

Cyclit-Reaktionen, XI¹⁾**Umwandlung von Sisamin in Fortimicine***Hans Paulsen* * und *Hartmut Schmidt-Lewerkühne*Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 27. August 1984

Aus Sisamin (**1**) ist die Tetra-*N*-tosyl-Verbindung **2** zugänglich, die in die entsprechenden Bismethansulfonate **4** und **5** übergeführt werden kann. Durch Alkali-Einwirkung auf **4** entsteht unter Nachbargruppenreaktion das Epimin **6**, das äußerst leicht, gemäß der *Fürst-Plattner*-Regel, regio-selektiv einer *trans*-diaxialen Ringöffnung mit Nucleophilen unterliegt. Auf diesem Wege sind die modifizierten Fortimicin-Derivate **8**, **9** und über **11** das Amin **12** zugänglich. Durch Abspaltung aller Sulfonsäuregruppen mit Natrium in flüssigem Ammoniak gelangt man zum 3,4-Didesmethylfortimicin KG₂ (**14**), zum 4-Desmethylfortimicin KG₂ (**15**) und zum 3-Amino-4-desmethyl-3-desoxyfortimicin KG₂ (**13**).

Cyclitol Reactions, XI¹⁾. – Conversion of Sisamine to Fortimicines

Starting from sisamine (**1**) the tetra-*N*-*p*-tolylsulfonyl derivative **2** is prepared and converted into the corresponding bismethanesulfonates **4** and **5**. Alkaline treatment of **4** affords the epimine **6** via neighbouring group reaction. The following ring opening reaction of **6**, caused by nucleophilic reagents, gives regioselectively only *trans*-diaxial products, according to the rule of *Fürst* and *Plattner*. This method leads to the modified fortimicine derivatives **8** and **9** and via **11** to the amine **12**. The sulfonic groups are removed by sodium in liquid ammonia to give 3,4-didemethylfortimicine KG₂ (**14**), 4-demethylfortimicine KG₂ (**15**), and 3-amino-4-demethyl-3-deoxyfortimicine KG₂ (**13**).

Von den Aminoglycosid-Antibiotika mit breiter antibakterieller Wirkung haben insbesondere die Kanamycine²⁾, die Gentamicine³⁾ und Sisomicine⁴⁾, hinsichtlich ihrer Anwendung, eine große Bedeutung erlangt. Alle drei Gruppen sind Pseudotrisaccharide, die als zentrale Einheit das 2-Desoxyestreptamin enthalten. Neben anderen Aminoglycosiden wurden in den letzten Jahren die Fortimicine⁵⁾ mit relativ günstigen Eigenschaften aufgefunden. Sie sind Pseudosaccharide, die als Cyclit-Einheit jetzt anstelle des 1,3-Diaminocyclits einen 1,4-Diaminocyclit enthalten. Zahlreiche Varianten der Fortimicine sind bisher aufgefunden worden⁶⁾, und auch eine Anzahl von synthetischen Modifizierungen⁷⁾ wurden an Fortimicinen bisher mit Erfolg durchgeführt.

In der vorliegenden Untersuchung wird das Problem bearbeitet, das aus Sisomicin durch Abbau leicht verfügbare Sisamin⁸⁾ (**1**) auf chemischem Wege in ein Derivat des Fortimicins umzuwandeln. Es ist dabei, unter Erhaltung der Struktur, der 1,3-Diaminocyclit-Teil des Sisamins in einen 1,4-Diaminocyclit-Teil mit richtiger Stereochemie der *chiro*-Konfiguration umzuwandeln. Mit dem Neamin ist eine derartige Reaktionsfolge bereits gelungen⁹⁾. Durch Einsatz des Sisamins könnte der ungesättigte

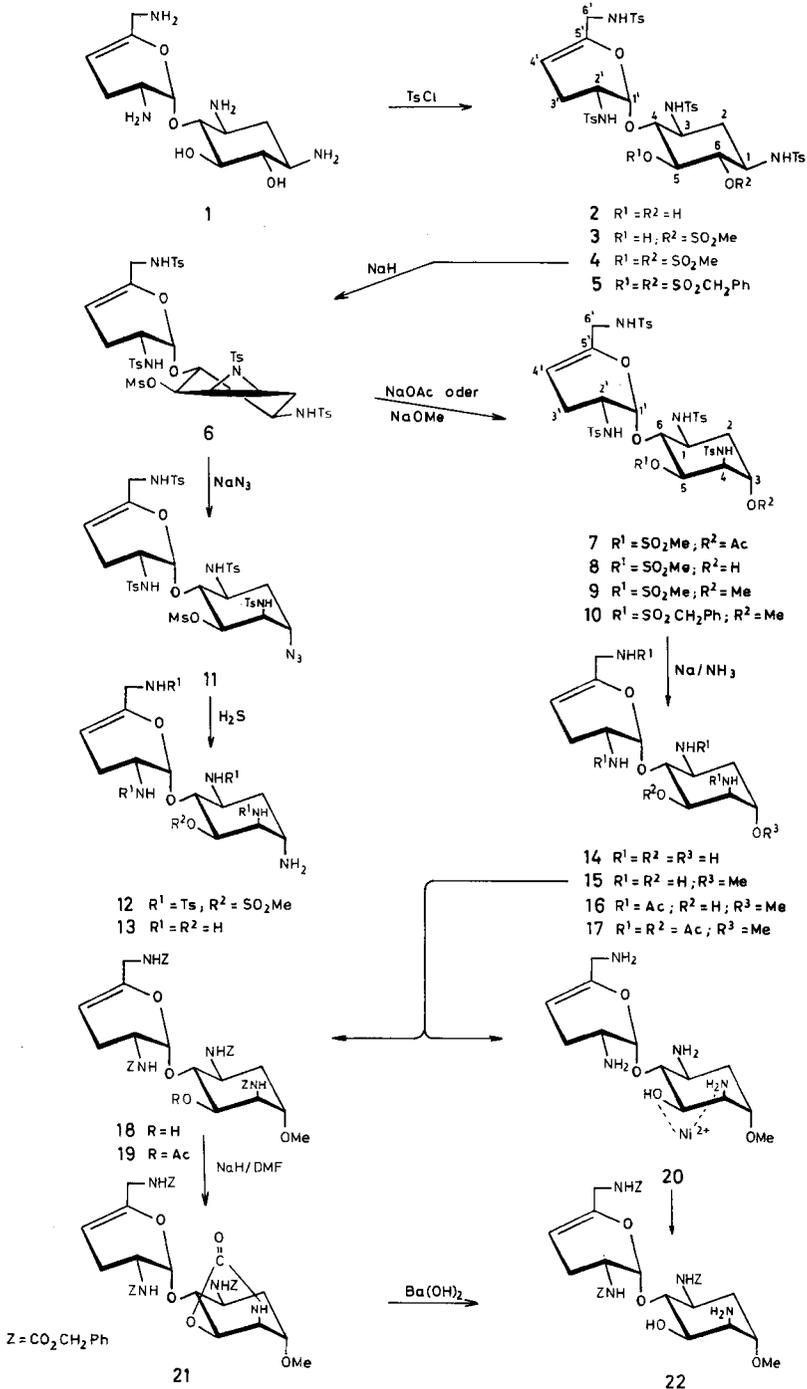
2,6-Diamino-Zucker in **1** in ein Fortimicin-Molekül eingeführt werden. Die Einführung einer derartigen enolischen Doppelbindung würde sonst erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Die Erhaltung der enolischen Doppelbindung bei den Umwandlungen ist somit das Hauptproblem der angestrebten Reaktionsfolge.

Das Sisamin (**1**) ist nach einem von uns angegebenen Verfahren⁸⁾ durch Periodatspaltung gut aus Sisomicin zu gewinnen. Um das Molekül für die Umwandlung am Cyclit-Teil zu stabilisieren, erwies es sich am günstigsten, **1** durch Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonylchlorid in das Tetra-*N*-tosylat **2** zu überführen. Um die gewünschte Transferierung der Aminogruppe vom C-1 zum C-6 des Cyclit-Teils zu bewirken, sollte die Gewinnung eines Epimin-Ringes zwischen C-1 und C-6 angestrebt werden. Hierzu schien es zunächst notwendig, eine selektive Methansulfonierung an 6-OH zu **3** durchzuführen. Die Gewinnung von **3** gelang auf diesem Wege jedoch nur in begrenzter Ausbeute. Es zeigte sich anschließend, daß die an 5-OH und 6-OH disubstituierten Produkte für die weiteren Umsetzungen ebenso gut geeignet waren. In guten Ausbeuten ließen sich daher durch Umsetzung von **2** mit Methansulfonylchlorid das Disulfonat **4**, oder durch Umsetzung mit Phenylmethansulfonylchlorid die entsprechende Verbindung **5** erhalten. Beide Produkte können für eine weitere Reaktion benutzt werden. Ein entsprechendes 5,6-Di-*O*-tosylat war nicht darstellbar.

Die Amid-Protonen der Tosylaminogruppen sind leicht zu deprotonieren. Dies gelingt am günstigsten mit 4 Äquivalenten Natriumhydrid. Der Stickstoff am C-1 ist dann nucleophil genug, um in einer Nachbargruppenreaktion den gewünschten Epimin-Ring zu **6** zu schließen. Die Struktur von **6** folgt aus den NMR-Spektren. Es werden nur drei Amid-Protonen und ein Methyl-Signal der Mesylgruppe bei $\delta = 2.98$ gefunden. Die kleine Kopplung $J_{5,6} = 3.4$ Hz gibt die Verzerrung der Sesselkonformation wieder. Die Kopplung $J_{1,6} = 7.0$ Hz entspricht einer Epimin-Kopplung. Auch das ¹³C-NMR-Spektrum trägt zur Absicherung der Struktur dieses Schlüsselzwischenproduktes bei. Man beobachtet im Off-Resonance-Spektrum für C-1 und C-6 Signale bei $\delta = 38.0$ bzw. 38.4 mit reduzierten Kopplungen von $J_{C-1,1-H} = 80$ und $J_{C-6,6-H} = 100$ Hz. Diese Werte sprechen im Vergleich zu anderen reduzierten Kopplungskonstanten für einen sp²-Hybrid-ähnlichen Zustand, wie er im Epimin vorliegt.

