{20} = -113^\circ$ ($c = 0.36$ in CHCl_3).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 6.55$ d, 2-H 5.74 dd, 3-H 4.40 dd, 4-H 4.12 dd, Benzyl-Aromaten 7.35 m, Benzyl-CH₂ 4.50/4.67 s; $J_{1,2} = 3.7$ Hz, $J_{2,3} = 10.3$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{4,5} = 2.4$ Hz.

$\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_8$ (833.7) Ber. C 57.62 H 5.04 N 13.45 Gef. C 57.97 H 5.07 N 13.42

Isopropyl-4,6-di-O-acetyl-3-azido-3-desoxy-2-(E/Z)oximino- α/β -D-ribo-hexopyranosid (12a, 12b, 13a und 13b): 880 mg (1.37 mmol) dimeres 4,6-Di-O-acetyl-3-azido-2,3-didesoxy-2-nitroso- β -D-altro-pyranosylchlorid **11a** in 8 ml absol. DMF wurden nach Zugabe von 0.40 ml (5.2 mmol) absol. 2-Propanol und 0.1 ml *N,N*,2,6-Tetramethylanilin 60 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung sowie Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels blieben 830 mg Sirup zurück. Das Rohprodukt wurde über eine kurze Kieselgel-Säule (Toluol/Essigester 4:1) gereinigt. Es ergaben sich 603 mg (64%) Gemisch aus **12a** bis **13b**.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$ (344.3) Ber. C 45.34 H 5.85 N 16.27 Gef. C 46.16 H 6.15 N 15.54

Durch SC konnten die Strukturen aller vier Isomeren des Gemisches aufgeklärt werden.

1. Fraktion: 52 mg (8.6%, bez. auf Oximgemisch) **12b**, Sirup, $[\alpha]_D^{23} = -30.2^\circ$ ($c = 0.74$ in CHCl_3). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.96$ s, 3-H 4.53 d, 4-H 5.35 dd, Acetyl 2.10/2.13 s, CH(CH₃)₂ 4.07 sept, CH(CH₃)₂ 1.21/1.23 d, NOH 8.37 s; $J_{3,4} = 3.5$ Hz, $J_{4,5} = 5.1$ Hz.

2. Fraktion: 203 mg (33.6%) **13b**, Sirup, $[\alpha]_D^{23} = +152.5^\circ$ ($c = 1.9$ in CHCl_3). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 6.0$ s, 3-H 4.72 d, 4-H 4.90 dd, 5-H 4.5 ddd, 6-H 4.37 dd, 6'-H 4.19 dd, NOH 8.65 s, Acetyl 2.07/2.13 s, CH(CH₃)₂ 4.02 sept, CH(CH₃)₂ 1.23/1.27 d; $J_{3,4} = 4.2$ Hz, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, $J_{5,6} = 4.2$ Hz, $J_{5,6'} = 2.2$ Hz.

3. Fraktion: 185 mg (30.6%) **13a**, Sirup, $[\alpha]_D^{23} = +61.6^\circ$ ($c = 2.1$ in CHCl_3). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.25$ s, 3-H 5.66 d, 4-H 4.89 dd; $J_{3,4} = 4.3$ Hz, $J_{4,5} = 10.0$ Hz.

4. Fraktion: 98 mg (16.2%) **12a**, Sirup, $[\alpha]_D^{23} = -49.5^\circ$ ($c = 1.6$ in CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.27$ s, 3-H 5.52 d, 4-H 5.02 dd, Acetyl 2.07/2.13 s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 4.08 sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1.20/1.27 d, NOH 9.55 s; $J_{3,4} = 4.2$ Hz, $J_{4,5} = 10.0$ Hz.

