

## Note

---

### Synthese von selektiv blockierten Bausteinen der 4-Azido-4,6-dideoxy-D-galactose

HANS PAULSEN UND JENS PETER LORENTZEN

*Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg, Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13 (Bundesrepublik Deutschland)*

(Eingegangen am 7. November 1984; angenommen am 24. Januar 1985)

4-Amino-4,6-dideoxy-D-galactose (4-Amino-4-desoxy-D-fucose) wurde erstmals als Thymidinnucleotid in Verlustmutanten von *E. coli* K-12(Y-10)-Stämmen aufgefunden<sup>1,2</sup>. Da sie bei der Biosynthese des Lipopolysaccharides nicht eingebaut werden kann, liegt sie stark angereichert vor. Allerdings ist die genaue chemische Konstitution der Kohlenhydrat-Komponente der Wildformen dieses Types mit letzter Sicherheit noch nicht geklärt<sup>3</sup>. Die 4-Amino-4,6-dideoxy-D-galactose ist dagegen in den O-antigenen Ketten von *E. coli* O-10-Stämmen einwandfrei nachgewiesen worden<sup>4</sup>.

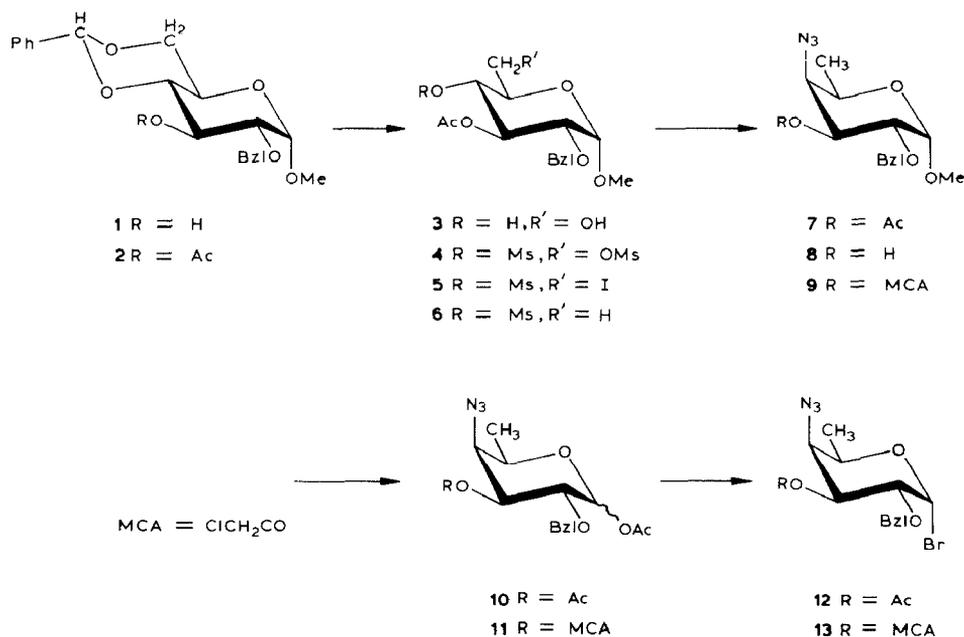
In jüngster Zeit konnte gezeigt werden, daß 4-Amino-4,6-dideoxy-D-galactose ein Bestandteil des Enterobakteriellen Common-Antigens (ECA) ist. Dieses enthält die folgende "repeating unit"<sup>5</sup>:



die nach neuesten Erkenntnissen in cyclischer Form vorliegt<sup>6</sup>. Vermutlich ist die 4-Amino-4,6-dideoxy-D-galactose in Bakterienpolysacchariden noch erheblich häufiger verbreitet und ist dem Nachweis bisher entgangen. Sie ist unter den üblichen sauren Hydrolysebedingungen instabil und zersetzt sich unter Bildung von Pyrrolidin-Abbauprodukten<sup>7</sup>. Es ist somit von großem Interesse, Bausteine für eine Oligosaccharid-Synthese zur Verfügung zu haben, um "repeating units" von ECA und anderen Lipopolysacchariden, die 4-Amino-4,6-dideoxy-D-galactose enthalten, zu synthetisieren. Als Glycosyldonator oder -akzeptor sollten selektiv blockierte Derivate der 4-Azido-4,6-dideoxy-D-galactose hierfür besonders geeignet sein.