Das Epimin **6** ist recht empfindlich und äußerst reaktionsfähig. Es kann nicht entblockiert werden. Durch Umsetzung mit Natriumacetat läßt sich leicht und in hoher Ausbeute ein *trans*-diaxiales Öffnungsprodukt **7** erhalten, das sich auch zur Verbindung **8** mit methanolischem Ammoniak entacetylieren läßt. Da infolge der Empfindlichkeit von **6** stets Verluste auftraten, wurde auch geprüft, ob das aus **4** erhaltliche Rohprodukt direkt der Epimin-Öffnung unterworfen werden konnte. Diese direkte Reaktion von **4** mit Natriumhydrid und anschließender Ringöffnung mit Natriumacetat erwies sich als wesentlich vorteilhafter, und es konnte, bezogen auf **4**, das geöffnete Acetat **7** in dieser direkten Reaktionsfolge in etwa 50% Ausbeute isoliert werden. Dieser direkte Weg erwies sich auch bei Öffnungsreaktionen mit anderen Nucleophilen als günstiger.

Eine derartige direkte Reaktion ist auch angezeigt, um die im Bereich der Fortimicine interessante 3-*O*-Methylverbindung **9** zu erhalten. Behandelt man **4** mit methanolischem Natriumhydroxid, so ist das Epimin **6** nicht zu isolieren, denn es reagiert unmittelbar weiter unter Ringöffnung zum Fortimicin-Derivat **9**.



Von dem Produkt **9** wurde eine detaillierte NMR-Untersuchung durchgeführt, um sicherzustellen, daß der Reaktionsverlauf in der Tat in der angegebenen Weise ablief. Hierzu wurden von **9** zunächst in flüssigem Ammoniak mit Natrium sämtliche *N*-Tosylgruppen abgespalten zu **15**. Die anschließende *N*-Acetylierung führte zu **16**, das zum Produkt **17** nachacetyliert wurde. Das erhaltene Pentaacetat **17** lieferte ein relativ gut aufgelöstes ¹H-NMR-Spektrum.

Die Zuordnung der Protonen innerhalb des Cyclit-Ringes bereitete jedoch, infolge der Mehrdeutigkeit der ähnlichen Kopplungen, erhebliche Schwierigkeiten. Diese ließen sich durch 2-D-NMR-Spektroskopie¹⁰⁾ lösen. Von **17** wurde ein COSY-Spektrum hergestellt. Mit Hilfe der Cross-Peaks war jetzt eine vollständige Zuordnung der Protonen und sämtlicher Kopplungen möglich. Es wurden große Di axial-Kopplungen von $J_{1,2} = 11.7$, $J_{1,6} = 9.4$, $J_{5,6} = 9.4$ Hz und Axial-Äquatorial-Kopplungen von $J_{1,2e} = 4.4$, $J_{2a,3} = 6.2$, $J_{4,5} = 4.6$ Hz sowie Äquatorial-Äquatorial-Kopplungen von $J_{2e,3} = 3.5$ und $J_{3,4} = 3.4$ Hz gefunden. Damit ist bewiesen, daß die Epimin-Öffnung bei **6** regioselektiv *trans*-di axial abläuft und somit, wie gewünscht, die Aminogruppe am C-4 in **17** gebunden ist. Dieses Ergebnis entspricht den Voraussagen der *Fürst-Plattner*-Regel¹¹⁾.

Eine Entblockierung der Fortimicin-Derivate kann mit Natrium in flüssigem Ammoniak erfolgen. Hierbei werden die *N*-Tosyl- und die *O*-Mesygruppen abgespalten. Auf diesem Wege läßt sich **8** in das vollständig entblockierte Derivat **14** überführen. Die chromatographische Reinigung der Endprodukte ist allerdings nicht ohne Problematik und teilweise mit Verlusten verbunden. Für die Entblockierung zur 3-*O*-Methylverbindung wurde das Phenylmethansulfonat **10** eingesetzt, das aus **5** in analoger Weise wie **9** aus **4** mit methanolischem Natriumhydroxid dargestellt werden kann. Aus **10** erhält man nach der Entblockierung das Produkt **15**. Nach den bei **17** gewonnenen Erkenntnissen über die ¹H-NMR-Daten läßt sich auch das ¹H-NMR-Spektrum von **15** gut deuten und mit der angegebenen Struktur in Übereinstimmung bringen.

Von Interesse ist ein Vergleich der ¹³C-NMR-Daten von Sisamin (**1**) mit **15** und denen von Istamycin A₀¹²⁾, der in Tab. 1 wiedergegeben ist. Der Vergleich von **1** mit **15** zeigt

Tab. 1. ¹³C-NMR-Daten von **15** im Vergleich mit Sisamin (**1**) und Istamycin A₀¹²⁾, gemessen in D₂O mit Dioxan als innerem Standard

Substanz	C-1 (C-3) ^{a)}	C-2	C-3 (C-1) ^{a)}	C-4 (C-6) ^{a)}	C-5	C-6 (C-4) ^{a)}
1	50.4	36.4	51.8	78.8	75.4	85.3
15	54.4	30.8	72.7	49.1	79.1	83.0
b)	49.6	31.6	76.7	63.7	71.7	85.3

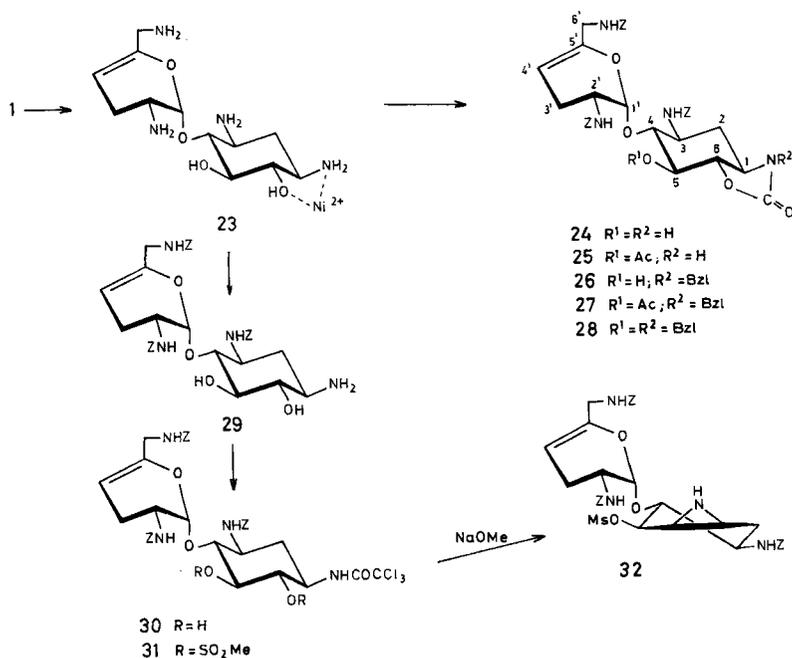
Substanz	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	OCH ₃
1	100.6	47.6	25.6	95.5	150.4	43.3	–
15	101.0	47.6	25.7	97.3	150.1	43.5	57.0
b)	102.4	50.9	27.5	29.3	69.5	56.1	57.3

a) Da beim Sisamin (**1**) eine andere Zählweise der C-Atome vorliegt, sind die vergleichbaren C-Atome des Sisamins in Klammern angegeben. – b) Istamycin A₀.

deutlich den durch die Methylethergruppe hervorgerufenen β -Shift¹³⁾ von C-2 zu höherem Feld. Für C-3 und C-4 ist der Wechsel der funktionellen Gruppen gut erkennbar. Mit dem Istamycin A₀, das mit **15** vergleichbar ist, besteht eine gute Korrelation. Die Abweichung von C-4 ist durch die *N*-Methylgruppe im Istamycin A₀ zu erklären.

Das Epimin **6** ließ sich auch mit weiteren Nucleophilen leicht umsetzen. So erhält man bei der Reaktion von **6** mit Natriumazid das *trans*-diaxiale Öffnungsprodukt **11**. Durch Reduktion mit Schwefelwasserstoff¹⁴⁾ ist die Azidogruppe in eine Aminogruppe zu überführen, und man erhält das Amin **12**. **12** läßt sich ebenfalls mit Natrium in flüssigem Ammoniak vollständig entblockieren. Man gelangt dann zu dem weiteren interessanten Fortimicin-Derivat **13** mit fünf Aminogruppen.

Von Verbindung **15** wurden auch unsymmetrisch substituierte Derivate mit freier 4-Aminogruppe dargestellt, die selektiv eine Anknüpfung von Resten, wie Aminosäuren, erlauben sollten. Die Umsetzung von **15** mit (Benzyloxycarbonyl)chlorid ergibt die Tetrakis-*N*-benzyloxycarbonyl-Verbindung **18**. Mit Natriumhydrid in Dimethylformamid läßt sich hieraus das Carbamat **21** erhalten, das selektiv mit Bariumhydroxid zu öffnen ist unter Bildung von **22**. Allerdings ist **22** auch auf einem einfacheren Wege zu erhalten. Das Produkt **15** bildet mit Nickel(II)-acetat¹⁵⁾ einen Komplex **20**, der bei der Umsetzung mit *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimid direkt die trisubstituierte Verbindung **22** liefert.



