

**Strukturelle Abwandlungen an *N*-Acetylneuraminsäure,
4. Mitt.¹**

**Transformationen am Diethyl-dithioke-
tal des *N*-Acetylneuraminsäure- γ -lactons**

Erich Zbiral* und Walther Schmid

Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 17. September 1984. Angenommen 2. Oktober 1984)

*Transformations on the Diethyldithioke-
tal of *N*-Acetylneuraminic Acid- γ -Lactone*

Partial protection of diethyldithioke-
tal of *N*-acetylneuraminic acid- γ -lactone
using one or two equivalents of *t*-butyldimethylchlorosilane leads to the 9-*O*-
silyletherderivative **7** and the 8,9-bis-*O*-silylderivative **5**, resp. The reaction of **1** as
well as **7** with 1,3-dichloro-1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxane (*TIPSiCl*₂) yields
selectively the protected products **4** and **9**. The 9,8,7,6-tetra-*O*-acetyl-*N*-acetylneu-
raminic acid- γ -lactone derivative **3** is formed by the oxidative desulfurization of
the peracetylated form of **1** (i. e. **2**) by means of *NBS*. By reaction of **5** with *TPP*-
DEAD the 6,7-carbonato compound **6** arises instead of the expected 6,7-
epoxyderivative. The analogous carbonate **8** is formed by treating **7** with
bisimidazolylcarbonate.

(*Keywords: 9,8,7,6-Tetra-O-acetyl-N-acetylneuraminic acid- γ -lactone, syn-
thesis of; N-Acetylneuraminic acid- γ -lactone diethyldithioke-
tale; Silylation with t-butyl-
dimethylchlorosilane and TIPSiCl₂; 6,7-Carbonate of N-Acetylneuraminic acid-
 γ -lactone diethyldithioke-
tal*)

Einleitung

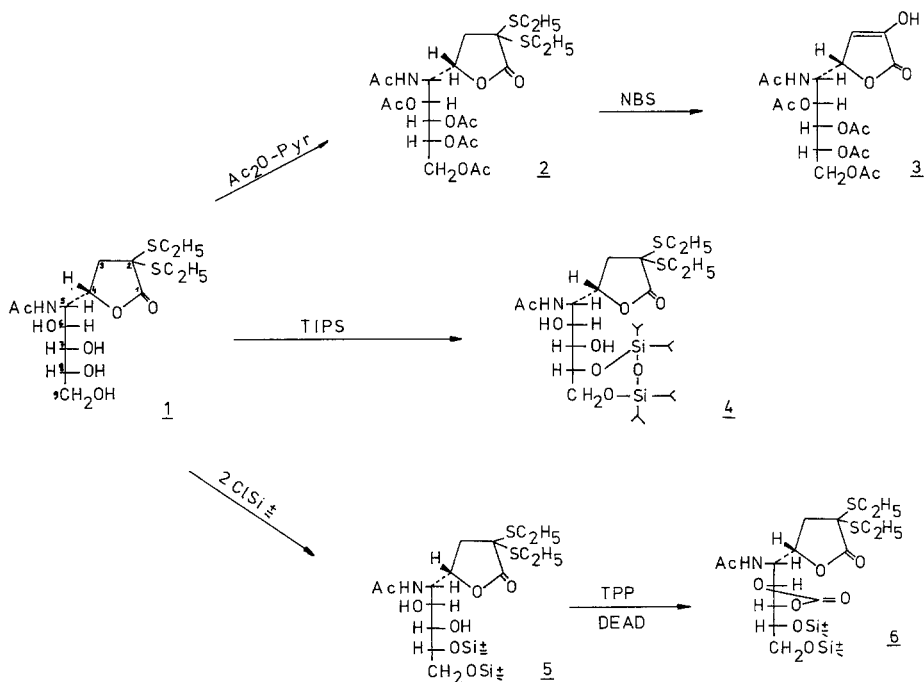
Unter den wichtigsten Preliminarien im Bereich der systematischen
Abwandlung von Kohlenhydraten sind vor allem die Transformation
pyranoider Ringe in furanoide Ringe, die Fixierung spezieller Konforma-
tionen, die Umwandlung in Dithioacetal- bzw. Ketalderivate und die
regioselektive Einbringung von Schutzgruppen zu erwähnen. Während in
letzter Zeit bereits einige Beiträge im Bereich der präparativen Chemie von
pyranoider *N*-Acetylneuraminsäure publiziert wurden^{1,2}, existieren noch
keine derartigen Untersuchungen am Diethyl-dithioke-
tal des *N*-Acetyl-
neuraminsäure- γ -lactons³. Im Hinblick auf die Erschließung neuer syn-

thetischer Möglichkeiten an *N*-Acetylneuraminsäure untersuchten wir auch die verschiedenartigen Möglichkeiten der strukturellen Veränderung an deren 2-Diethyl-dithio- γ -lacton-Derivat **1**.