Äquilibrierungsversuche mit den Oximen **12a** bis **13b** zur Bestimmung ihrer Konfiguration: Je 20 mg der Oxime **12a** bis **13b** wurden in je 1 ml DMF/Wasser (4:1) 24 h auf 90°C erhitzt. Nach dieser Zeit war die Gleichgewichtseinstellung zwischen *E*- und *Z*-Isomeren vollständig. Im DC zeigte sich, daß die Oxime **12a** und **12b** sowie die Oxime **13a** und **13b** je ein Gleichgewichtspaar bilden. Das letztere Gemisch wurde für alle 2,3-Diaminoglycosidsynthesen verwendet und ist nach Analyse der Folgeprodukte **15** und **16** das Gemisch der α -Anomeren. Demnach kommt dem ersten Paar die β -Konfiguration zu. Derartige Äquilibrierungsversuche wurden auch mit den anderen hier beschriebenen Oximinoglycosiden vorgenommen, um sicher zu gehen, daß es sich bei *E/Z*-Gemischen, die gemeinsam zur Weiterverwendung gelangten, tatsächlich um die gleichen Anomeren handelt.

Isopropyl-2-(*E*)-acetoximino-4,6-di-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy- α -*D*-ribo-hexopyranosid (**13c**): 330 mg (0.96 mmol) **13a/13b** wurden in Pyridin/Acetanhydrid (1:1) bei Raumtemp. acetyliert. Nach der Aufarbeitung kristallisierte das Produkt teilweise. Man erhielt 165 mg **13c** als farblose Nadeln, Schmp. $98-99^\circ\text{C}$ (aus Ether/Petrolether), $[\alpha]_D^{21} = +16.1^\circ$ ($c = 0.95$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.45$ s, 3-H 5.55 d, 4-H 4.87 dd, 5-H 4.56 ddd, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 4.06 sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1.24/1.29 d, Acetyl 2.07/2.16/2.24 s; $J_{3,4} = 4.3$ Hz, $J_{4,5} = 9.7$ Hz.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$ (386.4) Ber. C 46.63 H 5.74 N 14.56 Gef. C 46.37 H 5.72 N 14.43

Isopropyl-6-*O*-acetyl-3-azido-2-oximino-3,4-didesoxy- α -*D*-glycero-hex-3-enopyranosid (**14**): Bei der Synthese von **12a** bis **13b** wurden neben 41% dieser Glycoside noch 210 mg (47%) **14** isoliert, wenn keine Base zugesetzt wurde. **14** wurde als stark UV-aktiver Fleck mit größerem R_F -Wert im DC sichtbar und ließ sich durch SC abtrennen. Farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{22} = -132^\circ$ ($c = 0.8$ in CHCl_3), IR: 2120 cm^{-1} (Azid), UV (Methanol): λ_{max} 251 nm ($\lg \epsilon = 4.1$).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 6.05$ s, 4-H 5.83 d, 5-H 4.72 ddd, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 4.18 sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1.24 d, Acetyl 2.12 s; $J_{4,5} = 4.0$ Hz, $J_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}(\text{CH}_3)_2} = 7.5$ Hz.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$ (284.3) Ber. C 46.46 H 5.67 N 19.70 Gef. C 46.47 H 5.73 N 18.95

Isopropyl-4,6-di-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy-2-(*E*)-oximino- β -*D*-arabino-hexopyranosid (**3**) und Isopropyl-4,6-di-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy-2-(*Z*)-oximino- α -*D*-arabino-hexopyranosid (**6**): Zu 1.72 g (2.68 mmol) **2** in 15 ml absol. DMF wurden 0.7 ml (9.1 mmol) absol. 2-Propanol und 0.1 ml *N,N,N*,2,6-Tetramethylanilin gegeben. Nach 20 h bei Raumtemp. war die Reaktion beendet und es wurde aufgearbeitet wie unter **12a**–**13b** beschrieben. Im DC waren zwei Produkte unterscheidbar, die durch SC (Toluol/Essigester 4:1) voneinander getrennt werden konnten. Die erste Fraktion enthielt 255 mg (13.8%) *Z*-Isomeres **6**, Schmp. $105-106^\circ\text{C}$ (aus Ether/Petrolether), $[\alpha]_D^{20} = +79.5^\circ$ ($c = 0.75$ in CHCl_3). Die zweite Fraktion ergab 610 mg (33.1%) *E*-Isomeres **3**, Schmp. $95-97^\circ\text{C}$ (aus Ether/Petrolether), $[\alpha]_D^{22} = +13.4^\circ$ ($c = 0.75$ in CHCl_3).

