

Synthesen einiger β -Desosaminglycoside

Hartmut Redlich* und Wolfgang Roy

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

Eingegangen am 29. September 1980

Ausgehend von 3-Azido-3-desoxy-1,2;5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucufuranose (**1**) kann auf dem Wege über 3-Azido-3-desoxy-D-glucose (**2**) das 4,6-Dichlor-3,4,6-tridesoxygalactoderivat **3** dargestellt werden. **3** reagiert mit Titanatetrabromid zum α -Pyranosylbromid **4**, das unter den Bedingungen der Koenigs-Knorr-Reaktion mit den entsprechenden Alkoholen die β -Glycoside **5**–**8** ergibt. Die Umsetzung von **5** und **6** mit Tri-*n*-butylzinnhydrid führt zu den 3-Acetamido-4,6-didesoxyverbindungen **15** und **16**, aus denen durch Basenbehandlung die freien Amine **11** und **12** erhalten werden. Die reduktive Alkylierung führt zu den Desosaminglycosiden **13** und **14**. Ohne Alkalibehandlung können die gleichen Glycoside auch erhalten werden, wenn vor der Zinnhydrid-Reduktion und der reduktiven Alkylierung die Acetatgruppe am C-2 von **5** und **6** abgespalten wird.

Syntheses of Some β -Desosamine Glycosides

Starting from 3-azido-3-deoxy-1,2;5,6-di-*O*-isopropylidene- α -D-glucufuranose (**1**) the 4,6-dichloro-3,4,6-trideoxygalacto derivative **3** has been prepared via 3-azidoglucose **2** by reaction with sulfur chloride in pyridine. With titanium tetrabromide the α -pyranosyl bromide **4** is obtained which with different alcohols gave the β -glycosides **5**–**8** under the conditions of Koenigs-Knorr reaction. Reaction of **5** and **6** with tributyltin hydride yields the 3-acetamido-4,6-dideoxy compounds **15** and **16** from which the amines **11** and **12** have been obtained by treatment with base. Reductive alkylation gave the β -glycosides **13** and **14** of D-desosamine. Without treatment by alkali the same glycosides can be obtained if the acetate group at C-2 in **5** and **6** is removed before tin hydride reduction and reductive alkylation.

D-Desosamin (3,4,6-Tridesoxy-3-dimethylamino-D-xylohexopyranose) ist der wichtigste Kohlenhydratbestandteil der basischen zwölf- und vierzehngliedrigen Makrolidantibiotika^{1–4)}. Dieser Zucker ist stets β -glycosidisch mit den Positionen 3 bzw. 5 der entsprechenden Makrolidringe verknüpft. Für die Darstellung des Desosamins sind verschiedene Verfahren bekannt, jedoch stand bei diesen Synthesen der Strukturbeweis im Vordergrund^{5,6)}. Mit dem zunehmenden Interesse für die Synthese von Makrolidantibiotika^{7–11)} erscheint es angebracht, Verfahren zur Darstellung von β -Glycosiden des Desosamins zu entwickeln, die für einen Einsatz in den entsprechenden Synthesen als geeignet erschienen. Wir haben deshalb versucht, diesen Erfordernissen durch eine gute Verfügbarkeit der Ausgangsmaterialien und eine hohe Selektivität für die β -Glycosidierung Rechnung zu tragen.

In einer vorhergehenden Arbeit¹²⁾ haben wir gezeigt, daß der zum D-Desosamin analoge neutrale Zucker, die D-Chalose (3,4,6-Tridesoxy-3-*O*-methyl-D-xylohexopyra-

Liebigs Ann. Chem. 1981

nose), sich unter den Koenigs-Knorr-Bedingungen weniger gut als die entsprechende 4,6-Dichlor-4,6-didesoxyverbindung zur Glycosidsynthese eignet. Dies hängt offensichtlich damit zusammen, daß polare Substituenten im Zuckermolekül den Verknüpfungsschritt begünstigen. Daher entwickelten wir eine entsprechende Synthesesequenz für das D-Desosamin.