Ergebnisse und Diskussion

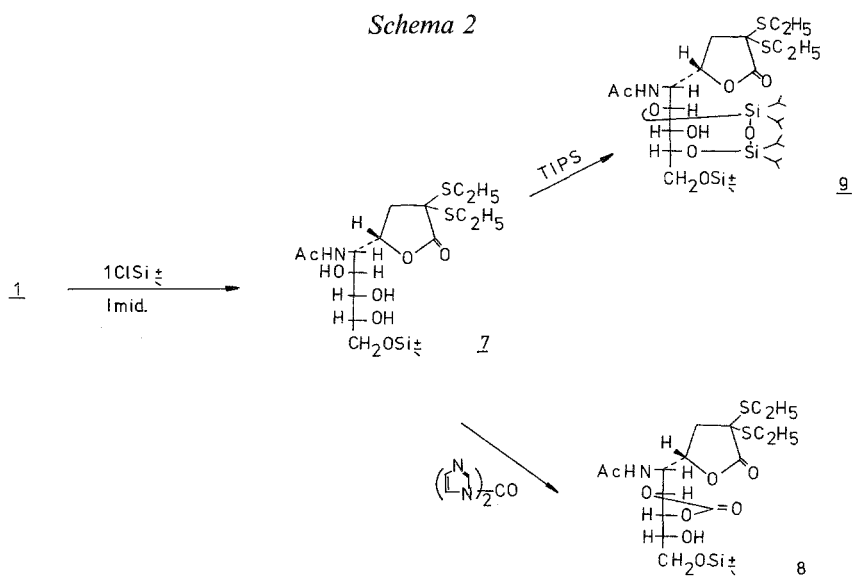
In den Schemata 1 und 2 sind die Resultate unserer Untersuchungen zusammengefaßt. Einige Details seien nachstehend noch näher kommentiert: Vom präparativen Standpunkt aus sehr nützlich erscheint die über das Peracetylderivat **2** laufende Darstellungsmöglichkeit des γ -Lactons **3**

Schema 1

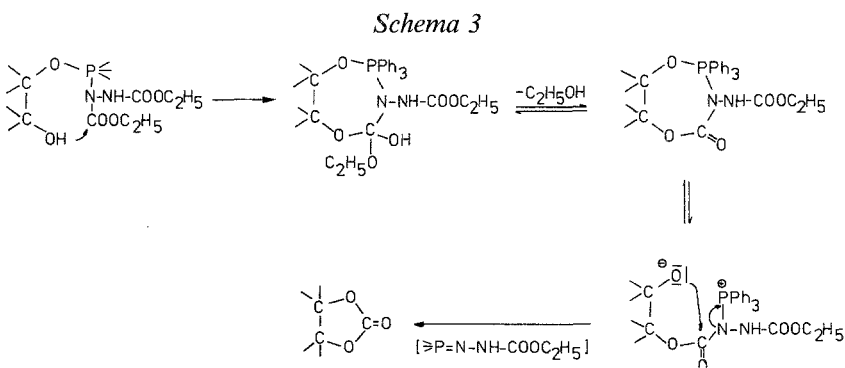


durch eine oxidative Entschwefelung⁴ von **2**. Eine schon früher beschriebene Darstellung⁵ des Enollactats von **3** aus *NANA* mit *DCC* in Pyridin, gefolgt von einer Acetylierung mit Acetanhydrid, konnte von uns nicht nachvollzogen werden. Bei der *Kuhn-Baschang*-Aufbaureaktion⁶ von *NANA* aus 2-*N*-Acetaminoglucose bzw. 2-Acetaminomannose und dem K-Salz von Oxalessigester entsteht u. a. ein zu **3** analoges Lacton, bei welchem sich zunächst am C-3 noch eine Estergruppe als Substituent befindet. Die hier aufgezeigte Möglichkeit der Überführbarkeit in das Enollacton sollte grundsätzlich auch auf die anderen, im Schema ange-

fürten Derivate übertragbar sein. Bemerkenswert erscheint die Möglichkeit der selektiven Silylierung mit *t*-Butyldimethylchlorosilan zu den Verbindungen **5** und **7**. Der Ort der Funktionalisierung konnte leicht anhand der 250-MHz-NMR-Spektren der Acetylierungsprodukte **5a** und **7a** ermittelt werden (vgl. exp. Teil). Interessant erscheint auch das



Verhalten von **1** bzw. **7** gegenüber dem bifunktionellen Schutzgruppenreagens Tetraisopropyldisiloxan-1,3-dichlorid (*TIPS*)⁷. Während das 9-*O-t*-Butyldimethylsilyl-derivat **7** in der eher erwarteten Weise übergreifend in den Positionen **8** und **6** unter Bildung von **9** geschützt wird, erfolgt die bifunktionelle Derivatisierung bei **1** direkt an den Nachbarpositionen **9** und **8** unter Bildung von **4**. Auch hier konnten die Orte der Funktionali-



sierung über eine einfache Analyse der 250-MHz-NMR-Spektren der entsprechenden Acetylierungsprodukte **4 a** und **9 a** (vgl. exp. Teil) leicht festgestellt werden. Als eher unerwartet ist das Ergebnis der Umsetzung von **5** mit Triphenylphosphan-Azodicarbonsäureester zu bezeichnen: Anstelle der sonst eintretenden Oxiranbildung^{2,8,9} kommt es hier zur ausschließlichen Bildung des cyclischen 6,7-Carbonats **6**. Dieser Reaktionstyp, für den sich der im Schema 3 formulierte Bildungsmechanismus vorschlagen läßt, wurde bisher nur selten beobachtet⁹. Diese Blockierung der Oxiranbildung wird dann verständlicher, wenn man von der nicht unbegründeten Annahme ausgeht, daß der Seitenkette von **1** bzw. **5** eine