Es wurde auch ein Weg gefunden, um das am Stickstoff unsubstituierte Epimin **32** zu gewinnen. Zunächst wurde hierfür das gut zugängliche substituierte Carbamat des Sisamins¹⁶⁾ (**24**) in Aussicht genommen. Es gelingt jedoch nicht, die 5-OH-Gruppe von **24** selektiv zu benzylieren. Bei einer Benzylierung von **24** erfolgte primär stets eine uner-

wünschte Benzilylierung des Stickstoffes des Carbamat-Ringes zu **26**. Aus **26** entsteht bei der Acetylierung das 5-*O*-Acetat **27**. Mit einem Überschuß an Benzilylierungsmitteln gelangt man von **24** zur Dibenzylverbindung **28**.

Sehr viel günstiger erwies sich der Einsatz des Nickel(II)-acetat-Komplexes des Sisamins (**23**). Durch Umsetzung von **23** mit *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimid gelangt man zum tri-*N*-substituierten Produkt **29** mit freier 1-NH₂-Gruppe. Aus **29** wird zweckmäßigerweise selektiv die Trichloracetyl-Verbindung **30** dargestellt. Durch anschließende Umsetzung mit Methansulfonylchlorid gelangt man zum Dimesylat **31**. Einwirkung von methanolischem Ammoniak oder Natriummethoxid auf **31** führt zur Abspaltung der Trichloracetyl-Gruppierung, und unter Nachbargruppenreaktion entsteht das Epimin **32**. Das ¹H-NMR-Spektrum von **32** steht mit dieser Struktur in bester Übereinstimmung. Es enthält nur noch ein Methylsignal der verbleibenden Mesylgruppe. Die Kopplungskonstanten sprechen für ein Epimin und eine deformierte Sesselform.

Mit **32** sind jedoch Ringöffnungen des Epimin-Ringes mit Nucleophilen unter milden Bedingungen nicht möglich. In dieser Beziehung ist **32** erheblich weniger reaktiv als **6**, bei dem der Ring äußerst leicht geöffnet wird. Versuche zur Ringöffnung unter drastischeren Bedingungen oder Versuche der *N*-Acylierung bei **32** führten zur Zersetzung des Moleküls.

Der Fa. *Bayer AG*, Leverkusen, danken wir sehr für die Hilfe bei den Untersuchungen. Dem *Fonds der Chemischen Industrie* sind wir für die Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnstichtchromatographisch auf Kieselgel-Fertigfolie 60 F₂₅₄ (Merck) verfolgt. Detektion: Ansprühen mit 2proz. Naphthoresorcinlösung/2 *N* H₂SO₄ (1:1) oder mit 1proz. ethanolischer Ninhydrinlösung und anschließender Wärmebehandlung. – Säulenchromatographische Trennungen: Kieselgel 60 (70–230 mesh oder 230–400 mesh). – Schmelzpunkte: Leitz-Heiztischmikroskop (unkorrigiert). – Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter 141 oder 241 in 10-cm-Küvetten bei 589 nm. – IR-Spektren: Film oder in Lösung mit Perkin-Elmer 137. – ¹H-NMR-Spektren: Bruker WH 270 oder WM 400. Interner Standard TMS, sofern nicht gesondert angeführt. Die Kopplungskonstanten wurden nach 1. Ordnung ausgewertet. – Die 2-D-COSY-Experimente wurden mit dem WM-400-Gerät durchgeführt. – Die ¹³C-NMR-Spektren wurden mit dem Bruker-Gerät WM 400 bei 100.64 MHz aufgenommen.

1,2',3,6'-Tetrakis-N-(p-tolylsulfonyl)sisamin (2): Zu einer Lösung von 10.0 g (34.7 mmol) Sisamin⁸⁾ (**1**) und 25.0 g (180 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser gibt man 200 ml Dioxan und kühlt auf 0°C. Es werden 27.0 g (141 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in kleinen Portionen hinzugegeben. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen und rührt 2 h bei 20°C. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft. Man nimmt mit Wasser/Dichlormethan auf, schüttelt die Wasserphase dreimal mit je 200 ml Dichlormethan, trocknet die organische Phase und engt diese zum Sirup ein. Dieser wird mit wenig Dichlormethan aufgenommen und unter kräftigem Rühren mit so viel Ether versetzt, daß eine Trübung sich gerade wieder auflöst. Das Produkt wird dann mit Petrolether (60–70°C) gefällt, filtriert und gibt nach dem Trocknen ein amorphes Pulver. Ausb. 30.0 g (95%), Schmp. 133.5°C, [α]_D²⁰ = +58.6 (*c* = 1.68 in Dichlormethan). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ = 1.22 (ddd, 1H, 2*a*-H), 2.23–2.48 (m, 12H, CH₃C₆H₄), 4.73 (m, 1H, 4'-H), 5.10 (d, 1H, 1'-H), 5.36

(br. s, 1H, NH), 5.85 (t, 1H, 6'-NH), 5.94 (d, 1H, NH), 6.22 (d, 1H, NH), 7.08–7.77 (m, 16H, C₆H₄); $J_{1,2a} = J_{2a,2e} = J_{2a,3} = 12.6$ Hz; $J_{1',2'} = 2.2$ Hz; $J_{\text{CH,NH}} = 6.0, 8.6$ Hz.

C₄₀H₄₈N₄O₁₂S₄ (906.1) Ber. C 53.08 H 5.35 N 6.19 S 14.17
Gef. C 53.12 H 5.30 N 6.17 S 14.12

6-O-(Methylsulfonyl)-1,2',3,6'-tetrakis-N-(p-tolylsulfonyl)sisamin (3): Zu einer Lösung von 5.0 g (5.52 mmol) **2** in 80 ml absol. Pyridin/Dichlormethan (1 : 5) werden vorsichtig und unter Eiskühlung 0.4 ml (5.1 mmol) Methansulfonylchlorid getropft. Nach 30 min wird die Reaktion mit Methanol abgebrochen. Es wird mit NaHCO₃-Lösung aufgearbeitet. Man extrahiert die Wasserphase mehrfach mit je 50 ml Dichlormethan, trocknet die organische Phase mit Na₂SO₄ und engt zum Sirup ein, der durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol 50 : 1) gereinigt wird und einen Feststoff ergibt. Ausb. 2.2 g (40%), Schmp. 138.5°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +39.4$ ($c = 0.63$ in Dichlormethan). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.26$ (ddd, 1H, 2a-H), 2.28–2.40 (m, 12H, CH₃C₆H₄), 3.10 (s, 3H, CH₃SO₂), 4.68 (m, 1H, 4'-H), 5.20 (d, 1H, NH), 5.29 (d, 1H, 1'-H), 5.52 (d, 1H, NH), 5.60 (d, 1H, NH), 5.85 (t, 1H, 6'-NH), 7.03–7.80 (m, 16H, C₆H₄); $J_{1,2a} = J_{2a,2e} = J_{2a,3} = 13.0$ Hz; $J_{1',2'} = 2.0$ Hz; $J_{\text{CH,NH}} = 6.6, 8.0, 9.0$ Hz.

C₄₁H₅₀N₄O₁₄S₅ (983.2) Ber. C 50.09 H 5.13 N 5.70 S 16.31
Gef. C 50.17 H 5.19 N 5.66 S 16.18

5,6-Bis-O-(methylsulfonyl)-1,2',3,6'-tetrakis-N-(p-tolylsulfonyl)sisamin (4): Man löst 10.0 g (11.0 mmol) **2** in 80 ml absol. Pyridin/Dichlormethan (1 : 5), kühlt auf 0°C und tropft 2 ml (25.5 mmol) Methansulfonylchlorid zu. Nach 3 h bei Raumtemp. ist die Umsetzung beendet. Man neutralisiert mit NaHCO₃-Lösung und schüttelt die Wasserphase dreimal mit je 100 ml Dichlormethan aus. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Hochvak. eingedampft. Zur Abtrennung von Zersetzungsprodukten wird über Kieselgel filtriert (Dichlormethan/Methanol 100 : 1). Ausb. 9.8 g (84%), Schmp. 147.0°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32.9$ ($c = 1.7$ in Dichlormethan). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.51$ (ddd, 1H, 2a-H), 1.90 (br. s, 2H, 3'-CH₂), 2.32–2.49 (m, 12H, CH₃C₆H₄), 3.19 (s, 3H, CH₃SO₂), 3.22 (s, 3H, CH₃SO₂), 4.56 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 5.73 (m, 1H, NH), 5.99 (t, 1H, 6'-NH), 7.28–7.80 (m, 16H, C₆H₄); $J_{1,2a} = J_{2a,2e} = J_{2a,3} = 12.0$ Hz; $J_{\text{CH,NH}} = 10.4$ Hz.