Ergebnisse und Diskussion

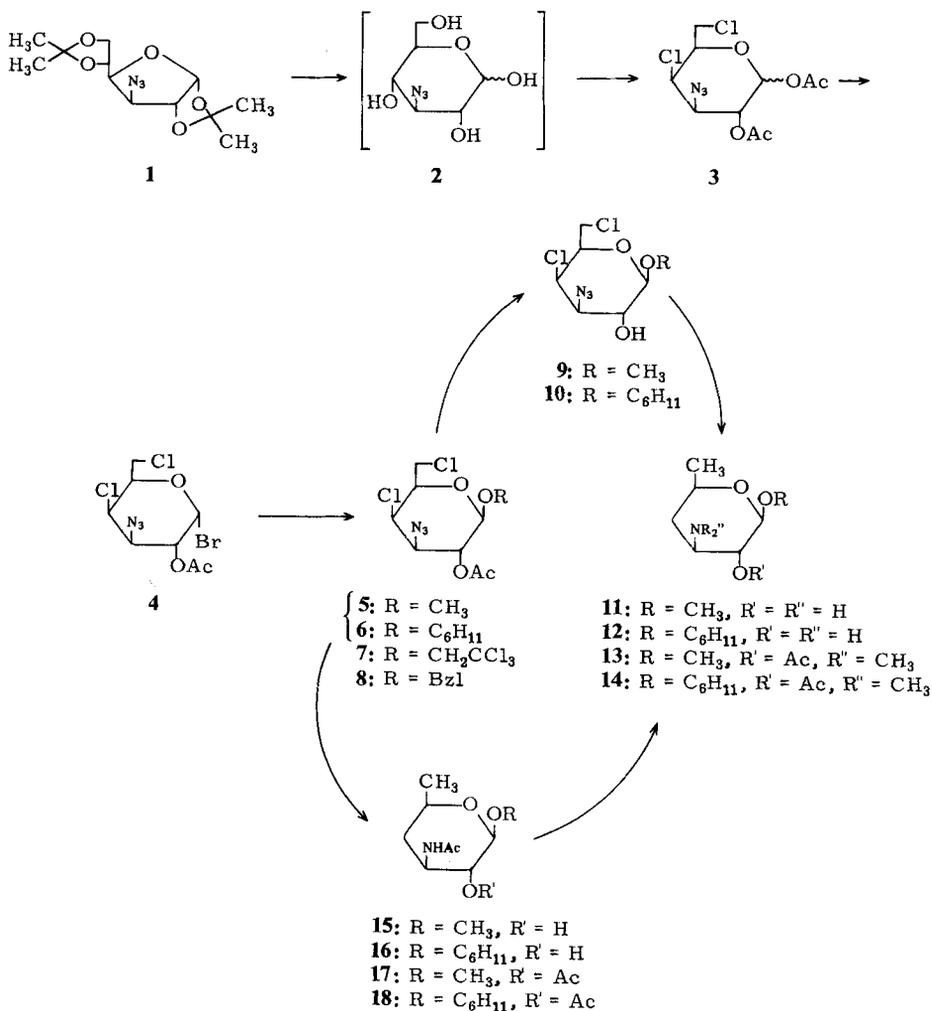
In Analogie zur Umsetzung von 3-*O*-Methylglucose mit Sulfurylchlorid¹³⁾ zur 4,6-Dichlor-4,6-dideoxy-galactopyranose reagiert die aus der 3-Azido-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose¹⁴⁾ (**1**) darstellbare 3-Azido-3-desoxyglucopyranose (**2**) mit Sulfurylchlorid und Nachacetylieren in 82proz. Ausbeute zum 3-Azido-4,6-dichlor-3,4,6-trideoxygalacto-Derivat **3**.

Entsprechend den Untersuchungen von Stevens et al.¹⁵⁾ läßt sich **3** mit Titanetetrabromid zum kristallinen α -Pyranosylbromid **4** umsetzen, das für Glycosidsynthesen unter Koenigs-Knorr-Bedingungen¹⁶⁾ hinreichend stabil ist.

Andere Verfahren zur Darstellung von 1-Halogenosen aus **3** erwiesen sich als wenig brauchbar. So verursacht das Standardreagenz HBr/Eisessig weitgehende Zersetzung des Gesamtmoleküls.

Aufgrund der mit dem analogen Chalcosederivat gemachten Erfahrungen¹²⁾ ist es nicht überraschend, daß sich **4** mit Alkoholen unterschiedlicher Reaktivität in sehr hohen Ausbeuten zu den entsprechenden β -Glycosiden umsetzt. Im Vergleich zum analogen Chalcosederivat zeigt **4** dabei eine deutlich höhere Reaktivität. Es genügt, die Glycosidierung von **4** mit Ag_2CO_3 /Drierite und Molekularsieb (0.4 nm) bei Raumtemperatur zu katalysieren, um vergleichbare oder sogar bessere Ergebnisse zu erzielen. Wesentlich problematischer ist jedoch die Handhabung der 3-Azido-4,6-dichlor-3,4,6-trideoxyverbindungen **5**, **6**, **7** und **8** in die angestrebten Desosaminylderivate, weil neben der Überführung der 4,6-Dichlorfunktion in die 4,6-Dideoxystruktur die Umwandlung der 3-Azidogruppe in eine Dimethylaminofunktion erforderlich ist. Wir haben deshalb an den beiden besonders leicht zugänglichen Verbindungen **5** und **6** alternative Reaktionswege untersucht.