Die in der erstmals von Stevens *et al.*<sup>8</sup> durchgeführten chemischen Synthese von 4-Amino-4,6-dideoxy-D-galactose auftretenden Zwischenstufen sind für die Verwendung zur Oligosaccharid-Synthese wenig geeignet. Für die weitere Strategie

wäre es nützlich, OH-3 temporär und OH-2 permanent mit Schutzgruppen zu versehen. Am wichtigsten ist jedoch, daß die selektiv blockierten Derivate eine Umwandlung in einen Glycosyldonator erlauben. Die bei der Acetylyse von 4-Acetamido-4,6-didesoxy-D-galactose-Verbindungen beobachtbaren Abbaureaktionen zu Pyrrolidin-Derivaten<sup>7</sup> lassen sich beim Einsatz von 4-Azido-4,6-dideoxy-D-galactose-Verbindungen vermeiden. Eine Funktionalisierung am anomeren Zentrum zum Glycosyldonator ist somit hier gut möglich und bei geeignetem Blockierungsmuster kann die Verbindung auch als geeigneter Glycosylakzeptor fungieren.



Ausgangspunkt für die Synthese ist das gut zugängliche Methyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -D-glucopyranosid<sup>9</sup>, das sich an der stärker aciden OH-2 mit guter Selektivität und Ausbeute zu **1** benzylieren läßt<sup>10</sup>. Für größere Ansätze sind die von Garegg *et al.*<sup>11</sup> angegebenen Bedingungen der Phasentransferkatalyse von Vorteil, wobei **1** in 54% gewonnen werden kann. Die Acetylierung von **1** führt zum Monoacetat **2**, das durch saure Hydrolyse mittels Trifluoressigsäure in das Diol **3** (89%) überführt wird. Das Diol **3** läßt sich unter den üblichen Bedingungen in das Dimesylat **4** umwandeln. Mit Hilfe von Natriumiodid in Butanon gelingt eine selektive Substitution der primären Sulfonestergruppierung zum am C-6 iodierten Produkt **5**. Die Überführung von **5** in die 6-Desoxyverbindung **6** mit Hilfe der Nickelborid-Methode<sup>12</sup> ergibt auch unter sorgfältiger Beachtung der pH-Bedingungen nicht mehr als 50% Ausbeute. Eine Reduktion von **5** zu **6** mit Zinkpulver unter sauren Bedingungen führt dagegen in nahezu quantitativer Ausbeute zum gewünschten 6-Desoxy-Produkt **6**.

Die Einführung der Azidgruppe in **6** unter Inversion gelingt mit Natriumazid in *N,N*-Dimethylformamid unter Bildung von **7** in 76%. Die vicinale OAc-3 stört bei der Reaktion nicht. Ein Anteil einer Oxiranverbindung ist nicht nachweisbar; es treten nur Spuren von **8** auf, die durch basische Abspaltung der OAc-3 entstehen. Das <sup>1</sup>H-N.m.r.-Spektrum zeigt die *galacto*-Konfiguration in **7** an. Für **6** werden für H-3 bei  $\delta$  5.47 mit  $J_{3,4}$  9.4 Hz und H-4 bei  $\delta$  4.31 mit  $J_{4,5}$  9.6 Hz große Kopplungen gefunden. Bei **7** zeigen H-3 bei  $\delta$  5.35 mit  $J_{3,4}$  3.7 Hz und H-4 bei  $\delta$  3.91 mit  $J_{4,5}$  1.5 Hz kleine Kopplungen. Die Entacetylierung von **7** führt zur kristallinen Verbindung **8**, die als Glycosylakzeptor für Trisaccharid-Synthesen von Typ des ECA mit geeigneten Glycosyldonatoren<sup>13</sup> einsetzbar ist. Um einen Glycosyldonator zu gewinnen, der gleichfalls am OH-3 selektiv entblockierbar ist, wird **8** in das Monochloracetat **9** überführt. Die Monochloracetyl-Gruppe ist neben anderen Acetylgruppen selektiv abspaltbar<sup>14,15</sup>.