3: $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.28$ s, 3-H 4.55 d, 4-H 5.61 dd, NOH 9.56 s; $J_{3,4} = 7.9$ Hz, $J_{4,5} = 8.9$ Hz.

6: $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 6.12$ s, 3-H 4.42 d, 4-H 5.07 dd, NOH 9.40 s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 4.03 sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1.22/1.25 d, Acetyl 2.09/2.14 s; $J_{3,4} = 10.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.8$ Hz.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$ (344.3) Ber. C 45.34 H 5.85 N 16.27

3: Gef. C 45.16 H 5.91 N 16.16

6: Gef. C 45.48 H 5.95 N 16.22

Isopropyl-2,3-diacetamido-4,6-di-*O*-acetyl-2,3-didesoxy- β -*D*-manno-hexopyranosid (**5**): 510 mg (1.48 mmol) **3** wurden mit Pyridin/Acetanhydrid (3:2) in das Acetoxim übergeführt, das in 10 ml

absol. THF gelöst wurde. Nach Kühlen auf -20°C tropfte man 30 ml einer 1 M Lösung von Diboran in THF zu und ließ nach beendeter Zugabe noch 18 h bei Raumtemp. stehen. Dann wurde das überschüssige Diboran mit Methanol zerstört. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der zurückbleibende feste Schaum in Methanol aufgenommen und ca. 5 min mit 1 g Anionenaustauscher DÖWEX 2X8 in der OH^- -Form gerührt. Nach Eindampfen des Filtrats wurde der Rückstand in 10 ml Ethanol/Eisessig (9:1) gelöst und unter Zusatz von 500 mg 10% Pd auf Kohle katalytisch hydriert. Nach 48 h war die Reaktion beendet, es hatte sich ein einheitliches Produkt gebildet. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Pyridin/Acetanhydrid (2:1) nachacetyliert und das Rohprodukt durch SC (Toluol/Ethanol 3:1) gereinigt. Es wurden 115 mg (20.0%) **5** kristallisiert erhalten, Schmp. $144-145^{\circ}\text{C}$ (aus Ether/Petrolether), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.7^{\circ}$ ($c = 0.45$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz/ C_6D_6): 1-H $\delta = 4.52$ d, 2-H 4.73 ddd, 3-H 4.57 ddd, 4-H 5.15 dd, 5-H 3.48 ddd, 6-H 4.20 dd, 6'-H 4.46 dd, 2-NH 6.44 d, 3-NH 7.10 d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 3.78 sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1.00/1.12 d, Acetyl 1.59/1.73/1.78/1.85 s; $J_{1,2} = 1.5$ Hz, $J_{2,3} = 3.5$ Hz, $J_{3,4} = 10.6$ Hz, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, $J_{5,6} = 2.5$ Hz, $J_{5,6'} = 6.0$ Hz, $J_{6,6'} = 12.0$ Hz, $J_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}(\text{CH}_3)_2} = 6.2$ Hz, $J_{\text{NH},2} = J_{\text{NH},3} = 8.2$ Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$ (388.4) Ber. C 52.57 H 7.27 N 7.21 Gef. C 52.54 H 7.36 N 7.11

2,3-Diamino-2,3-didesoxy-D-mannose-dihydrochlorid (**4**): 24 mg (0.06 mmol) **5** wurden in 1 ml 6 N HCl 2 h unter Rückfluß gekocht. Das DC zeigte nach dieser Zeit vollständige Umsetzung zu einem polareren Produkt. Die Säure wurde durch mehrfaches Eindampfen mit Wasser i. Vak. entfernt, der Rückstand in Methanol gelöst und mit Ether gefällt. Farbloses, amorphes Pulver, 8.6 mg (57%) **4**, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +1.9^{\circ} \rightarrow -2.5^{\circ}$ (nach 2 h) ($c = 0.39$ in Wasser).