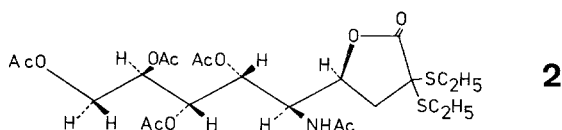
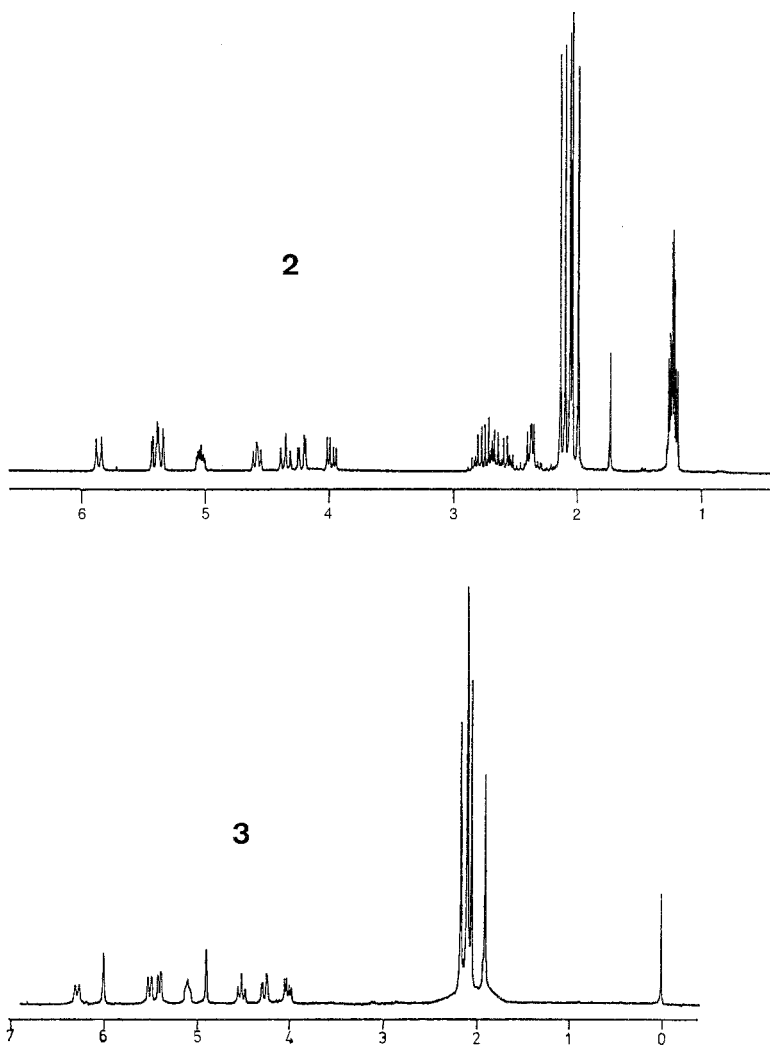


Abb. 1. Konformation von **2**

beträchtliche konformationelle Starre zukommt. Zumindest für das peracetylierte Derivat **2** konnte dies aus einer eingehenden NMR-Analyse, über die wir an anderer Stelle berichten, überzeugend nachgewiesen werden. Demnach präsentiert sich die Seitenkette in einer ausgeprägten Zick-Zack-Anordnung (Abb. 1). Trifft diese Annahme auch für **1** und **5** zu, dann müßte zur Verwirklichung der Oxiranbildung mittels *TPP-DEAD* zunächst unter beträchtlicher sterischer Hinderung eine Rotation um die C-6—C-7-Bindung erfolgen, um eine Position zu erreichen, von der aus dann in einer S_N1 -Reaktion der Epoxidring entstehen kann. Bei Annahme einer derartigen bevorzugten Konformation wird aber auch verständlich, warum auch aus dem 9-Monosilylderivat **7** beim Umsatz mit Bisimidazolylcarbonat keine Spur eines cyclischen 7,8-Carbonats gebildet wird, sondern nur das zu **6** analoge cyclische Carbonat **8** — allerdings in einer schlechteren Gesamtausbeute. Auch hier erfolgte die Zuordnung anhand des Acetylierungsproduktes **8 a**. Der eben beschriebenen geringen Flexibilität der Seitenkette entsprechen auch die bemerkenswert ausgeprägten (scharfen) Signalmuster der 250-MHz-NMR-Spektren aller hier erwähnten Derivate, für welche in Abb. 2 stellvertretend diejenigen von **2** und **3** wiedergegeben seien.

Dank

Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützte diese Arbeit im Rahmen der Projekte 5202 und 4009. Für die Überlassung von Meconium sind wir der I. Universitäts-Frauenklinik (Vorstand: Prof. Dr. E.