Eine Acetolyse der Verbindungen **7** und **9** ist mittels Trifluoressigsäure leicht möglich, da durch die 6-Desoxyfunktion die Spaltbarkeit am anomeren Zentrum erleichtert wird. Man erhält in guten Ausbeuten die 1-Acetate **10** und **11**, die als Anomerengemisch von  $\alpha$ : $\beta$ -Form im Verhältnis 4.3:1 bzw. 4.8:1 anfallen. Das Gemisch kann direkt zur Halogenierung mit Titanatetradibromid eingesetzt werden, wobei in nahezu quantitativer Ausbeute die Glycosylbromide **12** und **13** erhalten werden. Damit stehen zwei gut zugängliche, selektiv deblockierbare Glycosyldonatoren zur Verfügung, die in Glycoside der 4-Amino-4,6-dideoxy-D-galactose überführt werden können.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

*Allgemeine Methoden.* — Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel-Fertigfolien (Merck, GF<sub>254</sub>) verfolgt. Detektion: Ethanol-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10:1 (v/v) und anschließende Wärmebehandlung. Säulenchromatographische Trennungen: Kieselgel 60 (70–230 mesh) bei Normaldruck, Kieselgel 60 (230–400 mesh) bei Mitteldruck. Schmelzpunkte: Mettler Schmelzpunktbestimmungsgerät FP 61, unkorrigiert. Optische Drehungen: Perkin-Elmer Polarimeter 241 oder 243 in 10-cm Küvetten bei 589 nm. <sup>1</sup>H-N.m.r.-Spektren: Bruker WH 270 oder WM 400. Innerer Standard Tetramethylsilan. Die Kopplungskonstanten wurden erster Ordnung ausgewertet. Sämtliche Lösungsmittel, die verwendet wurden, waren absolut wasserfrei und wurden über Molekularsieb aufbewahrt.

*Methyl-3-O-acetyl-2-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -D-glucoopyranosid (2).* — Eine Lösung der Verbindung **1** (Zit. 10,11; 6.54 g, 17.56 mmol) in wasserfreiem Pyridin (40 mL) wird bei 0° mit Acetanhydrid (11 mL) versetzt. Nach 5 h bei Raumtemp. (D.c.: Toluol-Ethylacetat 3:1, v/v) ist die Reaktion beendet. Es wird im Hochvakuum eingengt und der Rückstand mehrfach mit Toluol codestilliert. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan (500 mL) aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt; Ausb. 6,84 g (94%), Schmp. 133–134°,  $[\alpha]_D^{20} + 30.2^\circ$  (c 1.1, Chloroform); <sup>1</sup>H-N.m.r. (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.46–7.14

(m, 10 H, 2 Ph), 5.56 (dd, 1 H, H-3), 5.44 (s, 1 H, CHPh), 4.67 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 4.64 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.28 (dd, 1 H,  $J_{5,6a}$  4.8,  $J_{6a,6b}$  -10.2 Hz, H-6a), 3.89 (ddd, 1 H,  $J_{4,5}$  9.9,  $J_{5,6b}$  10.1 Hz, H-5), 3.70 (dd, 1 H, H-6b), 3.57 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2), 3.53 (dd, 1 H,  $J_{3,4}$  9.5 Hz, H-4), 3.38 (s, 3 H, OMe), 2.01 (s, 3 H, OAc).

*Anal.* Ber. für C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub> (414.5): C, 66.65; H, 6.23. Gef.: C, 66.48; H, 6.43.

*Methyl-3-O-acetyl-2-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (3).* — Eine Suspension der Verbindung **2** (6.55 g, 15.80 mmol) in einem Gemisch aus Methanol (330 mL), Wasser (80 mL) und Trifluoressigsäure (8 mL) wird 3 h bei 70° gerührt, bis vollständige Umsetzung zu beobachten ist (D.c.: Toluol–Ethylacetat 1:1, v/v). Es wird *in vacuo* eingeengt und mehrfach mit Toluol codestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (300 g Kieselgel, Toluol–Ethanol 12:1, v/v) gereinigt; Ausb. 4.57 g (89%), Sirup,  $[\alpha]_D^{20} +81.5^\circ$  (*c* 0.8, Chloroform); <sup>1</sup>H-N.m.r. (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37–7.23 (m, 5 H, Ph), 5.25 (dd, 1 H,  $J_{3,4}$  9.3 Hz, H-3), 4.68 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 4.58 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.78 (m, 2 H, H-6a,6b), 3.60 (m, 2 H, H-4,5), 3.48 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  9.8 Hz, H-2), 3.33 (s, 3 H, OMe), 2.02 (s, 3 H, OAc).

*Anal.* Ber. für C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> (326.3): C, 58.91; H, 6.79. Gef.: C, 58.76; H, 6.65.