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl}$ (251.1) Ber. C 28.70 H 6.42 N 11.16 Gef. C 29.42 H 6.82 N 10.51

Isopropyl-2,3-diacetamido-4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-glucopyranosid (**8**): Analog zur Darstellung von **5** wurden 230 mg (0.67 mmol) **6** mit Diboran/THF hydriert und das Zwischenprodukt anschließend in Ethanol/Eisessig (9:1) mit 10% Palladium/Kohle als Katalysator zum Diaminoglycosid reduziert. Nach Abfiltrieren und Abziehen des Lösungsmittels wurde wie üblich nachacetyliert. Das DC zeigte ein Hauptprodukt neben mehreren kleineren Flecken. Durch SC (Toluol/Ethanol 3:1) konnten 63 mg (24%) **8** kristallisiert gewonnen werden. Schmp. $231-232^{\circ}\text{C}$ (aus Essigester), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +75.3^{\circ}$ ($c = 0.8$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.90$ d, 2-H 4.12 ddd, 3-H 4.40 ddd, 4-H 4.83 dd, 2-NH/3-NH 5.85/5.89 d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 3.96 sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1.18/1.24 d, Acetyl 1.88/1.94/2.03/2.06 s; $J_{1,2} = 3.6$ Hz, $J_{2,3} = 11.2$ Hz, $J_{3,4} = 10.1$ Hz, $J_{4,5} = 10.1$ Hz, $J_{\text{NH},2} = J_{\text{NH},3} = 9.6$ Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$ (388.4) Ber. C 52.57 H 7.27 N 7.21 Gef. C 51.99 H 7.24 N 6.98

2,3-Diamino-2,3-didesoxy-D-glucose-dihydrochlorid (**7**): 20 mg (0.05 mmol) **8** wurden in 6 N HCl wie üblich hydrolysiert. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt aus Ethanol/Ether umkristallisiert. 12 mg (96%) **7**, Schmp. $189-192^{\circ}\text{C}$ (Zers.) [Lit.³⁾ 196°C (Zers.)], $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +51.8^{\circ} \rightarrow 46.7^{\circ}$ ($c = 0.60$ in Wasser) [Lit.²⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +52.5^{\circ} \rightarrow 46.8^{\circ}$ ($c = 0.60$ in Wasser)].

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl}$ (251.1) Ber. C 28.70 H 6.42 N 11.16 Gef. C 28.76 H 6.43 N 10.55

Isopropyl-2,3-diacetamido-4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-manno-hexopyranosid (**9**): Zu 90 mg (0.26 mmol) **6** in 3 ml absol. THF wurden 100 mg LiAlH_4 gegeben. Nach 3stündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde überschüssiges Hydrid durch Zugabe von Essigester bis zum Nachlassen der Gasentwicklung und dann mit 10 ml Methanol/Wasser (1:1) hydrolysiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und der Rückstand des i. Vak. eingedampften Filtrats mit Pyridin/Acetanhydrid (1:1) nachacetyliert. Säulenchromatographie des Rohproduktes (Toluol/Ethanol 5:1) lieferte zwei Hauptfraktionen. Obere Fraktion: 10.5 mg (10.4%) farblose Kristalle, identisch mit **8**;