Abb. 2. $^1\text{H-NMR}$ von 2 und 3

Gitsch) und der II. Universitäts-Frauenklinik (Vorstand: Prof. Dr. *H. Janisch*) sowie der *Ignaz-Semmelweis-Frauenklinik* (Vorstand: Prim. Prof. Dr. *A. Rockenschaub*) zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem *Kofler*-Apparat (Thermometerablesung) bestimmt und sind unkorrigiert. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigplatten mit Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck verwendet. Die

Sichtbarmachung der Substanzen erfolgte unter der UV-Lampe (254 nm) und durch Besprühen mit 2% $\text{Ce}(\text{NO}_3)_4$ -Lösung in 2 N H_2SO_4 und anschließendes Verkohlen auf einer Heizplatte. Die Säulenchromatographie unter Normaldruck wurde mit Kieselgel (Korngröße 0,063–0,200 mm) durchgeführt. Käufliches Triphenylphosphan wurde einmal aus Ethanol umkristallisiert und bei 50 °C/0,1 Torr getrocknet. Azodicarbonsäure-diethylester wurde nach Lit.¹⁰ hergestellt. Die 250-MHz- ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem WM-250-Gerät der Fa. Bruker aufgenommen; als Lösungsmittel diente CDCl_3 . Die chemischen Verschiebungen werden in ppm, die Kopplungskonstanten (J) in Hertz angegeben. Die Massenspektren wurden auf einem Spektrometer Varian CH-7 aufgenommen, die IR-Spektren auf einem Spektrometer Perkin-Elmer 377.

N-Acetyl-*D*-neuraminsäure wurde nach leicht modifizierten Angaben nach Lit.¹¹ aus Meconium isoliert und aus Wasser-Methanol-Ethylether¹² umkristallisiert.

5-Acetamino-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure- γ -lacton-diethylmercaptal (*N*-Acetyl-neuraminsäure-diethylmercaptal) (**1**)

1 wurde nach Lit.³ dargestellt.

5-Acetamino-6,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure- γ -lacton-diethylmercaptal (**2**)

474,2 mg **1** wurden unter Kühlung mit 6 ml Pyridin abs. und 7,5 ml Acetanhydrid versetzt und über Nacht gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung auf 100 ml Eiswasser gegossen und 3 h gerührt. Die wäßrige Lösung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die Methylenchloridphase 2mal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, dann mit Wasser und 3mal mit 50 ml 7%iger HCl und schließlich 3mal mit Wasser ausgeschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vak. entfernt und das Produkt an der Ölpumpe bei 30 °C getrocknet. R_f (Essigester) = 0,72, Ausb. 603,1 mg (90%). ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1,23, 1,25 (2 t, 6 H, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$), 2,00, 2,05, 2,07, 2,11, 2,15 (5 s, 15 H, 5 COCH_3), 2,36, 2,43 [m, 2 H, H_a , H_b - C(3)], 2,50–2,89 (m, 4 H, 2 SCH_2CH_3), 4,00 [dd, 1 H, H_a - C(9)], 4,23 [dd, 1 H, H_b - C(9)], 4,36 [ddd, 1 H, H - C(5)], 4,59 [ddd, 1 H, H - C(4)], 5,06 [ddd, 1 H, H - C(8)], 5,38 [dd, 1 H, H - C(7)], 5,43 [dd, 1 H, H - C(6)], 5,88 (d, 1 H, NH). Es liegt ein ABX-System gebildet aus H_a , H_b - C(3) und H - C(4) vor. $J_{3a,3b}$ = -13,7 Hz, $J_{3a,4}$ = 9,0 Hz, $J_{3b,4}$ = 7,0 Hz, $J_{4,5}$ < 1 Hz, $J_{5,\text{NH}}$ = 10,1 Hz, $J_{5,6}$ = 9,7 Hz, $J_{6,7}$ = 2,1 Hz, $J_{7,8}$ = 8,7 Hz, $J_{8,9a}$ = 5,5 Hz, $J_{8,9b}$ = 3,0 Hz, $J_{9a,9b}$ = -12,5 Hz.

$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_{11}\text{S}_2$ (565,6). Ber. C 48,84 H 6,24 N 2,48.

Gef. C 48,94 H 6,27 N 2,42.

5-Acetamino-6,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure- γ -lacton (**3**)

151,8 mg **2** wurden in 3 ml 97% Aceton gelöst und bei 0° bis -5 °C wurde zu dieser Lösung eine Lösung von 429,9 mg *NBS*⁴ in 20 ml 97% Aceton zugetropft. Nach 10 min wurden 1,5 ml einer gesättigten Na_2SO_3 -Lösung zugegeben; dabei trat eine Verfärbung von gelb auf weiß auf und ein weißer Feststoff fiel aus. Es wurde vom Niederschlag abfiltriert und mit 30 ml 97% Aceton nachgewaschen. Beim anschließenden Einengen im Vak. fiel erneut ein weißer Feststoff aus, der wiederum abfiltriert wurde. Beim darauffolgenden Einengen im Vak. wurde durch mehrmalige Zugabe von Essigester immer mehr eine Essigesterlösung erreicht.