*Methyl-3-O-acetyl-2-O-benzyl-4,6-di-O-mesyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (4).* — Eine Lösung des Diols **3** (4.43 g, 13.58 mmol) in absolutem Pyridin (40 mL) wird bei 0° mit Methansulfonylchlorid (6.5 g, 56.74 mmol) versetzt. Nach 6 h bei Raumtemp. ist die Reaktion beendet (D.c.: Toluol–Ethanol 4:1, v/v). Es wird mit Methanol (10 mL) versetzt, nach 1 h im Hochvakuum eingeengt und mehrfach mit Toluol codestilliert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (100 g) mit Ethanol als Laufmittel filtriert. Das Produkt kristallisiert aus Ethanol-Toluol; Ausb. 5.52 g (84%), Schmp. 118–119°,  $[\alpha]_D^{20} +59.4^\circ$  (*c* 1.6, Chloroform); <sup>1</sup>H-N.m.r. (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.41–7.27 (m, 5 H, Ph), 5.52 (dd, 1 H, H-3), 4.68 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 4.65 (dd, 1 H,  $J_{3,4}$  9.4 Hz, H-4), 4.64 (d, 1 H,  $J$  -12.2 Hz, CHPh), 4.61 (d, 1 H, CHPh), 4.46 (dd, 1 H,  $J_{5,6a}$  2.2,  $J_{6a,6b}$  -11.1 Hz, H-6a), 4.37 (dd, 1 H,  $J_{5,6b}$  4.1 Hz, H-6b), 4.03 (ddd, 1 H,  $J_{4,5}$  10.0 Hz, H-5), 3.55 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  9.8 Hz, H-2), 3.39 (s, 3 H, OMe), 3.07 (s, 3 H, OMs), 3.05 (s, 3 H, OMs), 2.07 (s, 3 H, OAc).

*Anal.* Ber. für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>11</sub>S<sub>2</sub> (482.5): C, 44.81; H, 5.43; S, 13.29. Gef.: C, 44.85; H, 5.61; S, 13.04.

*Methyl-3-O-acetyl-2-O-benzyl-6-desoxy-6-iodo-4-O-mesyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (5).* — Eine Lösung des Dimesylats **4** (5.47 g, 11.34 mmol) in Butanon (30 mL) wird mit wasserfreiem NaI (9.5 g) versetzt und 6 h bei 90° gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (D.c.: Toluol–Ethylacetat 2:1, v/v) wird abfiltriert, der unlösliche Rückstand mehrfach mit Aceton gewaschen und das Filtrat *in vacuo* eingeengt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan (500 mL) aufgenommen, mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (10%ig) und Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (200 g) mit Toluol–Ethylacetat 5:1, v/v, erfolgt eine Reinigung; Ausb. 5.29 g (91%), Schmp. 116–117°,  $[\alpha]_D^{20} +71.3^\circ$  (*c* 1.3, Chloroform); <sup>1</sup>H-N.m.r. (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.41–7.24 (m, 5 H, Ph), 5.51 (dd, 1 H, H-3), 4.67 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 4.65 (d, 1 H,  $J$  -12.2 Hz,

CHPh), 4.61 (d, 1 H, CHPh), 4.42 (dd, 1 H,  $J_{3,4}$  9.1 Hz, H-4), 3.75 (ddd, 1 H,  $J_{4,5}$  9.5,  $J_{5,6a}$  2.6,  $J_{5,6b}$  8.1 Hz, H-5), 3.57 (dd, 1 H,  $J_{6a,6b}$  -11.1 Hz, H-6a), 3.53 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  9.8 Hz, H-2), 3.47 (s, 3 H, OMe), 3.21 (dd, 1 H, H-6b), 3.03 (s, 3 H, OMs), 2.07 (s, 3 H, OAc).

*Anal.* Ber. für  $C_{17}H_{23}IO_8S$  (514.3): C, 39.70; H, 4.51; I, 24.68; S, 6.23. Gef.: C, 39.64; H, 4.62; I, 24.98; S, 6.56.