Untere Fraktion: 12.8 mg (12.6%) **9**, Schmp. 173–174°C (aus Chloroform/Ether), $[\alpha]_D^{24} = +81.4^\circ$ ($c = 0.30$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.76$ d, 2-H 4.36 ddd, 3-H 4.64 ddd, 4-H 4.85 dd, 5-H 4.17 ddd, 6-H 4.05 dd, 6'-H 4.30 dd, 2-NH/3-NH 5.83/5.86 d, Acetyl 1.89/2.04/2.07/2.09 s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 3.90 sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1.16/1.23 d; $J_{1,2} = 1.5$ Hz, $J_{2,3} = 3.6$ Hz, $J_{3,4} = 9.0$ Hz, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, $J_{5,6} = 2.2$ Hz, $J_{5,6'} = 5.3$ Hz, $J_{6,6'} = 12.0$ Hz, $J_{\text{NH},2} = 9.3$ Hz, $J_{\text{NH},3} = 8.9$ Hz, $J_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}(\text{CH}_3)_2} = 6.2$ Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$ (388.4) Ber. C 52.57 H 7.27 N 7.21 Gef. C 51.47 H 7.24 N 6.76

Isopropyl-2,3-diacetamido-4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-allo-hexopyranosid (**15**): 540 mg (1.40 mmol) **13a/13b** (Gemisch der *E*- und *Z*-Oxime) wurden mit Pyridin/Acetanhydrid (3:2) in die Acetoxime übergeführt, die anschließend wie oben beschrieben mit Diboran in THF hydriert wurden. Nach 24 h wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt wie üblich katalytisch nachhydriert. Schließlich wurde acetyliert und das Rohprodukt durch SC (Toluol/Ethanol 2:1) gereinigt. Es ließen sich 123 mg (22.8%) **15** kristallisiert gewinnen, Schmp. 75–77°C (aus Ether), $[\alpha]_D^{23} = +70.5^\circ$ ($c = 0.9$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.00$ d, 2-H 4.37 ddd, 3-H 4.74 ddd, 4-H 4.89 dd, 5-H 4.03 ddd, 2-NH 5.68 d, 3-NH 6.82 d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 3.99 sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1.18/1.32 d, Acetyl 1.98/2.00/2.04/2.09 s; $J_{1,2} = 3.4$ Hz, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, $J_{3,4} = 3.9$ Hz, $J_{4,5} = 10.8$ Hz, $J_{\text{NH},2} = 8.6$ Hz, $J_{\text{NH},3} = 9.4$ Hz, $J_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}(\text{CH}_3)_2} = 6.2$ Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (406.4) Ber. C 50.24 H 7.44 N 6.89 Gef. C 49.94 H 7.46 N 6.76

Isopropyl-2,3-diamino-2,3-didesoxy- α -D-allo-hexopyranosid-dihydrochlorid (**17**): 60 mg (0.14 mmol) **15** wurden in 0.5 ml Wasser suspendiert und unter Zusatz von 0.5 g $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ 1 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Hydroxid mit festem CO_2 als BaCO_3 gefällt und abfiltriert. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure und Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand aus wenig Methanol umkristallisiert. 23 mg (56%) **17**, Schmp. 188–190°C (Zers.), $[\alpha]_D^{22} = +95.0^\circ$ ($c = 0.33$ in Methanol).

$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2 \text{HCl}$ (293.2) Ber. C 36.87 H 7.56 N 9.55 Gef. C 36.54 H 7.59 N 9.29

2,3-Diamino-2,3-didesoxy-D-allose-dihydrochlorid (**18**): 15 mg (0.05 mmol) **17** wurden in 6 N HCl 2 h zum Sieden erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurden aus Methanol mit Ether 8.3 mg (66%) **18** als farbloses, hygroskopisches Pulver gefällt. $[\alpha]_D^{22} = +49.3^\circ$ ($c = 0.42$ in Wasser) [Lit.³⁾ $[\alpha]_D^{23} = 50.0^\circ$ ($c = 1.2$ in Wasser)].