Diese Lösung (ca. 3 ml) wurde auf 30 mg Kieselgel chromatographiert. Zur vollständigen Elution des Produktes erwies sich die Verwendung von mit H₂O gesättigtem Essigester als Elutionsmittel als besonders vorteilhaft. *R_f* (Essigester/Methylenchlorid = 9/1) = 0,17, Ausb. 71 mg (58%). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1,90, 2,04, 2 × 2,09, 2,17 (4 s, 15 H, 5 COCH₃), 4,03 [dd, 1 H, H_a-C(9)], 4,27 [dd, 1 H, H_b-C(9)], 4,50 [ddd, 1 H, H-C(5)], 4,90 [dd, 1 H, H-C(4)], 5,13 [ddd, 1 H, H-C(8)], 5,43 [dd, 1 H, H-C(7)], 5,56 [dd, 1 H, H-C(6)], 6,02 [d, 1 H, H-C(3)], 7,04 (d, 1 H, NH), *J*_{3,4} = 1,25 Hz, *J*_{4,5} < 1 Hz, *J*_{5,NH} = 8,1 Hz, *J*_{5,6} = 8,1 Hz, *J*_{6,7} = 1,25 Hz, *J*_{7,8} = 6,9 Hz, *J*_{8,9a} = 5,0 Hz, *J*_{8,9b} = 1,9 Hz, *J*_{9a,9b} = -10,6 Hz. FAB-MS (Xe, Butantriol): *m/e* = 460 (100%, *MH*⁺), 418,1 (32,3%, *MH*⁺-42), 400,1 (43,5%, *MH*⁺-60), 376,1 (13,2%, *MH*⁺-84), 358,1 (20,8%, *MH*⁺-102).

C₁₉H₂₅NO₁₂ (459,0). Ber. C 49,67 H 5,48 N 3,04.
Gef. C 49,52 H 5,62 N 2,97.

5-Acetamino-8,9-O-(tetraisopropylidisiloxan-1,3-diyl)-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure-γ-lacton-diethylmercaptopal (4)

128 mg (0,32 mmol) **1** wurden in 2 ml DMF abs. gelöst und 87,2 mg Imidazol zugegeben. Anschließend wurden unter Argon 112 μl (0,35 mmol) 1,3-Dichloro-1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxan (TIPSiCl₂)⁷ zugefügt und 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. DMF wurde an der Ölpumpe entfernt und der Rückstand in gesättigter NaCl-Lösung und Ether aufgenommen und 3mal mit je 25 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und der Ether im Vak. entfernt. Dann wurde über eine Kieselgelsäule mit 30 g Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigester/Petrolether = 3/1), *R_f* Produkt = 0,31, Ausb. 108 mg (52%).

5-Acetamino-6,7-di-O-ecetyl-8,9-O-(tetraisopropylidisiloxan-1,3-diyl)-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure-γ-lacton-diethylmercaptopal (4a)

42 mg **4** wurden in 0,5 ml Pyridin abs. gelöst, 0,5 ml Acetanhydrid und 1 Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und über Nacht stengelassen. An der Ölpumpe wurde Pyridin und Acetanhydrid entfernt und der Rückstand über 6 g Kieselgel chromatographiert (Essigester/Petrolether = 3/1), Ausb. 40 mg (85%). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 [m, 28 H, 4 × CH(CH₃)₂], 1,25 (2 t, 6 H, 2 SCH₂CH₃), 2,02, 2,13, 2,18 (3 s, 9 H, 3 × COCH₃), 2,37 [m, 2 H, H_a, H_b-C(3)], 2,72 (m, 4 H, 2 × SCH₂CH₃), 3,68 [dd, 1 H, H_a-C(9)], 3,81 [dd, 1 H, H_b-C(9)], 4,10 [ddd, 1 H, H-C(8)], 4,42 [ddd, 1 H, H-C(5)], 4,71 [ddd, 1 H, H-C(4)], 4,98 [dd, 1 H, H-C(7)], 5,42 [dd, 1 H, H-C(6)], 6,05 (d, 1 H, NH), *J*_{4,5} < 1 Hz, *J*_{5,NH} = 10,5 Hz, *J*_{5,6} = 6,6 Hz, *J*_{6,7} = 2,2 Hz, *J*_{7,8} = 8,8 Hz, *J*_{8,9a} = 7,15 Hz, *J*_{8,9b} = 1,65 Hz, *J*_{9a,9b} = 12,3 Hz.

C₃₁H₅₇N₂O₁₀S₂Si₂ (724,1). Ber. C 51,42 H 7,93 N 1,93.
Gef. C 51,24 H 7,87 N 1,89.

5-Acetamino-8,9-di-O-tert-butyl-dimethylsilyl-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure-γ-lacton-diethylmercaptopal (5)

314 mg **1** wurden in 3 ml DMF abs. gelöst und 239,7 mg Imidazol und 261,7 mg *tert.*-Butyldimethylchlorsilan (TBDMSCl) unter Kühlung zugegeben. Es wurde 12 h bei 0 °C und 24 h bei Raumtemp. stengelassen, sodann das Lösungsmittel

an der Ölpumpe entfernt und der Rückstand in gesättigter NaCl-Lösung und Ether aufgenommen. Die wäßrige Phase wurde 5mal mit je 25 ml Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend der Ether im Vak. entfernt. Der Rückstand wurde über 30 g Kieselgel chromatographiert (Elutionsmittel: Petrolether/Essigester = 5/1), R_f (Petrolether/Essigester = 3/1) = 0,36, Ausb. 375,2 mg (76%).