*Methyl-3-O-acetyl-2-O-benzyl-6-desoxy-4-O-mesyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (6).* — Eine Lösung des Iodids **5** (5.14 g, 9.99 mmol) in Diethylether (500 mL) und Essigsäure (20 mL) wird unter kräftigem Rühren mit Zn-Staub (21 g) versetzt. Nach 1 h ist die Umsetzung vollständig (D.c.: Toluol–Ethylacetat 2:1, v/v). Es wird abfiltriert, mit Dichlormethan häufig nachgewaschen und das Filtrat mit  $Na_2S_2O_3$ -Lösung (10%ig) und Wasser gewaschen. Es wird über  $MgSO_4$  getrocknet und über Kieselgel (110 g) mit Toluol–Ethylacetat 1:1, v/v, als Laufmittel filtriert; Ausb. 3.79 g (98%), Schmp. 113–115°,  $[\alpha]_D^{20} +75.1^\circ$  (c 1.0, Chloroform);  $^1H$ -N.m.r. (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.38–7.28 (m, 5 H, Ph), 5.47 (dd, 1 H, H-3), 4.64 (d, 1 H,  $J$  -12.3 Hz, CHPh), 4.60 (d, 1 H, CHPh), 4.58 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.5 Hz, H-1), 4.31 (d, 1 H,  $J_{3,4}$  9.4 Hz, H-4), 3.86 (dq, 1 H,  $J_{4,5}$  9.6,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, H-5), 3.49 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  10.0 Hz, H-2), 3.38 (s, 3 H, OMe), 2.99 (s, 3 H, OMs), 2.06 (s, 3 H, OAc), 1.30 (d, 3 H,  $H_{3-6}$ ).

*Anal.* Ber. für  $C_{17}H_{24}O_8S$  (388.4): C, 52.57; H, 6.23; S, 8.26. Gef.: C, 52.52; H, 6.18; S, 8.04.

*Methyl-3-O-acetyl-4-azido-2-O-benzyl-4,6-didesoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosid (7).* — Eine Lösung des Mesylats **6** (3.53 g, 9.09 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (26 mL) und Essigsäure (1.5 mL) wird mit  $NaN_3$  (16.7 g) versetzt und auf 150° erwärmt. Der pH-Wert der Lösung wird kontrolliert und durch Zugabe von Essigsäure auf den Neutralpunkt eingestellt. Nach 9 h ist die Reaktion beendet (D.c.: Toluol–Ethylacetat 2:1, v/v), und es wird bei Raumtemp. im Hochvakuum eingengt. Es wird in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser extrahiert, über  $MgSO_4$  getrocknet, zum Rohprodukt eingengt, das säulenchromatographisch an Kieselgel (180 g) mit Toluol–Ethylacetat 10:1, v/v, als Laufmittel gereinigt wird; Ausb. 2.33 g (76%) Sirup,  $[\alpha]_D^{20} +41.9^\circ$  (c 0.7, Chloroform);  $^1H$ -N.m.r. (270 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.37–7.28 (m, 5 H, Ph), 5.35 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  10.3,  $J_{3,4}$  3.7 Hz, H-3), 4.73 (d, 1 H,  $J$  -12.3 Hz, CHPh), 4.63 (d, 1 H, CHPh), 4.61 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.7 Hz, H-1), 4.06 (dq, 1 H,  $J_{4,5}$  1.5,  $J_{5,6}$  6.6 Hz, H-5), 3.91 (dd, 1 H, H-4), 3.85 (dd, 1 H, H-2), 3.35 (s, 3 H, OMe), 2.12 (s, 3 H, OAc), 1.25 (d, 3 H,  $H_{3-6}$ ).

*Anal.* Ber. für  $C_{16}H_{21}N_3O_5$  (335.4): C, 57.30; H, 6.31; N, 12.53. Gef.: C, 57.16; H, 6.44; N, 12.28.

*Methyl-4-azido-2-O-benzyl-4,6-didesoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosid (8).* — Eine Lösung der Verbindung **7** (2.24 g, 7.64 mmol) in wasserfreiem Methanol (85 mL) wird mit einer 0.1M Natriummethoxid-Lösung (4 mL) versetzt. Nach 4 h ist die Reaktion vollständig (D.c.: Toluol–Ethylacetat 2:1, v/v). Es wird mit Amberlite IR-120 ( $H^+$ ) Ionenaustauscher neutralisiert und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abgedampft und aus Ethylacetat–Hexan kristallisiert; Ausb. 1.88 g (96%),

Schmp. 50–51.5°,  $[\alpha]_D^{20} +29.4^\circ$  (*c* 0.9, Chloroform);  $^1\text{H-N.m.r.}$  (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  7.24–7.03 (m, 5 H, Ph), 4.53 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.5 Hz, H-1), 4.26 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.10 (ddd, 1 H,  $J_{2,3}$  9.9,  $J_{3,4}$  3.6,  $J_{3,\text{OH}}$  2.4 Hz, H-3), 3.73 (dd, 1 H, H-2), 3.53 (dq, 1 H,  $J_{4,5}$  1.6,  $J_{5,6}$  6.5 Hz, H-5), 3.20 (dd, 1 H, H-4), 3.01 (s, 3 H, OMe), 1.07 (d, 3 H,  $\text{H}_3$ -6).