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2 \text{HCl}$ (251.1) Ber. C 28.70 H 6.42 N 11.16 Gef. C 27.95 H 6.35 N 9.92

Isopropyl-2,3-diacetamido-4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-alto-hexopyranosid (**16**): 470 mg (1.36 mmol) **13** (*E/Z*-Gemisch) in 10 ml absol. THF wurden unter Kühlen mit 0.5 g LiAlH_4 versetzt. Nach 3stündigem Kochen unter Rückfluß und anschließendem Abkühlen auf Raumtemp. wurde überschüssiges LiAlH_4 mit Essigester und Methanol/Wasser (1:1) hydrolysiert. Nach Aufarbeitung wurde wie üblich nachacetyliert. Es ergaben sich 270 mg Sirup, der nach dem DC aus zwei Hauptprodukten bestand. SC (Toluol/Ethanol 5:1) lieferte zwei einheitliche Fraktionen. Obere Fraktion: 85 mg (16%) **16**, Schmp. 175–177°C (aus Chloroform/Ether), $[\alpha]_D^{22} = +35.5^\circ$ ($c = 1.02$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.83$ breites s, 3-H 4.50 ddd, 4-H 4.91 dd, 2-NH/3-NH 6.16/6.93 d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 3.97 sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1.20/1.29 d, Acetyl 1.97/1.99/2.01/2.08 s; $J_{1,2} < 1.0$ Hz, $J_{2,3} = 3.5$ Hz, $J_{3,4} = 4.4$ Hz, $J_{4,5} = 10.1$ Hz, $J_{\text{NH},2} = J_{\text{NH},3} = 8.7$ Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$ (388.4) Ber. C 52.57 H 7.27 N 7.21 Gef. C 52.68 H 7.34 N 6.98

Untere Fraktion: 123 mg (23.3%) farblose Kristalle, identisch mit **15**.

2,3-Diamino-2,3-didesoxy-D-altrose-dihydrochlorid (**19**): 20 mg (0.05 mmol) **16** wurden wie üblich sauer hydrolysiert. Aufarbeitung und Fällern mit Ether aus Methanol lieferte 11 mg (88%) farbloses, amorphes Pulver, $[\alpha]_D^{22} = +3.7^\circ \rightarrow -4.0^\circ$ ($c = 0.60$ in Wasser).

$C_6H_{14}N_2O_4 \cdot 2 HCl$ (251.1) Ber. C 28.70 H 6.42 N 11.16 Gef. C 27.48 H 6.35 N 10.16

Methyl-3-azido-4,6-di-O-benzyl-3-desoxy-2-(E/Z)-oximino- α -D-ribo-hexopyranosid (**20**): Zu 190 mg (0.22 mmol) **11c** in 3 ml absol. DMF wurden 0.1 ml Methanol gegeben und der Ansatz 90 h bei Raumtemp. stehengelassen. Im DC war die Bildung von zwei neuen Produkten zu verfolgen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden die Isomeren durch SC (Toluol/Essigester 9:1) voneinander getrennt. 1. Fraktion: 55 mg (30%) Z-Isomeres als farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{22} = +62.5^\circ$ ($c = 0.73$ in $CHCl_3$), 2. Fraktion: 80 mg (44%) E-Isomeres, farblose Kristalle, Schmp. 121–122°C (aus Ether/Petrolether), $[\alpha]_D^{22} = +57^\circ$ ($c = 0.80$ in $CHCl_3$).

$C_{21}H_{24}N_4O_5$ (412.4) Ber. C 61.15 H 5.86 N 13.58

E/Z-Gemisch: Gef. C 61.22 H 5.88 N 13.46

E-Oxim: 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): 1-H $\delta = 4.99$ s, 3-H 5.44 d, NOH 8.52 s, OMe 3.42 s, Benzyl-Arom. 7.3 m; $J_{3,4} = 4.4$ Hz.

Methyl-2-acetamido-3-azido-4,6-di-O-benzyl-2,3-didesoxy- α -D-allo-hexopyranosid (**21**): 65 mg (0.16 mmol) **20** (E/Z-Gemisch) wurden mit Pyridin/Acetanhydrid in die Acetoxime übergeführt und nach Aufarbeitung in 2 ml absol. THF gelöst. Dazu wurden 2 ml einer 1 M Lösung von Diboran in THF gegeben und 6 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung und Nachacetylierung erhielt man ein einheitliches Produkt, das aus dem Sirup kristallisierte. 22 mg (32%) **21**, Schmp. 93–95°C (aus Ether/Petrolether), $[\alpha]_D^{22} = +17.1^\circ$ ($c = 0.59$ in $CHCl_3$).