C₄₂H₅₂N₄O₁₆S₆ (1006.3) Ber. C 47.53 H 4.94 N 5.28 S 18.13
Gef. C 47.60 H 4.99 N 5.24 S 18.07

5,6-Bis-O-(benzylsulfonyl)-1,2',3,6'-tetrakis-N-(p-tolylsulfonyl)sisamin (5): Man löst 10.0 g (11.0 mmol) **2** in 80 ml absol. Pyridin/Dichlormethan (1 : 5) und kühlt auf 0°C. Es werden 3.8 g (22.5 mmol) Phenylmethansulfonylchlorid zugefügt. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen und rührt 8 h. Es wird NaHCO₃-Lösung hinzugefügt und die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen der organischen Phase erhält man einen bräunlichen Schaum. Säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan/Methanol 100 : 1) ergibt ein reines, festes Produkt. Ausb. 11 g (82%), Schmp. 118.5°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37.0$ ($c = 1.35$ in Dichlormethan). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃ + CD₃OD): $\delta = 1.59$ (ddd, 1H, 2a-H), 1.78 (ddd, 1H, 2e-H), 2.23–2.48 (m, 12H, CH₃C₆H₄), 3.84 (d, 1H, 4-H), 4.05 (d, 1H, PhCH₂SO₂), 4.32 (d, 1H, PhCH₂SO₂), 4.69 (m, 1H, 4'-H), 4.80 (d, 1H, 1'-H), 7.16–7.80 (m, 26H, C₆H₄, C₆H₅); $J_{1,2a} = J_{2a,2e} = J_{2a,3} = 14.0$ Hz; $J_{1,2e} = J_{2e,3} = 5.0$ Hz; $J_{4,5} = 9.6$ Hz; $J_{5,6} = 9.6$ Hz; $J_{1',2'} = 2.0$ Hz.

C₅₄H₆₀N₄O₁₆S₆ (1213.5) Ber. C 53.45 H 4.98 N 4.62 S 15.58
Gef. C 53.31 H 5.02 N 4.58 S 15.66

1-Desamino-6-desoxy-5-O-(methylsulfonyl)-2',3,6'-tris-N-(p-tolylsulfonyl)-1,6-[(p-tolylsulfonyl)-epimino]sisamin (6): Man löst 4.0 g (3.8 mmol) **4** in 20 ml absol. Dimethylformamid, kühlt auf 0°C und fügt 0.4 g (18.0 mmol) frisch entöltes Natriumhydrid zu. Nach 30 min wird mit wäßrigem Methanol der Hydridüberschuß vernichtet. Man engt die Lösung i. Hochvak. ein. Es wird

mit Wasser/Dichlormethan aufgenommen. Man extrahiert die Wasserphase mehrfach mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase mit Na_2SO_4 und engt zum Sirup ein. Filtration über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (100:1) ergibt das reine, feste Produkt. Ausb. 1.2 g (32%), Schmp. 122.0°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.7$ ($c = 1.45$ in Dichlormethan). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.25 - 2.49$ (m, 12H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.98 (s, 3H, CH_3SO_2), 3.36 (d, 1H, 6-H), 3.69 (d, 1H, 4-H), 4.74 (d, 1H, 5-H), 4.91 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 5.32 (d, 1H, NH), 5.49 (d, 1H, NH), 5.68 (t, 1H, 6'-NH), 7.20–7.88 (m, 16H, C_6H_4); $J_{1,6} = 7.0$ Hz; $J_{3,4} = 10.3$ Hz; $J_{4,5} = 8.3$ Hz; $J_{5,6} = 3.4$ Hz; $J_{\text{CH}_3, \text{NH}} = 7.0$ Hz. – $^{13}\text{C-NMR}$ (100.64 MHz, CDCl_3 , int. Standard CDCl_3): $\delta = 21.5 - 21.6$ (q, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 23.4 (t, C-3'), 28.9 (d, C-2), 38.0 (d, C-1), 38.4 (d, C-6), 44.4 (t, C-6'), 49.3 (d, C-2'), 51.7 (d, C-3), 77.1 (d, C-5), 77.3 (d, C-4), 98.4 (d, C-4'), 98.7 (d, C-1'), 145.7 (s, C-5').

$\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}_5$ (965.2) Ber. C 50.86 H 5.31 N 5.79 S 16.56
Gef. C 50.73 H 5.27 N 5.72 S 16.38

3-O-Acetyl-3-O,4-N-didesmethyl-5-O-(methylsulfonyl)-1,2',4,6'-tetrakis-N-(p-tolylsulfonyl)fortimicin KG₂ (7): Man erwärmt 0.3 g (0.3 mmol) **6** mit 0.1 g Natriumacetat (2.0 mmol) in 5 ml Dimethylformamid auf 60°C . Nach 10 min engt man i. Hochvak. zur Trockene ein und nimmt mit Dichlormethan/Wasser auf. Die Wasserphase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und zum Sirup eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol 100:1) erhält man ein farbloses, festes Produkt. Ausb. 242 mg (76%), Schmp. 141.5°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42.7$ ($c = 0.64$ in Dichlormethan). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, int. Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 2.25$ (s, 3H, OAc), 2.30–2.40 (m, 12H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.34 (s, 3H, CH_3SO_2), 4.41 (dd, 1H, 5-H), 5.37 (d, 1H, 1'-H).

$\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{15}\text{S}_5$ (1025.2) Ber. C 53.26 H 5.32 N 5.92 S 13.54
Gef. C 53.13 H 5.24 N 5.84 S 13.45

3-O,4-N-Didesmethyl-5-O-(methylsulfonyl)-1,2',4,6'-tetrakis-N-(p-tolylsulfonyl)fortimicin KG₂ (8): a) Man löst 240 mg (0.23 mmol) **7** in 20 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol. Nach 10 min engt man zur Trockene ein. Es wird über Kieselgel filtriert (Dichlormethan/Methanol 40:1). Aus Dichlormethan erhält man farblose Nadeln. Ausb. 207 mg (90% auf **7**, 22% auf **4** bezogen).

b) Man löst 2.2 g (2.0 mmol) **4** in 30 ml absol. Dimethylformamid und gibt 0.2 g (8.3 mmol) entöltes Natriumhydrid zu. Nach 15 min versetzt man mit 1.0 g (20 mmol) Natriumacetat und erwärmt auf 60°C . Nach 10 min wird die Lösung eingengt und mit Dichlormethan/Wasser aufgenommen. Man extrahiert die Wasserphase mehrfach mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase mit Na_2SO_4 und engt sie zum Sirup ein. Durch eine schnelle Filtration über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 50:1) werden polare Verunreinigungen abgetrennt. Das Rohprodukt wird in 50 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol aufgenommen. Nach 10 min wird das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Das sirupöse Gemisch wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Dichlormethan/Methanol 70:1). Ausb. 1.02 g (50%), Schmp. 138.5°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.9$ ($c = 1.49$ in Dichlormethan/Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.07 - 2.25$ (m, 12H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.38 (s, 3H, CH_3SO_2), 7.05–8.10 (m, 16H, C_6H_4).

$\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_5$ (982.9) Ber. C 50.10 H 5.13 N 5.70 S 16.28
Gef. C 50.02 H 5.05 N 5.58 S 16.03

4-N-Desmethyl-5-O-(methylsulfonyl)-1,2',4,6'-tetrakis-N-(p-tolylsulfonyl)fortimicin KG₂ (9): 0.3 g (0.28 mmol) **4** werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 1 ml 0.2 N methanolischer NaOH versetzt. Nach 1 h bei Raumtemp. wird mit Ammoniumchlorid neutralisiert. Man engt zur Trockene ein. Es wird mit Dichlormethan/Wasser aufgenommen und die Wasserphase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und zum Sirup eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol 100:1) ergibt

sich ein reines Produkt. Ausb. 0.2 g (71%), Schmp. 124.0°C, $[\alpha]_D^{20} = +28.6$ ($c = 1.99$ in Dichlormethan). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.23 - 2.38$ (m, 12H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3.00 (s, 3H, OCH_3), 3.15 (s, 3H, CH_3SO_2), 4.60 (m, 1H, 4'-H), 4.83 (br. s, 1H, 1'-H), 5.50 (m, 2H, NH), 5.90 (m, 2H, NH), 7.05 – 7.80 (m, 16H, C_6H_4). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100.64 Hz, CD_3OD , int. Standard [D_4]Methanol): $\delta = 25.59$ (C-3'), 30.17 (C-2), 38.90 (C-6'), 45.6 (C-2'), 49.64 (C-1), 50.35 (C-4), 76.05 (C-3), 76.72 (C-5), 79.31 (C-6), 98.55 (C-4'), 98.97 (C-1'), 146.91 (C-5').

$\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_5$ (997.2) Ber. C 50.59 H 5.26 N 5.62 S 16.05

Gef. C 50.46 H 5.35 N 5.58 S 15.98

5-O-(Benzylsulfonyl)-4-N-desmethyl-1,2',4,6'-tetrakis-N-(p-tolylsulfonyl)fortimicin KG₂ (10): Man löst 5.0 g (4.1 mmol) **5** in einem Gemisch aus 50 ml Methanol und 10 ml 0.2 N methanolischer NaOH, neutralisiert nach 1 h mit Ammoniumchlorid und engt das Gemisch zur Trockene ein. Es wird mit Dichlormethan/Wasser aufgenommen, und man extrahiert die Wasserphase dreimal mit je 100 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und zum Sirup eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (100:1) ergibt ein festes Produkt. Ausb. 3.0 g (68%), Schmp. 93.3°C, $[\alpha]_D^{20} = +36.0$ ($c = 0.87$ in Dichlormethan). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.28 - 2.48$ (m, 12H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3.04 (s, 3H, OCH_3), 4.65 (m, 1H, 4'-H), 4.73 (br. s, 1H, 1'-H), 5.55 (m, 2H, NH), 6.03 (m, 2H, NH), 7.12 – 7.84 (m, 21H, C_6H_4 , C_6H_5).