*Anal.* Ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$  (293.3): C, 57.33; H, 6.53; N, 14.33. Gef.: C, 57.48; H, 6.72; N, 14.10.

*Methyl-4-azido-2-O-benzyl-3-O-chloracetyl-4,6-didesoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosid (9).* — Eine Lösung der Verbindung **8** (380 mg, 1.30 mmol) in absolutem Pyridin (5 mL) wird bei  $-10^\circ$  mit Monochloracetanhydrid (330 mg, 1.93 mmol) versetzt und 1 h bei dieser Temperatur belassen. Nach Beendigung der Reaktion (D.c.: Toluol–Ethylacetat 2:1, v/v) wird Methanol (5 mL) zugegeben, 1 h gerührt, im Hochvakuum eingengt und mehrfach mit Toluol codestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (40 g) mit Toluol–Aceton 12:1, v/v, als Laufmittel gereinigt; Ausb. 410 mg (86%), Sirup,  $[\alpha]_D^{20} +46.1^\circ$  (*c* 1.0, Chloroform);  $^1\text{H-N.m.r.}$  (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  7.23–7.01 (m, 5 H, Ph), 5.54 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  10.3,  $J_{3,4}$  3.7 Hz, H-3), 4.51 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 4.32 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.86 (dd, 1 H, H-2), 3.61 (d, 1 H,  $J$   $-14.7$  Hz,  $\text{CHCl}$ ), 3.50 (d, 1 H,  $\text{CHCl}$ ), 3.49 (dq, 1 H,  $J_{4,5}$  1.5,  $J_{5,6}$  6.5 Hz, H-5), 3.31 (dd, 1 H, H-4), 2.97 (s, 3 H, OMe), 0.99 (d, 3 H,  $\text{H}_3$ -6).

*Anal.* Ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_5$  (369.8): C, 51.97; H, 5.46; N, 11.36. Gef.: C, 51.68; H, 5.66; N, 11.02.

*1,3-Di-O-acetyl-4-azido-2-O-benzyl-4,6-didesoxy- $\alpha,\beta$ -D-galactopyranose (10).* — Das Glycosid **7** (536 mg, 1.60 mmol) wird 1 h in einem Gemisch aus Acetanhydrid (20 mL) und Trifluoressigsäure (4 mL) bei  $20^\circ$  belassen. Nach Beendigung der Reaktion (D.c.: Toluol–Ethylacetat 5:1, v/v) wird im Hochvakuum eingengt und mehrfach mit Toluol codestilliert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (20 g) mit Toluol–Ethylacetat 10:1, v/v, als Laufmittel gereinigt; Ausb. 497 mg (86%), Sirup. Das  $^1\text{H-N.m.r.}$  zeigt ein Anomerenverhältnis von  $\alpha:\beta$  wie 4.3:1.

$\alpha$ -**10**.  $^1\text{H-N.m.r.}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  7.23–7.03 (m, 5 H, Ph), 6.58 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.48 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  10.3,  $J_{3,4}$  3.6 Hz, H-3), 4.44 (d, 1 H,  $J$   $-11.7$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.23 (d, 1 H,  $\text{CHPh}$ ), 3.96 (dd, 1 H, H-2), 3.76 (dq, 1 H,  $J_{4,5}$  1.5,  $J_{5,6}$  6.5 Hz, H-5), 3.50 (dd, 1 H, H-4), 1.79 (s, 3 H, OAc), 1.61 (s, 3 H, OAc), 1.01 (d, 3 H,  $\text{H}_3$ -6).

$\beta$ -**10**.  $^1\text{H-N.m.r.}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  7.23–7.03 (m, 5 H, Ph), 5.72 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  8.1 Hz, H-1), 5.09 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  9.9,  $J_{3,4}$  3.9 Hz, H-3), 4.62 (d, 1 H,  $J$   $-12.1$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.53 (d, 1 H,  $\text{CHPh}$ ), 3.90 (dd, 1 H, H-2), 3.25 (dd, 1 H, H-4), 3.01 (dq, 1 H,  $J_{4,5}$  1.3,  $J_{5,6}$  6.4 Hz, H-5), 1.74 (s, 3 H, OAc), 1.59 (s, 3 H, OAc), 0.95 (d, 3 H,  $\text{H}_3$ -6).