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 1-H $\delta = 4.60$ d, 2-H 4.25 ddd, 3-H 4.19 dd, 4-H 3.86 dd, 5-H 4.02 ddd, 6-H 3.80 dd, 6'-H 3.71 dd, 2-NH 6.03 d, Benzyl-Arom. 7.3 m, Benzyl- CH_2 4.50/4.64 dd, Acetyl 2.02 s, OMe 3.38 s; $J_{1,2} = 4.3$ Hz, $J_{2,3} = 4.5$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, $J_{5,6} = 3.5$ Hz, $J_{5,6'} = 2.0$ Hz, $J_{6,6'} = 11.0$ Hz, $J_{NH,2} = 9.0$ Hz.

$C_{23}H_{28}N_4O_5$ (440.5) Ber. C 62.71 H 6.41 N 12.72 Gef. C 63.00 H 6.49 N 12.25

3-O-(4,6-di-O-acetyl-3-azido-3-desoxy-2-oximino- α -D-ribo-hexopyranosyl)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose (**23**): Eine Lösung von 2.00 g (3.12 mmol) **11a** und 1.56 g (6.00 mmol) 1,2;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose (**22**) in 30 ml absol. DMF wurde unter Zusatz von 0.3 ml N,N,2,6-Tetramethylanilin 48 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach der Aufarbeitung wurden im DC zwei neue Produkte mit fast gleichem R_f -Wert nachgewiesen, die durch SC (Toluol/Essigester 3:1) von Nebenprodukten getrennt wurden. Man erhielt 1.76 g (53.8%) **23** als Gemisch der E- und Z-Isomeren. Im Kühlschrank trat teilweise Kristallisation ein. Die Kristalle erwiesen sich als reines Z-Oxim, Schmp. 145–147°C, $[\alpha]_D^{24} = +110.5^\circ$ ($c = 0.67$ in $CHCl_3$).

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$): Z-Oxim: 1-H $\delta = 5.92$ d, 2-H 4.64 d, 1'-H 6.14 s, 3'-H 4.75 d, 4'-H 4.88 dd, NOH 9.15 s, Acetyl 2.09/2.14 s, Isoprop. 1.32/1.42/1.50 s; $J_{1,2} = 3.6$ Hz, $J_{3',4'} = 4.2$ Hz, $J_{4',5'} = 10.0$ Hz.

$C_{22}H_{32}N_4O_{12}$ (544.5) Ber. C 48.53 H 5.92 N 10.29

E/Z-Gem.: Gef. C 49.41 H 6.09 N 9.82

Z-Oxim: Gef. C 48.68 H 6.11 N 10.18

3-O-(3-acetamido-4,6-di-O-acetyl-3-desoxy-2-oximino- α -D-ribo-hexopyranosyl)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose (**25**): 200 mg (0.37 mmol) **23** in 3 ml Ethanol wurden mit 0.2 ml 85proz. Hydrazinhydrat 2 h stehengelassen. Man hydrierte anschließend katalytisch mit 300 mg 10proz. Palladium/Kohle. Nach 36 h wurde vom Katalysator abfiltriert und nach Abziehen des Lösungsmittels nachacetyliert (Pyridin/Acetanhydrid 1:1). Nach SC (Essigester) wurde ein Produkt erhalten, das polarer als das vor der Säulentrennung vorhandene Hauptprodukt ist, was auf den

Verlust der Oxim-Acetylgruppe zurückzuführen war. 127 mg (61.2%) farb. Kristalle, Schmp. 101–105°C (Zers.), $[\alpha]_D^{24} = +56.8^\circ$ ($c = 0.30$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz/ CDCl_3): 1-H $\delta = 5.70$ d, 2-H 4.64 d, 1'-H 6.12 s, 3'-H 5.20 dd, 4'-H 4.98 dd, 3'-NH 6.26 d, NOH 9.15 s, Acetyl 2.00/2.02/2.12 s, Isoprop. 1.31/1.33/1.41/1.50 s; $J_{1,2} = 3.6$ Hz, $J_{3',4'} = 4.1$ Hz, $J_{4',5'} = 7.7$ Hz, $J_{\text{NH},3'} = 7.8$ Hz.