Verfährt man wie bei der im Falle der Chalcose erprobten Reaktionsfolge, d. h. unterwirft man die 4,6-Dichlorverbindung einer radikalischen Desoxygenierung mit Tri-*n*-butyl-zinnhydrid, dann wird tatsächlich die angestrebte 4,6-Dideoxystruktur erhalten. Zudem wird aber auch die 3-ständige Azidogruppe in die Aminofunktion übergeführt. Als Folge des nunmehr basischen Aminstickstoffes in Position 3 tritt eine Acylwanderung ein, so daß als Reaktionsprodukte die 3-*N*-Acetylverbindungen **15** und **16** mit freien 2-ständigen OH-Gruppen in 86proz. Ausbeute erhalten werden. Diese Ausbeuten sind zwar sehr hoch, jedoch ist die Überführung dieser Derivate in die entsprechenden Dimethylaminoverbindungen im Hinblick auf ihren potentiellen Einsatz bei Synthesen von Makrolidantibiotika problematisch. Es gelang lediglich, die freien Amine **11** und **12** durch Umsetzung mit 1 N NaOH bei 80°C zu erhalten. Dieser Reaktionsschritt dürfte im Bereich der Makrolidsynthese nicht anwendbar sein. **11** und **12** lassen sich durch katalytische Hydrierung bei Gegenwart von Formaldehyd mit 80proz. Ausbeute in die Desosaminylglycoside **13** und **14** verwandeln¹⁷⁾.



Zur Vermeidung der Acylwanderung ist es vorteilhaft, aus den Verbindungen **5** und **6** die Acetatgruppe vor der Zinnhydrid-Reduktion abzuspalten. Die Reduktion von **9** und **10** gelingt dann in gleicher Weise und liefert zunächst die freien Amine **11** und **12** mit 4,6-Didesoxystruktur. Die reduktive Alkylierung führt nun unter Bedingungen, die im Bereich der Makrolidantibiotika-Synthesen anwendbar sein sollten, zu den gewünschten Desosamin- β -glycosiden **13** und **14**.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Hinweise: Die Schmelzpunkte wurden mit dem Leitz-Heiztischmikroskop oder dem Mettler-Schmelzpunktbestimmungsapparat FP 61 ermittelt. – Optische Drehungen maß man mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter 241 in 1-dm-Küvetten. – Für $^1\text{H-NMR}$ -Spektren verwendet wurden die Geräte Perkin-Elmer R 32 (90 MHz) oder Bruker WH 270 (270 MHz). Als innerer Standard diente Tetramethylsilan. – Zur Säulenchromatographie nahm man Kieselgel 60 (70–230 mesh; Merck). – Alle Reaktionen wurden durch *Dünnschichtchromatographie* auf DC-Fertigfolien mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck) verfolgt. Laufmittel: Gemische aus Essigsäureethylester/Hexan, Aceton/Hexan, Toluol/Ethanol, Chloroform/Methanol; Anfärbung mit 0.2proz. wäßriger Naphthoresorcin-Lösung/2 N H₂SO₄ (1 : 1) oder ethanolischer Ninhydrin-Lösung (Fa. Merck).

Allgemeine Vorschriften

Acetylierung: Die Lösung der Ausgangsverbindung in absol. Pyridin wird mit Acetanhydrid und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Anschließend wird eingengt und restliches Pyridin durch wiederholtes Aufnehmen in Toluol sowie Abdestillieren entfernt. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft.