5-Acetamino-6,7-di-O-acetyl-8,9-di-O-tert.butylidimethylsilyl-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure- γ -lacton-diethylmercaptal (5a)

100 mg **5** wurden in 1 ml Pyridin abs. gelöst und 1 ml Acetanhydrid zugegeben. Nach 12 h wurde an der Ölpumpe das Acetylierungsgemisch entfernt und der Rückstand über 10 g Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Petrolether/Essigester = 5/1), R_f analog **5**, Ausb. 113 mg (100%). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0,06, 0,09 (4 s, 12 H, 4 \times CH_3 -Silyl), 0,87, 0,90 (2 s, 18 H, 2 \times *tert.*-butyl-Silyl), 1,22, 1,23 (2 t, 6 H, 2 \times SCH_2CH_3), 1,97, 2,09, 2,10 (3 s, 9 H, 3 \times COCH_3), 2,33, 2,46 [m, 2 H, H_a , H_b -C(3)], 2,56–2,94 (m, 4 H, 2 \times SCH_2CH_3), 3,56 [dd, 1 H, H_a -C(9)], 3,69 [dd, 1 H, H_b -C(9)], 3,94 [ddd, 1 H, H-C(8)], 4,46 [ddd, 1 H, H-C(5)], 4,71 [ddd, 1 H, H-C(4)], 5,17 [dd, 1 H, H-C(7)], 5,33 [dd, 1 H, H-C(6)], 5,90 (d, 1 H, NH), $J_{3a,3b}$ = -14,0 Hz, $J_{3a,4}$ = 6,3 Hz, $J_{3b,4}$ = 9,7 Hz, $J_{4,5}$ < 1 Hz, $J_{5,\text{NH}}$ = 10,0 Hz, $J_{5,6}$ = 7,2 Hz, $J_{6,7}$ = 2,8 Hz, $J_{7,8}$ = 5,2 Hz, $J_{8,9a}$ = 5,0 Hz, $J_{8,9b}$ = 6,6 Hz, $J_{9a,9b}$ = -10,7 Hz.

$\text{C}_{31}\text{H}_{59}\text{NO}_9\text{S}_2\text{Si}_2$ (710,1). Ber. C 52,43 H 8,37 N 1,97.
Gef. C 52,44 H 8,39 N 1,89.

5-Acetamino-6,7-carbonato-8,9-di-O-tert.butylidimethylsilyl-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure- γ -lacton-diethylmercaptal (6)

100 mg **5** wurden in 4 ml Toluol abs. gelöst. 47,2 mg *TPP* und 31,3 mg *DEAD* wurden in je 1 ml Toluol abs. gelöst. Zu allen Lösungen wurde Molekularsieb (4 Å) beigefügt und die Operation unter Argon durchgeführt. Nach 30 min wurde die *DEAD*-Lösung zu der *TPP*-Lösung zugegeben und diese vereinigten Lösungen zur Lösung von **5** zugespritzt. Es wurde 16 h bei 100 °C gerührt und anschließend die Reaktionsmischung direkt auf 40 g Kieselgel chromatographiert (Elutionsmittel: Petrolether/Essigester = 3/1), R_f = 0,48, Ausb. 66 mg (68%). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0,11 (4 s, 12 H, 4 \times CH_3 -Silyl), 0,91, 0,94 (2 s, 18 H, 2 \times *tert.*-butyl-Silyl), 1,28 (2 t, 6 H, 2 \times SCH_2CH_3), 2,06 (s, 3 H, COCH_3), 2,46 [m, 2 H, H_a , H_b -C(3)], 2,55–2,92 (m, 4 H, 2 \times SCH_2CH_3), 3,57 [dd, 1 H, H_a -C(9)], 3,67 [dd, 1 H, H_b -C(9)], 3,90 [ddd, 1 H, H-C(8)], 4,35 [ddd, 1 H, H-C(5)], 4,63 [dd, 1 H, H-C(7)], 4,82 [dd, 1 H, H-C(6)], 5,06 [ddd, 1 H, H-C(4)], 6,0 (d, 1 H, NH), $J_{3a,4}$ = $J_{3b,4}$ = 8 Hz, $J_{4,5}$ < 1 Hz, $J_{5,\text{NH}}$ = 9,6 Hz, $J_{5,6}$ = 9,6 Hz, $J_{6,7}$ = 3,2 Hz, $J_{7,8}$ = 1,6 Hz, $J_{8,9a}$ = 6,7 Hz, $J_{8,9b}$ = 3,5 Hz, $J_{9a,9b}$ = 11,8 Hz. IR (CH_2Cl_2): Carbonylbanden bei 1780 cm^{-1} und 1815 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{53}\text{NO}_8\text{S}_2\text{Si}_2$ (652,0). Ber. C 51,58 H 8,19 N 2,15.
Gef. C 51,67 H 8,14 N 2,30.

5-Acetamino-9-O-tert.butylidimethylsilyl-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure- γ -lacton-diethylmercaptal (7)

294,1 mg **1** wurden in 3 ml *DMF* gelöst und unter Kühlung 110,2 mg Imidazol und 122,6 mg *tert.*-Butylidimethylchlorosilan (*TBDMSCl*) zugegeben. Es wurde 12 h bei 0 °C und 6 h bei Raumtemp. stehengelassen, *DMF* an der Ölpumpe entfernt und der Rückstand in gesättigter NaCl-Lösung und Ether aufgenommen.