$\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_5$ (1073.3) Ber. C 53.71 H 5.26 N 5.22 S 14.94

Gef. C 53.80 H 5.31 N 5.17 S 14.78

3-Azido-4-N-desmethyl-3-desoxy-5-O-(methylsulfonyl)-1,2',4,6'-tetrakis-N-(p-tolylsulfonyl)fortimicin KG₂ (11): Man löst 0.3 g (0.3 mmol) **6** in 20 ml absol. Dimethylformamid und gibt 0.1 g (1.5 mmol) Natriumazid zu. Das Gemisch wird 10 min auf 60°C erwärmt. Danach engt man i. Vak. zur Trockene ein. Es wird mit Dichlormethan/Wasser aufgenommen. Die Wasserphase wird dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, und man trocknet die gesammelte organische Phase mit Na_2SO_4 . Nach dem Einengen erhält man einen Sirup, der nach säulenchromatographischer Reinigung ein festes Produkt ergibt. Ausb. 250 mg (80%), Schmp. 135.3°C, $[\alpha]_D^{20} = +55.81$ ($c = 0.31$ in Dichlormethan). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.37 - 2.44$ (m, 12H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3.15 (s, 3H, CH_3SO_2), 7.23 – 7.75 (m, 16H, C_6H_4).

$\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_{13}\text{S}_5$ (1007.9) Ber. C 48.86 H 4.90 N 9.73 S 15.88

Gef. C 48.78 H 4.93 N 9.62 S 15.78

3-Amino-4-N-desmethyl-3-desoxy-5-O-(methylsulfonyl)-1,2',4,6'-tetrakis-N-(p-tolylsulfonyl)fortimicin KG₂ (12): a) In 5 ml Pyridin und 1 ml Triethylamin werden 0.25 g (0.25 mmol) **11** gelöst. Man leitet bis zur Sättigung Schwefelwasserstoff ein und rührt 1 h bei Raumtemp. Die Mischung wird i. Hochvak. eingeeengt. Pyridinreste werden durch mehrfaches Kodestillieren mit Toluol entfernt. Der Rückstand wird durch Filtration über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol mit Ammoniak gesättigt, 20:1) gereinigt. Ausb. 185 mg (76% auf **11**, 20% auf **4** bezogen).

b) Man löst 3.0 g (2.8 mmol) **4** in 20 ml absol. Dimethylformamid und gibt 0.3 g (12.5 mmol) entöltes Natriumhydrid zu. Nach 10 min fügt man 0.4 g (6.0 mmol) Natriumazid hinzu und erwärmt 10 min auf 60°C. Es wird i. Vak. zur Trockene eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan/Wasser aufgenommen. Die Wasserphase wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Man engt die organische Phase zum Sirup ein, der mit 30 ml Pyridin und 5 ml Triethylamin aufgenommen wird und wie oben zur H_2S -Reduktion eingesetzt und aufgearbeitet wird. Ausb. 1.25 g (45%) Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +55.9$ ($c = 1.7$ in Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): $\delta = 2.38 - 2.42$ (m, 12H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3.13 (s, 3H, CH_3SO_2), 4.60 (d, 1H, 1'-H), 7.25 – 7.83 (m, 16H, C_6H_4); $J_{1,2'} = 2.2$ Hz.

$\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_{13}\text{S}_5$ (981.9) Ber. C 50.15 H 5.24 N 7.13 S 16.30

Gef. C 50.01 H 5.12 N 7.09 S 16.19

3-Amino-4-N-desmethyl-3-desoxyfortimicin KG₂ (13): Es werden 1.3 g (1.32 mmol) **12** in 2 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt mit Trockeneis/Ethanol und kondensiert 100 ml Ammoniak ein. Es wird so lange Natrium in kleinen Stücken eingetragen, bis die tiefblaue Färbung 3 h bestehen bleibt. Man vernichtet das überschüssige Natrium durch vorsichtige Zugabe von Methanol. Nach Einengen der Lösung wird der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und über 100 ml basischen Ionenaustauscher (Lewatit MP 500, OH⁻-Form) gegeben. Das Eluat wird danach mit saurem Austauscher (Lewatit CNP LF, NH₄⁺-Form) behandelt. Man wäscht das Harz mit 200 ml Wasser und eluiert das Produkt mit 5proz. Ammoniaklösung. Nach Gefriertrocknung erhält man das Produkt in Pulverform. Ausb. 70 mg (20%), Schmp. 99.6 °C, $[\alpha]_D^{20} = +91.8$ ($c = 0.9$ in Wasser). – ¹H-NMR (400 MHz, D₂O, int. Standard HOD-Signal bei $\delta = 4.64$): $\delta = 2.00$ (m, 1H, 3'e-H), 3.56 (dd, 1H, 6-H), 3.80 (dd, 1H, 5-H), 4.70 (m, 1H, 4'-H), 5.04 (d, 1H, 1'-H), $J_{4,5} = 4.0$ Hz; $J_{5,6} = 8.0$ Hz; $J_{1,6} = 8.0$ Hz; $J_{1',2'} = 2.0$ Hz.

C₁₂H₂₅N₅O₃ · 2 H₂O (323.4) Ber. C 44.56 H 9.04 N 21.65 Gef. C 43.97 H 8.93 N 21.25

3-O,4-N-Didesmethylfortimicin KG₂ (14): Es werden 1.2 g (1.2 mmol) **8**, wie bei **13** beschrieben, entblockiert. Ausb. 70 mg (20%), Schmp. 103.2 °C, $[\alpha]_D^{20} = +92.3$ ($c = 0.8$ in Wasser). – ¹H-NMR (400 MHz, D₂O, int. Standard HOD-Signal bei $\delta = 4.64$): $\delta = 1.62$ (ddd, 1H, 2a-H), 3.20 (s, 2H, 6'-CH₂), 3.60 (dd, 1H, 6-H), 4.82 (m, 1H, 4'-H), 5.13 (d, 1H, 1'-H); $J_{1,2a} = 11.0$ Hz; $J_{2a,2e} = 14.0$ Hz; $J_{2a,3} = 3.0$ Hz; $J_{1,6} = 9.0$ Hz; $J_{5,6} = 9.0$ Hz; $J_{1',2'} = 2.4$ Hz.

C₁₂H₂₄N₄O₄ · 2 H₂O (324.4) Ber. C 44.56 H 8.73 N 17.32 Gef. C 44.13 H 8.45 N 17.02

4-N-Desmethylfortimicin KG₂ (15): Man setzt 3.0 g (2.8 mmol) **10** ein und entblockiert wie bei **13** beschrieben. Ausb. 185 mg (22%), Schmp. 101.5 °C, $[\alpha]_D^{20} = +97.9$ ($c = 0.83$ in Wasser). – ¹H-NMR (400 MHz, D₂O, int. Standard HOD-Signal bei $\delta = 4.64$): $\delta = 1.49$ (ddd, 1H, 2a-H), 2.05 (ddd, 1H, 3'e-H), 3.20 (s, 3H, OCH₃), 3.40 (m, 1H, 4-H), 3.51 (dd, 1H, 6-H), 3.68 (dd, 1H, 5-H), 4.73 (m, 1H, 4'-H), 5.09 (d, 1H, 1'-H); $J_{1,2} = 11.8$ Hz; $J_{2a,2e} = 14.4$ Hz; $J_{2a,3} = 2.8$ Hz; $J_{4,5} = 4.2$ Hz; $J_{5,6} = 9.0$ Hz; $J_{6,1} = 9.0$ Hz; $J_{1,2e} = 4.4$ Hz; $J_{1',2'} = 2.4$ Hz; $J_{2',3'e} = 5.6$ Hz; $J_{3'a,3'e} = 17.0$ Hz; $J_{3'e,4'} = 5.6$ Hz.

C₁₃H₂₆N₄O₄ · 2 H₂O (338.4) Ber. C 46.14 H 8.94 N 16.56 Gef. C 45.93 H 8.78 N 16.24

1,2',4,6'-Tetra-N-acetyl-4-N-desmethylfortimicin KG₂ (16): Es werden 0.2 g (0.2 mmol) **9** in 1 ml absol. Tetrahydrofuran unter Stickstoff gelöst und mit Trockeneis/Ethanol auf –70 °C gekühlt. Man kondensiert 40 ml Ammoniak ein und gibt in kleinen Portionen so viel Natrium hinzu, bis die blaue Färbung 3 h bestehen bleibt. Man vernichtet das überschüssige Natrium mit Methanol, läßt das Ammoniakgas entweichen und engt i. Vak. ein. Es wird mehrmals mit Methanol/Toluol kodestilliert. Man nimmt mit Methanol auf und gibt 0.5 ml Acetanhydrid zu. Es wird eingedampft und die Essigsäure bzw. Acetanhydrid mit Methanol/Toluol mehrfach kodestilliert. Der Rückstand wird durch Filtration über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (5:1) gereinigt. Farbloser Sirup, Ausb. 21 mg (22%), $[\alpha]_D^{20} = +66.7$ ($c = 0.55$ in Methanol). – ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.85$ (m, 2H, 2a-H, 2e-H), 1.92–2.00 (m, 12H, NAc), 2.02 (m, 1H, 3'a-H), 2.15 (m, 1H, 3'e-H), 3.35 (ddd, 1H, 1-H oder 3-H), 3.77 (d, 1H, 6'-H), 3.83 (dd, 1H, 6-H oder 4-H), 3.89 (d, 1H, 6'-H), 3.97 (dd, 1H, 5-H), 4.05 (ddd, 1H, 2'-H), 4.13 (ddd, 1H, 3-H oder 1-H), 4.20 (dd, 1H, 6-H oder 4-H), 4.80 (m, 1H, 4'-H), 5.31 (d, 1H, 1'-H); $J_{3,4} = 7.0$ Hz; $J_{4,5} = 7.0$ Hz; $J_{5,6} = 4.0$ Hz; $J_{1,6} = 6.4$ Hz; $J_{1',2'} = 2.4$ Hz; $J_{2',3'a} = 11.6$ Hz; $J_{2',3'e} = 6.4$ Hz; $J_{6',6'} = 15.0$ Hz.