*Anal.* Ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$  (363.4): C, 56.19; H, 5.83; N, 11.56. Gef.: C, 56.24; H, 5.66; N, 11.54.

*1-O-Acetyl-4-azido-2-O-benzyl-3-O-chloracetyl-4,6-didesoxy- $\alpha,\beta$ -D-galacto-*

*pyranose* (**11**). — Das Glycosid **9** (410 mg, 1.11 ml) wird 2 h in einem Gemisch aus Acetanhydrid (18 mL) und Trifluoressigsäure (3.5 mL) belassen. Nach Beendigung der Reaktion (D.c.: Toluol–Ethylacetat 3:1, v/v) wird im Hochvakuum eingeeengt und mehrfach mit Toluol codestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (20 g) mit Toluol–Aceton 20:1, v/v, als Laufmittel gereinigt; Ausb. 362 mg (82%), Sirup. Das <sup>1</sup>H-N.m.r. zeigt ein Anomer-Verhältnis von  $\alpha$ : $\beta$  wie 4.8:1.

$\alpha$ -**11**. <sup>1</sup>H-N.m.r. (270 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  7.19–6.98 (m, 5 H, Ph), 6.53 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.8 Hz, H-1), 5.42 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  10.3,  $J_{3,4}$  3.7 Hz, H-3), 4.41 (d, 1 H,  $J$  –11.7 Hz, CHPh), 4.16 (d, 1 H, CHPh), 3.90 (dd, 1 H, H-2), 3.68 (dq, 1 H,  $J_{4,5}$  1.5,  $J_{5,6}$  6.5 Hz, H-5), 3.59 (d, 1 H,  $J$  –14.6 Hz, CHCl), 3.49 (d, 1 H, CHCl), 3.30 (dd, 1 H, H-4), 1.59 (s, 3 H, OAc), 0.97 (d, 3 H, H<sub>3</sub>-6).

$\beta$ -**11**. <sup>1</sup>H-N.m.r. (270 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  7.19–6.98 (m, 5 H, Ph), 5.66 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  8.3 Hz, H-1), 5.03 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  10.2,  $J_{3,4}$  3.8 Hz, H-3), 4.56 (d, 1 H,  $J$  –12.1 Hz, CHPh), 4.44 (d, 1 H, CHPh), 3.83 (dd, 1 H, H-2), 3.02 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  1.4 Hz, H-4), 1.57 (s, 3 H, OAc), 0.92 (d, 3 H,  $J_{5,6}$  6.4 Hz, H<sub>3</sub>-6).

*Anal.* Ber. für C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (397.8): C, 51.33; H, 5.07; Cl, 8.91; N, 10.56. Gef.: C, 51.08; H, 5.04; Cl, 8.75; N, 10.60.

*3-O-Acetyl-4-azido-2-O-benzyl-4,6-didesoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosylbromid* (**12**). — Eine Lösung der Verbindung **10** (78 mg, 0.21 mmol) in einem Gemisch aus Dichlormethan (2.2 mL) und Ethylacetat (0.2 mL) wird mit TiBr<sub>4</sub> (118 mg) versetzt. Nach 2 h ist die Reaktion beendet (D.c.: Toluol–Ethylacetat 9:1, v/v). Unter kräftigem Rühren wird nach Verdünnen mit Toluol (5 mL) wasserfreies Natriumacetat bis zur Entfärbung des Ansatzes zugegeben. Es wird filtriert, das Filtrat *in vacuo* eingeeengt, der Rückstand in wasserfreiem Diethylether aufgenommen, erneut filtriert und eingeeengt; Ausb. 79 mg (96%), Sirup; <sup>1</sup>H-N.m.r. (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  7.23–7.02 (m, 5 H, Ph), 6.27 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.9 Hz, H-1), 5.56 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  10.0,  $J_{3,4}$  3.7 Hz, H-3), 4.27 (d, 1 H,  $J$  –11.8 Hz, CHPh), 4.07 (d, 1 H, CHPh), 3.92 (dq, 1 H,  $J_{4,5}$  1.5,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, H-5), 3.68 (dd, 1 H, H-2), 3.39 (dd, 1 H, H-4), 1.69 (s, 3 H, OAc), 0.92 (d, 3 H, H<sub>3</sub>-6). Das Halogenid ist eine äußerst empfindliche Verbindung, die unmittelbar zur Glycosidsynthese eingesetzt werden muß.