Die wäßrige Phase wurde 5mal mit je 25 ml Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend der Ether im Vak. entfernt. Der Rückstand wurde über 10 g Kieselgel gereinigt (Essigester/ CH_2Cl_2 1/1) $R_f = 0,57$, Ausb. 335,8 mg (89%).

5-Acetamino-6,7,8-tri-O-acetyl-9-O-tert.butyl-dimethylsilyl-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure- γ -lacton-diethylmercaptal (7a)

81,6 mg **7** wurden in 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid gelöst. Aufarbeitung analog **5a**. Chromatographie (Essigester/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/7$), $R_f = 0,4$, Ausb. 83,6 mg (82%). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,02$ (s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$ -Silyl), 0,87 (s, 9 H, *tert.* Butyl-Silyl), 1,23, 1,24 (t, 6 H, $2 \times \text{SCH}_2\text{CH}_3$), 1,99, 2,04, 2,09, 2,14 (4 s, 12 H, $4 \times \text{COCH}_3$), 2,35, 2,43 [m, 2 H, H_a , H_b -C(3)], 2,52–2,90 (m, 4 H, $2 \times \text{SCH}_2\text{CH}_3$), 3,57 [dd, 1 H, H_a -C(9)], 3,69 [dd, 1 H, H-C(9)], 4,36 [ddd, 1 H, H-C(5)], 4,61 [ddd, 1 H, H-C(4)], 4,96 [ddd, 1 H, H-C(8)], 5,38 [dd, 1 H, H-C(7)], 5,41 [dd, 1 H, H-C(6)], 5,72 (d, 1 H, NH), $J_{3a,3b} = -14,0$ Hz, $J_{3a,4} = 9,3$ Hz, $J_{3b,4} = 6,7$ Hz, $J_{4,5} < 1$ Hz, $J_{5,\text{NH}} = 10,0$ Hz, $J_{5,6} = 9,5$ Hz, $J_{7,8} = 9$ Hz, $J_{8,9a} = 5,5$ Hz, $J_{8,9b} = 4$ Hz, $J_{9a,9b} = -11,3$ Hz.

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_{10}\text{Si}_2$ (637,9). Ber. C 50,84 H 7,42 N 2,19.
Gef. C 51,14 H 7,51 N 2,13.

5-Acetamino-6,7-carbonato-9-O-tert.butyl-dimethylsilyl-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure- γ -lacton-diethylmercaptal (8)

283 mg **7** wurden in 20 ml Benzol abs. gelöst und in einen Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter transferiert. Dann wurde bei 90 °C eine Lösung von 404 mg 1,1'-Carbonyldiimidazol in 20 ml Benzol abs. langsam zugetropft und 4 Tage bei 90 °C gerührt. Anschließend wurde 3mal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt und die wäßrige Phase 3mal mit Benzol rückextrahiert. Die vereinigten Benzolphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Benzol im Vak. entfernt. Der Rückstand wurde über 40 g Kieselgel chromatographiert (Essigester/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/5$), R_f (Essigester/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/3$) = 0,51, Ausb. 80 mg (27%). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,13$ (s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$ -Silyl), 0,91 (s, 9 H, *tert.* butyl-Silyl), 1,27 (2 t, 6 H, SCH_2CH_3), 2,06 (s, 3 H, COCH_3), 2,48 [m, 2 H, H_a , H_b -C(3)], 2,58–2,91 (m, 4 H, $2 \times \text{SCH}_2\text{CH}_3$), 3,0 (d, 1 H, OH), 3,70 [dd, 1 H, H_a -C(9)], 3,72 [m, 1 H, H-C(8)], 3,84 [dd, 1 H, H-C(9)], 4,36 [dd, 1 H, H-C(7)], 4,39 [ddd, 1 H, H-C(5)], 4,80 [dd, 1 H, H-C(6)], 5,07 [ddd, 1 H, H-C(4)], 6,48 (d, 1 H, NH), $J_{3a,4} = 7,3$ Hz, $J_{3b,4} = 8,2$ Hz, $J_{4,5} < 1$ Hz, $J_{5,\text{NH}} = J_{5,6} = 10$ Hz, $J_{6,7} = J_{7,8} = 3,6$ Hz, $J_{8,9a} = 5,5$ Hz, $J_{8,9b} = 2,7$ Hz, $J_{9a,9b} = -12,7$ Hz, $J_{\text{OH},8} = 3,6$ Hz.

5-Acetamino-8-O-acetyl-6,7-carbonato-9-O-tert.butyl-dimethylsilyl-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure- γ -lacton-diethylmercaptal (8a)

80 mg **8** wurden analog **5a** acetyliert. Ausb. 55,5 mg (65%). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,13$, 0,17 (2 s, 6 H, $2 \times -\text{CH}_3$ -Silyl), 0,93 (s, 9 H, *tert.* butyl-Silyl), 1,25, 1,27 (2 t, 6 H, $2 \times \text{SCH}_2\text{CH}_3$), 2,10, 2,12 (2 s, 6 H, $2 \times \text{COCH}_3$), 2,44, 2,49 [m, 2 H, H_a , H_b -C(3)], 2,56–2,94 (m, 4 H, $2 \times \text{SCH}_2\text{CH}_3$), 3,79 [dd, 1 H, H_a -C(9)], 3,99 [dd, 1 H, H_{9b} -C(9)], 4,35 [ddd, 1 H, H-C(5)], 4,64 [dd, 1 H, H-C(7)], 4,95 [dd, 1 H, H-C(6)], 5,00, 5,01 [m, 2 H, H-C(8), H-C(4)], 6,07 (d, 1 H, NH), $J_{4,5} < 1$ Hz, $J_{5,\text{NH}} = 9,8$ Hz,

$J_{5,6} = 10,2$ Hz, $J_{6,7} = 4,2$ Hz, $J_{7,8} = 2,4$ Hz, $J_{8,9a} = 3,0$ Hz, $J_{8,9b} = 5,3$ Hz, $J_{9a,9b} = -11,9$ Hz.