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{13}$ (560.6) Ber. C 51.42 H 6.47 N 5.00 Gef. C 51.14 H 6.55 N 4.82

3-O-(2-acetamido-4,6-di-O-acetyl-3-azido-2,3-didesoxy- α -D-allo-hexopyranosyl)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**24**): 600 mg (1.10 mmol) **23** wurden acetyliert und der nach Aufarbeitung erhaltene rohe Sirup des Acetoxims wurde in 15 ml absol. THF gelöst und bei -20°C mit 15 ml 1 M B_2H_6 in THF versetzt. Der Ansatz wurde noch 3 h bei Raumtemp. belassen und das überschüssige Diboran mit Methanol zerstört. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der feste Rückstand nachacetyliert. SC (Toluol/Ethanol 10:1) ergab neben einem nicht identifizierten Produkt, das als erste Fraktion erhalten wurde, 290 mg (46%) **24** als festen Schaum, $[\alpha]_D^{22} = +4.3^\circ$ ($c = 0.85$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.91$ d, 2-H 4.82 d, 1'-H 4.87 d, 2'-H 4.41 ddd, 3'-H 4.16 dd, 4'-H 4.98 dd, 2'-NH 6.63 d, Acetyl 2.01/2.07/2.10 s, Isoprop. 1.31/1.39/1.46/1.49 s; $J_{1,2} = 3.5$ Hz, $J_{1',2'} = 4.2$ Hz, $J_{2',3'} = 4.4$ Hz, $J_{3',4'} = 3.5$ Hz, $J_{4',5'} = 10.0$ Hz, $J_{\text{NH},2'} = 9.0$ Hz.

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{12}$ (572.6) Ber. C 50.35 H 6.34 N 9.79 Gef. C 49.88 H 6.42 N 9.19

3-O-(2,3-Di-acetamido-4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-allo-hexopyranosyl)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**26**): 100 mg (0.17 mmol) **24** in 10 ml Ethanol wurden unter Zusatz von 150 mg 10proz. Palladium/Kohle katalytisch hydriert. Nach 48 h war die Reaktion vollständig und im DC war ein polareres, einheitliches Produkt nachweisbar. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrats wurde mit Pyridin/Acetanhydrid (2:1) nachacetyliert und das Rohprodukt durch SC gereinigt: 44 mg (43%) **26** als amorphes Pulver, $[\alpha]_D^{22} = +9.6^\circ$ ($c = 2.2$ in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.92$ d, 2-H 4.83 d, 1'-H 5.02 d, 2'-H 4.44 ddd, 3'-H 4.77 ddd, 4'-H 4.87 dd, 5'-H 4.03 ddd, 2'-NH 6.23 d, 3'-NH 6.32 d, Acetyl 1.95/1.96/2.01/2.08 s, Isoprop. 1.32/1.36/1.44/1.49 s; $J_{1,2} = 3.5$ Hz, $J_{1',2'} = 3.5$ Hz, $J_{2',3'} = 4.2$ Hz, $J_{3',4'} = 4.0$ Hz, $J_{4',5'} = 10.6$ Hz, $J_{\text{NH},2'} = 9.0$ Hz, $J_{\text{NH},3'} = 9.6$ Hz.

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{13}$ (588.6) Ber. C 53.06 H 6.85 N 4.76 Gef. C 52.62 H 6.48 N 4.21

[84/78]