C₂₁H₃₄N₄O₈ (470.5) Ber. C 53.61 H 7.28 N 11.91 Gef. C 53.45 H 7.38 N 11.77

1,2',4,6'-Tetra-N-acetyl-5-O-acetyl-4-N-desmethylfortimicin KG₂ (17): 20 mg (42 μmol) **16** in 2 ml absol. Pyridin werden mit 0.1 ml Acetanhydrid umgesetzt. Nach 10 min engt man die Lösung ein und entfernt die Acetanhydridreste durch Kodestillation mit Methanol/Toluol. Der Sirup wird durch Filtration über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 5:1) gereinigt. Ausb. 20 mg

(91%), $[\alpha]_D^{20} = +102.0$ ($c = 0.9$ in Methanol) – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.74$ (ddd, 1H, 2a-H), 1.88–2.05 (m, 17H, 2e-H, 3'a-H, Ac), 2.09 (m, 1H, 3'a-H), 3.46 (dd, 1H, 3-H), 3.64 (d, 1H, 6'-H), 3.88 (d, 1H, 6'-H), 3.96 (ddd, 1H, 2'-H), 3.99 (dd, 1H, 6-H), 4.18 (dd, 1H, 1-H), 4.67 (dd, 1H, 4-H), 4.78 (m, 1H, 4'-H), 5.17 (dd, 1H, 5-H), 5.29 (d, 1H, 1'-H); $J_{1,6} = 9.4$ Hz; $J_{1,2a} = 11.7$ Hz; $J_{1,2e} = 4.4$ Hz; $J_{2a,2e} = 12.0$ Hz; $J_{2a,3} = 6.2$ Hz; $J_{2e,3} = 3.5$ Hz; $J_{3,4} = 3.4$ Hz; $J_{4,5} = 4.6$ Hz; $J_{5,6} = 9.4$ Hz; $J_{1',2'} = 2.6$ Hz; $J_{6',6'} = 15.0$ Hz.

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_9$ (512.6) Ber. C 53.90 H 7.08 N 10.93 Gef. C 53.63 H 7.19 N 10.89

1,2',4,6'-Tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-4-N-desmethylfortimicin KG₂ (18): Man löst 50 mg (0.165 mmol) **15** und 200 mg Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser. Es werden 0.1 ml (0.7 mmol) Chlorameisensäure-benzylester in 5 ml Dioxan zugefügt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wird das Gemisch eingengt. Man nimmt mit Dichlormethan/Wasser auf, extrahiert die Wasserphase mehrfach mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase mit Na_2SO_4 und engt zum Sirup ein. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man ein festes Produkt. Ausb. 125 mg (90%), Schmp. 108.0°C, $[\alpha]_D^{20} = +44.8$ ($c = 1.43$ in Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, $T = 100^\circ\text{C}$, int. Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 3.35$ (s, 3H, OCH_3), 4.95 (m, 1H, 4'-H), 5.74 (d, 1H, 1'-H), 6.60 (d, 1H, NH), 6.98 (d, 1H, NH), 7.12 (d, 1H, NH), 7.27–7.57 (m, 20H, PhCH_2); $J_{1',2'} = 2.6$ Hz; $J_{\text{CH,NH}} = 7.0, 8.0$ Hz.

$\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{12}$ (838.9) Ber. C 64.43 H 6.01 N 6.68 Gef. C 64.35 H 6.09 N 6.63

5-O-Acetyl-1,2',4,6'-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-4-N-desmethylfortimicin KG₂ (19): 20 mg (23 μmol) **18** in 2 ml absol. Pyridin werden mit 0.1 ml Acetanhydrid acetyliert. Nach 10 min engt man i. Hochvak. ein und entfernt Pyridinreste durch Kodestillation mit Toluol. Nach einer Filtration über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (50:1) erhält man das reine Produkt. Ausb. 19 mg (91%), Schmp. 141.0°C, $[\alpha]_D^{20} = +42.7$ ($c = 0.45$ in Dichlormethan). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, $T = 100^\circ\text{C}$, int. Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 2.05$ (s, 3H, OAc), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (dd, 1H, 3-H), 4.46 (dd, 1H, 6-H), 4.84 (m, 1H, 4'-H), 5.18–5.40 (m, 8H, PhCH_2OCO), 5.47 (dd, 1H, 5-H), 5.65 (d, 1H, 1'-H), 6.35 (d, 1H, NH), 6.90 (br. s, 1H, NH), 7.14 (d, 1H, NH), 7.20–7.57 (m, 20H, Ph); $J_{2a,3} = 6.6$ Hz; $J_{3,4} = 3.6$ Hz; $J_{4,5} = 4.4$ Hz; $J_{5,6} = 9.4$ Hz; $J_{1,6} = 9.4$ Hz; $J_{1',2'} = 2.4$ Hz; $J_{\text{CH,NH}} = 8.0, 9.0$ Hz.

$\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{13}$ (868.9) Ber. C 63.58 H 6.03 N 6.45 Gef. C 63.52 H 6.00 N 6.41

1,2',6'-Tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4-N,5-O-carbonyl-4-N-desmethylfortimicin KG₂ (21): Man löst 0.1 g (0.42 mmol) **18** in 15 ml absol. Dimethylformamid und fügt unter Eiskühlung 20 mg (0.8 mmol) entöltes Natriumhydrid zu. Nach 20 min wird mit wäßriger Ammoniumchloridlösung aufgearbeitet. Man engt i. Hochvak. zur Trockene ein und nimmt mit Dichlormethan/Wasser auf. Die Wasserphase wird dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und zum Sirup eingengt. Zur Reinigung wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (30:1) filtriert. Ausb. 74 mg (88%), Schmp. 82.5°C, $[\alpha]_D^{20} = +50.9$ ($c = 1.44$ in Dichlormethan). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, $T = 100^\circ\text{C}$, int. Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 2.03$ (ddd, 1H, 2a-H), 2.40 (ddd, 1H, 3'e-H), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (m, 1H, 3-H), 4.33 (dd, 1H, 6-H), 4.73 (dd, 1H, 5-H), 4.87 (m, 1H, 4'-H), 5.25–5.40 (m, 6H, PhCH_2OCO), 5.82 (d, 1H, 1'-H), 6.67 (d, 1H, NH), 7.09 (d, 1H, NH), 7.20–7.57 (m, 15H, Ph); $J_{1,2a} = 9.8$ Hz; $J_{2a,2e} = 13.8$ Hz; $J_{2a,3} = 3.6$ Hz; $J_{4,5} = 7.4$ Hz; $J_{5,6} = 6.6$ Hz; $J_{1,6} = 10.0$ Hz; $J_{1',2'} = 2.4$ Hz; $J_{2',3'} = 4.8$ Hz; $J_{3'a,3'e} = 11.4$ Hz; $J_{3'e,4'} = 2.4$ Hz; $J_{\text{CH,NH}} = 7.0$ Hz.

$\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{11}$ (730.8) Ber. C 62.46 H 5.79 N 7.67 Gef. C 62.37 H 5.83 N 7.61

1,2',6'-Tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4-N-desmethylfortimicin KG₂ (22): a) Man behandelt 50 mg (0.2 mmol) **21** mit 5 ml 0.1 N $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in Gegenwart von 5 ml Dioxan 8 h bei 70°C. Man neutralisiert mit Trockeneis und zentrifugiert das Bariumcarbonat ab. Die überstehende Lösung wird ein-

geengt und der Rückstand über Kieselgel filtriert (Dichlormethan/Methanol 15:1). Ausb. 32 mg (66%).

b) Es werden 40 mg (0.13 mmol) **15** mit 65 mg (0.26 mmol) Nickel(II)-acetat · 4 H₂O in 3 ml Methanol gelöst und 3 h gerührt. Man gibt 100 mg (0.39 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimid hinzu und rührt 20 h bei 20 °C. Es wird mit 2 ml konz. Ammoniak versetzt und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel, wie oben beschrieben, filtriert. Ausb. 56 mg (60%), Schmp. 77.5 °C, $[\alpha]_D^{20} = +88.6$ ($c = 0.95$ in Methanol). – ¹H-NMR (270 MHz, C₅D₅N, $T = 100$ °C, interner Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 1.27$ (br. s, 2H, NH₂), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 4.89 (m, 1H, 4'-H), 5.22–5.40 (m, 6H, PhCH₂OCO), 5.72 (d, 1H, 1'-H), 6.64 (d, 1H, NH), 7.05–7.53 (m, 15H, PhCH₂); $J_{1,2'} = 2.5$ Hz; $J_{\text{CH,NH}} = 8.0$ Hz.