Glycosidierung: Das jeweilige Anomerengemisch der 1,2-di-*O*-acetylhexopyranose wird in absol. Chloroform gelöst und mit TiBr₄ etwa 6 h unter Rückfluß gekocht. Der Abbruch der Reaktion erfolgt nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle. Nach dem Abkühlen wird mit Chloroform verdünnt und mit Wasser sowie gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Der nach dem Einengen erhaltene sirupöse *Bromid* wird 1 h i. Hochvak. getrocknet und für die Glycosid-synthese sofort unter Lichtausschluß in absol. Dichlormethan gelöst. Es werden Molekularsieb (0.4 nm), Drierite (Mesh 8, Fa. Fleuger, Wijnegem/Belgien) sowie das jeweilige Aglycon (Molverhältnis Bromid zu Aglycon 1 : 1.5) zugegeben und 15 h bei Raumtemp. verrührt. Der Ansatz wird mit Chloroform verdünnt, über Celite filtriert und dieses mit Chloroform nachgewaschen. Das Filtrat wird mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Hexan.

Reduktion mit Tributylzinnhydrid: Die zu enthalogenierende Hexopyranose, Tri-*n*-butylzinnhydrid und etwas Azo-2-methylpropanonitril werden in absol. Toluol unter Stickstoff gelöst. Der Ansatz wird in ein auf 140°C vorgeheiztes Ölbad gebracht und etwa 15 h unter Rückfluß gekocht. Der Abbruch der Reaktion erfolgt nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle. Die abgekühlte Lösung wird filtriert und das Toluol abdestilliert. Der zurückbleibende Sirup wird auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit Petrolether (60–70°C) gewaschen, bis dieser rein abläuft. Das Produkt läßt sich mit Essigsäureethylester/Hexan eluieren. Für analytische Zwecke erfolgte eine weitere Reinigung durch Umkristallisieren.

Reduktive Alkylierung der 3-Azido-6-chlor-3,6-dideoxyhexopyranosen: Die Ausgangsverbindung wird in Methanol gelöst und mit Pd/C unter H₂ 35 min bei 20°C gerührt. Danach wird eine 34proz. Formaldehyd-Lösung zugegeben und weitere 24 h unter H₂ bei Raumtemp. gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

Alkalische Verseifung der 3-Acetamidohexopyranosen: Die Lösung der Ausgangsverbindung in 1 N NaOH wird 4 h unter Rückfluß gekocht und die Reaktion nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle abgebrochen. Anschließend wird 12 h kontinuierlich mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft.

Einzelverbindungen

1,2-Di-O-acetyl-3-azido-4,6-dichlor-3,4,6-tridesoxy-D-galactopyranose (3): Verbindung **1** (16 g, 56 mmol; dargestellt entsprechend Lit.¹⁴⁾ wird in 2 N H₂SO₄ (120 ml) 5 h bei 120°C gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Bariumcarbonat neutralisiert, über Celite filtriert und der Filterrückstand erschöpfend mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand in Ethanol aufgenommen, die Lösung mit MgSO₄ getrocknet und erneut eingedampft. Das i. Hochvak. getrocknete Rohprodukt (11 g, 53.6 mmol) wird in absol. Pyridin (40 ml) und Chloroform (100 ml) gelöst und unter Kühlung (Trockeneis/Aceton) tropfenweise mit Sulfurylchlorid (26 ml) versetzt. Der Ansatz wird weitere 2 h bei -70°C gehalten und dann 6 h bei Raumtemp. gerührt. Nun wird mit Chloroform (200 ml) verdünnt und mit 2 N HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Die Chloroformphase wird über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Sirup wird in Methanol (100 ml) gelöst und die Lösung unter Rühren tropfenweise so lange mit einer 10proz. Natriumiodid-Lösung in Methanol/Wasser (1:1) versetzt, bis kein Iod mehr entsteht. Nun wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, mit 50proz. Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wird kontinuierlich mit Chloroform extrahiert, der Gesamtauszug getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Sirup wird entsprechend der allgemeinen Vorschrift nachacetyliert. Die weitere Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Aceton. Eindampfen des Eluats und Umkristallisieren des Rückstands aus Essigester/Hexan. Ausb. 12.5 g (72%); Schmp. 81°C [α]_D²⁰ = 119.2° (c = 0.5, Chloroform). - ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 6.35 (d; 1-H), 5.70 (d; 1-H); $J_{1,2}$ = 3.0, $J_{1,2}$ = 8.0 Hz.