*4-Azido-2-O-benzyl-3-O-chloracetyl-4,6-didesoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosylbromid* (**13**). — Eine Lösung der Verbindung **11** (312 mg, 0.78 mmol) in einem Gemisch aus Dichlormethan (8.5 mL) und Ethylacetat (0.8 mL) wird mit TiBr<sub>4</sub> (583 mg) versetzt. Nach 2 h ist die Reaktion beendet (D.c.: Toluol–Ethylacetat 6:1, v/v). Nach Zugabe von Toluol (25 mL) wird unter kräftigem Rühren wasserfreies Natriumacetat bis zur Entfärbung des Ansatzes zugegeben. Es wird filtriert, das Filtrat *in vacuo* eingeeengt, der Rückstand in wasserfreiem Diethylether aufgenommen, erneut filtriert und eingeeengt; Ausb. 318 mg (97%), Sirup; <sup>1</sup>H-N.m.r. (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  7.23–6.98 (m, 5 H, Ph), 6.22 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.8 Hz, H-1), 5.49 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  9.9,  $J_{3,4}$  3.6 Hz, H-3), 4.26 (d, 1 H,  $J$  –11.8 Hz, CHPh), 4.04 (d, 1 H, CHPh), 3.88 (dq, 1 H,  $J_{4,5}$  1.3,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, H-5), 3.65 (dd, 1 H, H-2), 3.53 (d, 1 H,  $J$  –14.6 Hz, CHCl), 3.44 (d, 1 H, CHCl), 3.23 (dd, 1 H, H-4), 0.92 (d, 3 H,

H<sub>3</sub>-6). Das Halogenid ist eine äußerst empfindliche Verbindung, die unmittelbar zur Glycosidsynthese eingesetzt werden muß.

## LITERATUR

- 1 T. OKAZAKI, R. OKAZAKI, J. L. STROMINGER UND S. SUZUKI, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 7 (1962) 300–305; R. OKAZAKI, T. OKAZAKI, J. L. STROMINGER UND A. M. MICHELSON, *J. Biol. Chem.*, 237 (1962) 3014–3026.
- 2 D. N. DIETZLER UND J. L. STROMINGER, *J. Biol. Chem.*, 248 (1973) 104–109.
- 3 P. PREHM, S. STIRM, B. JANN UND K. JANN, *Eur. J. Biochem.*, 66 (1976) 369–377; 70 (1976) 171–177.
- 4 B. JANN UND K. JANN, *Eur. J. Biochem.*, 2 (1967) 26–31.
- 5 C. LUGOWSKI, E. ROMANOWSKA, L. KENNE UND B. LINDBERG, *Carbohydr. Res.*, 118 (1983) 173–181.
- 6 A. DELL, J. OATES, C. LUGOWSKI, E. ROMANOWSKA, L. KENNE UND B. LINDBERG, *Carbohydr. Res.*, 133 (1984) 95–104.
- 7 H. PAULSEN UND K. TODT, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 23 (1968) 115–232.
- 8 C. L. STEVENS, P. BLUMBERGS, D. H. OTTERBACH, J. L. STROMINGER, M. MATSUHASHI UND D. N. DIETZLER, *J. Am. Chem. Soc.*, 86 (1964) 2937–2938; C. L. STEVENS, P. BLUMBERGS UND D. H. OTTERBACH, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 2817–2822.
- 9 M. E. EVANS, *Carbohydr. Res.*, 21 (1972) 473–475.
- 10 J. M. KUSTER UND I. DYONG, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1975) 2179–2189
- 11 P. J. GAREGG, T. IVERSEN UND S. OSCARSON, *Carbohydr. Res.*, 50 (1976) c12–c14.
- 12 H. PAULSEN UND V. SINNWELL, *Chem. Ber.*, 111 (1978) 879–889.
- 13 H. PAULSEN UND J. P. LORENTZEN, *Carbohydr. Res.*, 133 (1984) c1–c4.
- 14 M. MASAKI, T. KITAHARA, H. KURITA UND M. OHTA, *J. Am. Chem. Soc.*, 90 (1968) 4508–4509.
- 15 C. A. A. VAN BOECKEL UND T. BEETZ, *Tetrahedron Lett.*, (1983) 3775–3778.