$C_{24}H_{41}NO_9Si_2$ (579,8). Ber. C 49,72 H 7,12 N 2,41.

Gef. C 49,98 H 7,22 N 2,33.

5-Acetamino-9-O-tert.butyl-dimethylsilyl-6,8-O-(tetraisopropylidisiloxan-1,3-diyl)-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure- γ -lacton-diethylmercaptal (9)

203,9 mg **7** wurden in 6 ml *DMF* abs. gelöst und 120 mg Imidazol zugegeben. Unter Argon wurden 154 μ l *TIPSiCl*₂ zugefügt und 4 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde *DMF* an der Ölpumpe entfernt, der Rückstand in gesättigter NaCl-Lösung und Ether aufgenommen und die wäßrige Phase 3mal mit je 30 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, der Ether im Vak. entfernt und der Rückstand auf 30 g Kieselgel chromatographiert (Petrolether/Essigester = 5/1), $R_f = 0,3$, Ausb. 150 mg (50%).

5-Acetamino-7-O-acetyl-9-O-tert.butyl-dimethylsilyl-6,8-O-(tetraisopropylsiloxan-1,3-diyl)-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galakto-2-keto-nononsäure- γ -lacton-diethylmercaptal (9 a)

Acetylierung erfolgte analog **4 a**. Chromatographie mit Petrolether/Essigester = 5/1, Ausb. 20 mg (54%). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,01$ (s, 6H, 2 \times CH₃-Silyl), 0,85 (s, 9H, *tert.*butyl-Silyl), 1,05 [m, 28H, 4 \times CH(CH₃)₂], 1,22 (2t, 6H, 2 \times SCH₂CH₃), 1,96, 2,02 (2s, 6H, 2 \times COCH₃), 2,14 [m, 1H, H_a-C(3)], 2,40 [m, 1H, H_b-C(3)], 2,46–2,95 (m, 4H, 2 \times SCH₂CH₃), 3,51 [dd, 1H, H_a-C(9)], 3,62 [dd, 1H, H_b-C(9)], 3,88 [dd, 1H, H-C(8)], 4,20 [ddd, 1H, H-C(5)], 4,34 [dd, 1H, H-C(6)], 4,94 [dd, 1H, H-C(7)], 5,07 [ddd, 1H, H-C(4)], 5,44 (d, 1H, NH), $J_{3a,4} = 8,1$ Hz, $J_{3b,4} = 6,5$ Hz, $J_{4,5} < 1$ Hz, $J_{5,NH} = J_{5,6} = 10,1$ Hz, $J_{6,7} < 1$ Hz, $J_{7,8} = 9,6$ Hz, $J_{8,9a} = 5,0$ Hz, $J_{8,9b} = 3,2$ Hz, $J_{9a,9b} = 10,6$ Hz.

$C_{35}H_{69}NO_9S_2Si_3$ (796,3). Ber. C 52,79 H 8,73 N 1,76.

Gef. C 52,54 H 8,64 N 1,71.

Literatur

- ¹ Brandstetter H. H., Zbiral E., Monatsh. Chem. **114**, 1247 (1983).
- ² Brandstetter H. H., Zbiral E., Liebigs Ann. Chem. **1983**, 2055.
- ³ Kuhn R., Brossmer R., Liebigs Ann. Chem. **624**, 137 (1959).
- ⁴ Corey E. J., Erickson B. W., J. Org. Chem. **36**, 3553 (1971).
- ⁵ Derevitskaya V. A., Kalinevich V. M., Kochetkov N. K., Dokl. Akad. Nauk SSR **169**, 1087 (1966).
- ⁶ Kuhn R., Baschang G., Liebigs Ann. Chem. **659**, 156 (1962).
- ⁷ Markiewicz W. T., J. Chem. Research (S) **1979**, 24.
- ⁸ a) Brandstetter H. H., Zbiral E., Helv. Chim. Acta **63**, 327 (1980); b) Loibner H., Zbiral E., Helv. Chim. Acta **60**, 417 (1977); c) Mitsunobu O., Synthesis **1981**, 1.
- ⁹ Mark E., Zbiral E., Brandstetter H. H., Monatsh. Chem. **111**, 289 (1980).
- ¹⁰ Kauer J. C., Org. Synth. Coll. **4**, 411 (1963).
- ¹¹ Zilliken F., O'Brien P. J., Biochem. Preparat. **7**, 1 (1960).
- ¹² Martensson E., Raal A., Svennerholm L., Biochim. Biophys. Acta (Amsterdam) **30**, 124 (1958).