C₁₀H₁₃Cl₂N₃O₅ (325.1) Ber. C 36.83 H 4.02 Cl 21.74 N 12.88

Gef. C 36.64 H 4.03 Cl 21.53 N 12.39

2-O-Acetyl-3-azido-4,6-dichlor-3,4,6-tridesoxy- α -D-galactopyranosylbromid (4): Das Anomerenmischung **3** (2.0 g, 6.2 mmol) wird in Chloroform (25 ml) gelöst, nach der allgemeinen Vorschrift mit TiBr₄ (3.0 g, 8.1 mmol) in das Bromid übergeführt und dieses sofort zur Glycosidsynthese eingesetzt. Ausb. 1.96 g (92%) **4**; Schmp. 132°C, [α]_D²⁰ = +254.3° (c = 1.0, Chloroform). - ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 6.70 (d; 1-H), 5.05 (dd; 2-H), 4.28 (dd; 3-H), 4.60 (dd; 4-H), 4.44 (m; 5-H), δ_A = 3.73 und δ_B = 3.64 (ABX-Signal), 2.19 (s; 2-COCH₃); $J_{1,2}$ = 4.0, $J_{2,3}$ = 10.4, $J_{3,4}$ = 3.4, $J_{4,5}$ = 1.4, $J_{5,6}$ = 8.0, $J_{5,6'}$ = 5.6, $J_{6,6'}$ = 11.0 Hz.

C₈H₁₀BrCl₂N₃O₃ (347.0) Ber. C 27.69 H 2.90 Br 23.03 Cl 20.43 N 12.11

Gef. C 28.08 H 2.80 Br 22.43 Cl 20.11 N 11.49

Methyl-2-O-acetyl-3-azido-4,6-dichlor-3,4,6-tridesoxy- β -D-galactopyranosid (5): Aus 2.0 g (6.2 mmol) **3** frisch hergestelltes **4** wird in absol. Dichlormethan (12 ml) gelöst und ergibt mit Methanol (0.3 g, 9.3 mmol) nach der allgemeinen Vorschrift das Methylglycosid **5**. Ausb. 1.2 g (71%); Schmp. 113°C, [α]_D²⁰ = -8.4° (c = 1.0, Methanol). - ¹H-NMR (270 MHz, [D₆]Benzol): δ = 3.98 (d; 1-H), 5.52 (dd; 2-H), 2.98 (dd; 3-H), 3.85 (dd; 4-H), 3.41-3.08 (m; 5-H, 6-H, 6'-H), 3.22 (s; 1-OCH₃), 1.75 (s; 2-COCH₃); $J_{1,2}$ = 7.8, $J_{2,3}$ = 10.4, $J_{3,4}$ = 3.4, $J_{4,5}$ = 1.4 Hz.

C₉H₁₃Cl₂N₃O₄ (298.1) Ber. C 36.26 H 4.40 Cl 23.78 N 14.09

Gef. C 36.25 H 4.37 Cl 23.85 N 14.15

Cyclohexyl-2-O-acetyl-3-azido-4,6-dichlor-3,4,6-tridesoxy- β -D-galactopyranosid (6): Aus frisch hergestelltem **4** (1.96 g, 5.65 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift mit Cyclohexanol (0.85 g, 8.48 mmol) das Cyclohexylglycosid **6** hergestellt. Ausb. 1.45 g (70%); Schmp. 116.5°C, [α]_D²⁰ = -1.1° (c = 1.0, Chloroform). - ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 4.58 (d; 1-H), 5.26 (dd; 2-H), 4.0-3.5 (m; 5-H, 6-H, 6'-H und 1H v. Cyclohexyl), 4.51 (dd; 4-H), 2.11 (s; 2-COCH₃), 2.0-1.1 (m; 10H v. 1-Cyclohexyl); $J_{1,2}$ = 8.0, $J_{2,3}$ = 10.4, $J_{4,5}$ = 1.4 Hz.

C₁₄H₂₁Cl₂N₃O₄ (366.2) Ber. C 45.91 H 5.78 Cl 19.36 N 11.47

Gef. C 45.73 H 5.86 Cl 19.53 N 11.48

2,2,2-Trichlorethyl-2-O-acetyl-3-azido-4,6-dichlor-3,4,6-tridesoxy- β -D-galactopyranosid (7): Frisch hergestelltes **4** (300 mg, 0.86 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift mit 2,2,2-Trichlorethanol (0.19 g, 1.29 mmol) umgesetzt. Ausb. 300 mg (53%); Schmp. 161 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.2^\circ$ ($c = 0.5$, Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.85$ (d; 1-H), 5.38 (dd; 2-H), 3.98–3.82 (m; 3-H und 5-H), 4.52 (dd; 4-H), 3.82–3.63 (m; 6-H und 6'-H), 4.40 und 4.16 (je d; 1- $\text{Cl}_3\text{C-CH}_2$), 2.15 (s; 2-COCH₃); $J_{1,2} = 7.8$, $J_{2,3} = 10.4$, $J_{3,4} = 3.4$, $J_{4,5} = 1.0$, $J_{5,6} = 7.0$, $J_{5,6'} = 6.2$, $J_{6,6'} = 11.0$, $J_{\text{CCl}_3\text{-CH}_2} = 12.2$ Hz.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_5\text{N}_3\text{O}_4$ (415.4) Ber. C 28.91 H 2.91 Cl 42.66 N 10.11
Gef. C 30.35 H 2.87 Cl 42.38 N 9.96