C₃₇H₄₄N₄O₁₀ (704.8) Ber. C 63.06 H 6.29 N 7.95 Gef. C 62.92 H 6.40 N 7.81

5-O-Acetyl-2',3,6'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-1-N,6-O-carboxylisamin (25): Es werden 20 mg (26 μmol) **24**¹⁶⁾ in 2 ml absol. Pyridin und 0.15 ml (0.5 mmol) Acetanhydrid aufgenommen. Nach 1 h bei 20 °C wird i. Hochvak. eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (30:1) filtriert und aus Dichlormethan/Ether/*n*-Hexan kristallisiert. Ausb. 20 mg (95%), Schmp. 104.1 °C, $[\alpha]_D^{20} = +57.1$ ($c = 0.8$ in Dichlormethan). – ¹H-NMR (270 MHz, C₅D₅N, $T = 100$ °C, int. Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 1.80$ (ddd, 1H, 2a-H), 2.16 (s, 3H, OAc), 2.32–2.50 (m, 2H, 3'-CH₂), 3.60 (ddd, 1H, 1-H), 4.82 (m, 1H, 4'-H), 5.25–5.40 (m, 6H, PhCH₂OCO), 5.59 (d, 1H, 5-H), 5.61 (d, 1H, 1'-H), 6.90–7.12 (m, 3H, NH), 7.25–7.59 (m, 15H, PhCH₂); $J_{1,2a} = J_{2a,2e} = J_{2a,3} = 11.8$ Hz; $J_{1,2e} = J_{2e,3} = 3.6$ Hz; $J_{4,5} = 10.4$ Hz; $J_{5,6} = 8.4$ Hz; $J_{1,2'} = 2.0$ Hz.

C₃₉H₄₂N₄O₁₂ (758.8) Ber. C 61.73 H 5.58 N 7.38 Gef. C 61.65 H 5.52 N 7.33

1-N-Benzyl-2',3,6'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-1-N,6-O-carboxylisamin (26): 0.1 g (0.14 mmol) **24**¹⁶⁾ werden in 5 ml absol. Dimethylformamid gelöst und unter Eiskühlung mit 4 mg (0.16 mmol) frisch entöltem Natriumhydrid versetzt. Man fügt 1.2 ml (0.14 mmol) einer 20proz. Lösung von Benzylbromid in Toluol zu und läßt auf Raumtemp. erwärmen. Nach 1 h wird mit wäßriger Ammoniumchloridlösung die Reaktion beendet. Man dampft i. Vak. ein, nimmt mit Dichlormethan/Wasser auf und schüttelt die Wasserphase dreimal mit je 20 ml Dichlormethan aus. Die organische Phase wird getrocknet und zum gelben Sirup eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit Dichlormethan/Methanol (50:1) erhält man ein kristallines Produkt. Ausb. 80 mg (71%), Schmp. 82.0 °C, $[\alpha]_D^{20} = +87.9$ ($c = 2.15$ in Dichlormethan). – ¹H-NMR (270 MHz, C₅D₅N, $T = 100$ °C, int. Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 1.68$ (ddd, 1H, 2a-H), 3.29 (ddd, 1H, 1-H), 4.50 (s, 2H, PhCH₂N), 4.87 (m, 1H, 4'-H), 5.19–5.40 (m, 6H, PhCH₂OCO), 6.01 (d, 1H, 1'-H), 6.87 (d, 1H, NH), 7.12 (m, 2H, NH), 7.20–7.57 (m, 20H, Ph); $J_{1,2'} = 2.0$ Hz; $J_{1,2a} = J_{2a,2e} = J_{2a,3} = 12.0$ Hz; $J_{1,2e} = J_{2e,3} = 3.0$ Hz; $J_{\text{CH,NH}} = 8.0$ Hz.

C₄₄H₄₆N₄O₁₁ (806.9) Ber. C 65.50 H 5.75 N 6.94 Gef. C 65.35 H 5.81 N 6.90

5-O-Acetyl-1-N-benzyl-2',3,6'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-1-N,6-O-carboxylisamin (27): Man löst 20 mg (25 μmol) **26** in 2 ml absol. Pyridin und fügt 0.15 ml (0.5 mmol) Acetanhydrid hinzu. Nach 1 h bei 20 °C engt man i. Hochvak. zum Sirup ein. Nach Filtration über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (30:1) erhält man aus Dichlormethan/Ether/*n*-Hexan Kristalle. Ausb. 19.5 mg (93%), Schmp. 96 °C, $[\alpha]_D^{20} = +84.4$ ($c = 0.85$ in Dichlormethan). – ¹H-NMR (270 MHz, C₅D₅N, $T = 100$ °C, int. Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 1.63$ (ddd, 1H, 2a-H), 2.04 (ddd, 1H, 2e-H), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.28–2.44 (m, 2H, 3'-CH₂), 3.35 (ddd, 1H, 1-H), 4.44 (d, 2H, PhCH₂N), 4.78 (dd, 1H, 5-H), 5.63 (d, 1H, 1'-H), 6.87–7.08 (m, 3H, NH), 7.12–7.57 (m, 20H, PhCH₂); $J_{1,2a} = J_{2a,2e} = J_{2a,3} = 11.6$ Hz; $J_{1,2e} = J_{2e,3} = 3.6$ Hz; $J_{4,5} = 10.6$ Hz; $J_{5,6} = 8.2$ Hz; $J_{1,2'} = 2.5$ Hz.

C₄₆H₄₈N₄O₁₂ (849.9) Ber. C 65.08 H 5.70 N 6.60 Gef. C 65.18 H 5.79 N 6.55

1-N,5-O-Dibenzyl-2',3,6'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-1-N,6-O-carbonsisamin (28): Es werden 50 mg (70 μ mol) **24** in 3 ml Dimethylformamid gelöst und unter Eiskühlung mit 5 mg (0.2 mmol) Natriumhydrid und 1.2 ml (0.15 mmol) einer 20proz. Lösung von Benzylbromid in Toluol versetzt. Nach 1 h gibt man wäßrige Ammoniumchloridlösung zu. Man dampft das Gemisch i. Hochvak. zur Trockene ein und nimmt mit Dichlormethan/Wasser auf. Nach mehrfachem Extrahieren der Wasserphase mit Dichlormethan, Trocknen mit Na_2SO_4 und Einengen der organischen Phase erhält man einen Sirup. Ausb. 47 mg (75%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +77.9$ ($c = 0.89$ in Dichlormethan). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, $T = 100^\circ\text{C}$, int. Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 1.60$ (ddd, 1 H, 2a-H), 2.22 (ddd, 1 H, 2e-H), 2.35–2.55 (m, 2 H, 3'- CH_2), 3.30 (ddd, 1 H, 1-H), 4.55 (s, 2 H, PhCH_2N), 4.85 (m, 1 H, 4'-H), 4.87 (d, 1 H, PhCH_2O), 5.05 (d, 1 H, PhCH_2O), 5.18–5.40 (m, 6 H, PhCH_2OCO), 5.45 (d, 1 H, 1'-H), 6.93 (d, 1 H, NH), 7.18 (m, 2 H, NH), 7.30–7.74 (m, 25 H, PhCH_2); $J_{1,2a} = J_{2a,2e} = J_{2a,3} = 11.8$ Hz; $J_{1,2e} = J_{2e,3} = 3.2$ Hz; $J_{1,2'} = 2.4$ Hz; $J_{\text{CH,NH}} = 7.0$ Hz.

$\text{C}_{51}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{11}$ (897.9) Ber. C 68.29 H 5.84 N 6.25 Gef. C 68.40 H 5.95 N 6.18

2',3,6'-Tris-N-(benzyloxycarbonyl)sisamin (29): a) Man löst 5.0 g (6.9 mmol) **24** in 80 ml Dioxan/Wasser (3:1), erwärmt auf 80°C und fügt 10 ml 0.1 N $\text{Ba}(\text{OH})_2$ zu. Nach 30 min versetzt man den Ansatz mit weiteren 2 ml. Dies wiederholt man, bis die Reaktionslösung basisch bleibt. Es wird mit Trockeneis neutralisiert. Man zentrifugiert mehrfach das Bariumcarbonat ab. Der feste Rückstand wird wiederholt mit methanolischer Ammoniaklösung extrahiert. Die gesammelte klare, gelbe Lösung wird eingengt und über Kieselgel filtriert (Dichlormethan/Methanol mit NH_3 gesättigt 10:1). Man erhält ein schwach gelbes Pulver. Ausb. 0.5 g (11%).

b) Es werden 0.1 g (0.35 mmol) **1** in 5 ml Methanol gelöst und mit 172 mg (0.7 mmol) Nickel(II)-acetat $\cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ versetzt. Nachdem man 4 h bei 20°C gerührt hat, werden 267 mg (1.04 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimid hinzugefügt. Man rührt ca. 12 h und bricht die Reaktion durch Zugabe von 2 ml konz. Ammoniak ab. Es wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird auf 3 g Kieselgel aufgezogen und über Kieselgel, wie oben beschrieben, filtriert. Ausb. 76.6 mg (32%), Schmp. 206.2°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56.7$ ($c = 1.0$ in Pyridin). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, $T = 100^\circ\text{C}$, int. Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 1.96$ (ddd, 1 H, 2a-H), 2.25–2.48 (m, 2 H, 3'- CH_2), 2.62 (ddd, 1 H, 2e-H), 4.84 (m, 1 H, 4'-H), 5.18–5.36 (m, 6 H, PhCH_2OCO), 5.86 (d, 1 H, 1'-H), 6.71 (d, 1 H, NH), 7.00 (s, 1 H, NH), 7.16 (d, 1 H, NH), 7.20–7.53 (m, 15 H, PhCH_2); $J_{1,2a} = J_{2a,2e} = J_{2a,3} = 12.0$ Hz; $J_{1,2e} = J_{2e,3} = 4.0$ Hz; $J_{1,2'} = 2.2$ Hz; $J_{\text{CH,NH}} = 7.0$ Hz.

$\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{10}$ (690.8) Ber. C 62.60 H 6.13 N 8.11 Gef. C 62.48 H 6.31 N 8.03

2',3,6'-Tris-N-(benzyloxycarbonyl)-1-N-(trichloracetyl)sisamin (30): Zu einer Lösung von 0.4 g (0.57 mmol) **29** in 5 ml wasserfreiem Pyridin/Dichlormethan (1:1) tropft man vorsichtig bei -20°C 4.2 ml (0.6 mmol) einer 3proz. Lösung von Trichloressigsäureanhydrid in absol. Dichlormethan zu. Nach 30 min wird das überschüssige Acylierungsreagenz durch Zugabe von methanolischer Ammoniaklösung vernichtet. Man engt die Lösung i. Hochvak. ein. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol 20:1) erhält man ein amorphes Pulver. Ausb. 385 mg (79%), Schmp. 191.2°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +52.0$ ($c = 1.13$ in Dioxan). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, $T = 100^\circ\text{C}$, int. Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 2.04$ (ddd, 1 H, 2a-H), 2.25–2.46 (m, 2 H, 3'- CH_2), 2.67 (ddd, 1 H, 2e-H), 4.86 (m, 1 H, 4'-H), 5.18–5.36 (m, 6 H, PhCH_2OCO), 5.90 (d, 1 H, 1'-H), 6.69 (d, 1 H, NH), 7.00 (br. s, 1 H, NH), 7.17–7.61 (m, 15 H, PhCH_2), 8.70 (s, 1 H, NH); $J_{1,2a} = J_{2a,2e} = J_{2a,3} = 12.0$ Hz; $J_{1,2e} = J_{2e,3} = 4.0$ Hz; $J_{1,2'} = 2.4$ Hz; $J_{\text{CH,NH}} = 7.0$ Hz.

$\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{11}$ (836.1) Ber. C 54.59 H 4.94 Cl 12.72 N 6.70
Gef. C 54.25 H 4.91 Cl 12.35 N 6.67

2',3,6'-Tris-*N*-(benzyloxycarbonyl)-5,6-bis-*O*-(methylsulfonyl)-1-*N*-(trichloracetyl)sisamin (31): Es werden 0.3 g (0.35 mmol) **30** in 10 ml absol. Pyridin/Dichlormethan (1:1) gelöst und auf 0°C gekühlt. Man tropft 0.4 ml (0.76 mmol) Methansulfonylchlorid zu und rührt 2 h bei Raumtemp. Es wird mit wäßriger NaHCO₃-Lösung das überschüssige Säurechlorid vernichtet. Man extrahiert die Wasserphase dreimal mit je 20 ml Dichlormethan, trocknet die organische Phase mit Na₂SO₄ und engt i. Hochvak. zum Sirup ein. Nach chromatographischer Reinigung mit Dichlormethan/Methanol (100:1) erhält man ein amorphes Pulver. Ausb. 280 mg (74%), Schmp. 108.2°C, $[\alpha]_D^{20} = +30.7$ ($c = 2.1$ in Dichlormethan). – ¹H-NMR (270 MHz, C₃D₅N, $T = 100^\circ\text{C}$, int. Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 2.21 - 2.70$ (m, 4H, 2a-H, 2e-H, 3'-CH₂), 3.39 (s, 6H, CH₃SO₂), 4.87 (m, 1H, 4'-H), 5.32 (m, 6H, PhCH₂OCO), 5.68 (d, 1H, 1'-H), 6.62 (d, 1H, NH), 7.07 (d, 1H, NH), 7.20–7.65 (m, 15H, PhCH₂); $J_{1,2'} = 2.1$ Hz; $J_{\text{CH,NH}} = 7.0, 7.4, 8.0$ Hz.

C₄₀H₄₅Cl₃N₄O₁₅S₂ (992.3) Ber. C 48.42 H 4.57 Cl 10.72 N 5.65 S 6.46
Gef. C 48.50 H 4.60 Cl 10.63 N 5.63 S 6.38

2',3,6'-Tris-*N*-(benzyloxycarbonyl)-1,6-epimino-5-*O*-(methylsulfonyl)sisamin (32): a) Man löst 0.1 g (0.1 mmol) **31** in 5 ml Methanol, das mit Ammoniak gesättigt ist. Nach 3 d bei Raumtemp. ist die Reaktion beendet, und man engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol 15:1) gereinigt. Ausb. 50 mg (66%).

b) Eine Lösung von 0.1 g (0.1 mmol) **31** in 5 ml Methanol wird mit 1 ml 0.2 N methanolischer NaOH versetzt. Nach 30 min Rühren bei 40°C wird mit Trockeneis neutralisiert. Man dampft i. Vak. ein und nimmt mit 0.5 N Ammoniaklösung/Dichlormethan auf. Die Wasserphase wird mehrfach mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit wenig Na₂SO₄ getrocknet und zum Sirup eingedampft. Der Rückstand wird, wie oben beschrieben, über Kieselgel gereinigt. Ausb. 53 mg (70%), $[\alpha]_D^{20} = +46.5$ ($c = 0.4$ in Dichlormethan). – ¹H-NMR (270 MHz, C₃D₅N, $T = 100^\circ\text{C}$, int. Standard Pyridinsignal bei $\delta = 8.71$): $\delta = 1.41$ (s, 1H, NH), 1.98 (ddd, 1H, 2a-H), 2.80 (dd, 1H, 6-H), 3.24 (s, 3H, CH₃SO₂), 4.28 (ddd, 1H, 2'-H), 4.32 (dd, 1H, 4-H), 4.91 (m, 1H, 4'-H), 5.23 (dd, 1H, 5-H), 5.25–5.40 (m, 6H, PhCH₂OCO), 5.64 (d, 1H, 1'-H), 6.79 (d, 1H, NH), 7.03 (d, 1H, NH), 7.20–7.65 (m, 15H, PhCH₂); $J_{1,2a} = 8.4$ Hz; $J_{2a,2e} = 13.4$ Hz; $J_{1,6} = 5.8$ Hz; $J_{3,4} = 8.4$ Hz; $J_{4,5} = 6.2$ Hz; $J_{5,6} = 4.2$ Hz; $J_{1',2'} = 2.4$ Hz; $J_{2',3'e} = 2.1$ Hz; $J_{2',3'a} = 8.5$ Hz.

C₃₇H₄₂N₄O₁₁S (750.8) Ber. C 59.19 H 5.64 N 7.46 S 4.27
Gef. C 59.48 H 5.83 N 7.31 S 4.13

- ¹) X. Mitteilung: H. Paulsen, W. von Deyn und W. Röben, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 433.
- ²) H. Umezawa, M. Ueda, K. Maeda, K. Yagishita, S. Kando, Y. Okami, R. Utahara, Y. Osato, K. Nitta und T. Kakeuchi, J. Antibiot., Ser. A **10**, 181 (1957).
- ³) M. J. Weinstein, J. A. Luedemann, E. M. Oden, G. H. Wagman, G. P. Rosselet, J. A. Marquez, C. T. Coniglio, W. Charney, H. L. Herzog und J. Black, J. Med. Chem. **6**, 463 (1963).
- ⁴) M. J. Weinstein, J. A. Marquez, R. T. Testa, G. H. Wagman, E. M. Oden und J. A. Waitz, J. Antibiot. **23**, 551, 555 (1970).
- ⁵) T. Nara, M. Yamamoto, J. Kawamoto, K. Takayama, R. Okachi, S. Takasawa, T. Sato und S. Sato, J. Antibiot. **30**, 533 (1970).
- ⁶) K. Shirahata, G. Shimura, S. Takasawa, T. Jida und T. Takahashi, in Aminocyclitol Antibiotics, Ed. K. L. Rinehart und T. Suami, ASC Symp. Ser. **125**, 309 (1980).
- ⁷) J. R. Martin, P. Johnson, J. Tadanier und A. W. Goldstein, J. Antibiot. **33**, 810 (1980); J. Tadanier, J. R. Martin, P. Kurath, A. W. Goldstein und P. Johnson, Carbohydr. Res. **79**, 91 (1980); J. Tadanier, J. R. Martin, A. M. Nadzan, P. Johnson, J. Holms, R. Hallas, R. Stanaszek, M. Cirovic, D. Grampovnik und A. W. Goldstein, ebenda **96**, 185 (1981); J. Tadanier, R. Hallas, J. R. Martin und R. S. Stanaszek, Tetrahedron **34**, 1309 (1981).
- ⁸) H. Paulsen, R. Jansen und P. Stadler, Chem. Ber. **114**, 837 (1981).

- ⁹⁾ *D. Ikeda, T. Miyasaka, M. Yoshida, Y. Horiuchi, S. Kondo und H. Umezawa, J. Antibiot. 21, 1365 (1979).*
- ¹⁰⁾ *A. Box, R. Freeman und G. Morris, J. Magn. Reson. 42, 164 (1981).*
- ¹¹⁾ *A. Fürst und P. A. Plattner, Abstr. Pap. Int. Congr. Pure Appl. Chem. 12th, New York 1951, 409.*
- ¹²⁾ *T. Deushi, A. Iwasaki, K. Kamiya, T. Miziguchi, M. Nakayama, H. Itoh und T. Mori, J. Antibiot. 32, 1061 (1979).*
- ¹³⁾ *M. Voelter, E. Breitmaier, E. B. Rathbone und A. M. Stephen, Tetrahedron 29, 3845 (1973).*
- ¹⁴⁾ *T. Adachi, Y. Yamada, I. Inoue und M. Saneyoshi, Synthesis 1977, 45.*
- ¹⁵⁾ *T. L. Nagabushan, A. B. Cooper, W. N. Turner, H. Tsai, S. Mc Combie, A. K. Mallams, D. Rane, J. J. Wright, P. Reichert, D. L. Boxler und J. Weinstein, J. Am. Chem. Soc. 100, 5253 (1978).*
- ¹⁶⁾ *H. Paulsen und R. Jansen, Chem. Ber. 114, 843 (1981).*

[168/84]