Benzyl-2-O-acetyl-3-azido-4,6-dichlor-3,4,6-tridesoxy- β -D-galactopyranosid (8): Frisch hergestelltes **4** (1.96 g, 5.65 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift mit Benzylalkohol (0.92 g, 8.48 mmol) umgesetzt. Ausb. 1.5 g (71%); Schmp. 82 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.3^\circ$, ($c = 1.0$, Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.48$ (d; 1-H), 5.34 (dd; 2-H), 4.0–3.63 (m; 3-H, 5-H, 6-H, 6'-H), 4.44 (dd; 4-H) 7.34 (m; Ph), 4.90 und 4.62 (je d; Ph-CH₂), 2.08 (s; 2-COCH₃); $J_{1,2} = 7.8$, $J_{2,3} = 10.4$, $J_{3,4} = 3.4$, $J_{4,5} = 1.0$, $J_{\text{Ph-CH}_2} = 12.4$ Hz.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (374.2) Ber. C 48.14 H 4.58 Cl 18.95 N 11.23
Gef. C 47.82 H 4.58 Cl 18.76 N 11.66

Methyl-3-azido-4,6-dichlor-3,4,6-tridesoxy- β -D-galactopyranosid (9): Die Lösung von 500 mg (1.67 mmol) **5** und einer katalytischen Menge Natriumhydrid (50proz. in Öl) in 50 ml absol. Methanol wird 12 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach dem Neutralisieren mit Trockeneis wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 420 mg (98%); Schmp. 134.8 °, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.4^\circ$, ($c = 1.0$, Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.26$ (d; 1-H), 3.78–3.63 (m, überlappend; 2-H und 5-H), $\delta_{\text{A}} = 3.70$ und $\delta_{\text{B}} = 3.65$ (3-H und ABX-Signal), 4.45 (dd; 4-H), 3.60 (s; 1-OCH₃), 2.78 (s; 2-OH); $J_{1,2} = 7.4$, $J_{2,3} = 10.0$, $J_{3,4} = 3.4$, $J_{4,5} = 1.0$, $J_{5,6} = 7.0$, $J_{5,6'} = 6.4$, $J_{6,6'} = 10.8$ Hz.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (265.0) Ber. C 32.83 H 4.33 Cl 27.69 N 16.41
Gef. C 32.95 H 4.31 Cl 27.81 N 16.24

Cyclohexyl-3-azido-4,6-dichlor-3,4,6-tridesoxy- β -D-galactopyranosid (10): 500 mg (1.36 mmol) **6** werden wie **5** (voranstehend) mit Natriumhydrid in Methanol entacetyliert. Ausb. 430 mg (97%); Schmp. 98.1 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1.8^\circ$, ($c = 1.0$, Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.44$ (d; 1-H), 3.96–3.78 (m; 2-H, 5-H und 1-H v. Cyclohexyl), $\delta_{\text{A}} = 3.70$ und $\delta_{\text{B}} = 3.60$ (3-H und ABX-Signal), 2.82 (s; 2-OH), 2.08–1.11 (m; 10H v. 1-Cyclohexyl), 4.44 (dd; 4-H); $J_{1,2} = 7.4$, $J_{2,3} = 10.0$, $J_{3,4} = 3.4$, $J_{4,5} = 1.0$, $J_{5,6} = 7.0$, $J_{5,6'} = 6.2$, $J_{6,6'} = 11.0$ Hz.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (324.2) Ber. C 44.46 H 5.91 Cl 21.87 N 12.91
Gef. C 44.55 H 6.10 Cl 22.02 N 12.91

Methyl-3-amino-3,4,6-tridesoxy- β -D-xylohexopyranosid (11):

Verfahren A: 400 mg (1.56 mmol) **9** werden nach der allgemeinen Vorschrift mit Tributylzinnhydrid reduziert. Ausb. 210 mg (84%); Schmp. 142.4 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.2^\circ$ ($c = 0.5$, Methanol).

Verfahren B: 200 mg (0.98 mmol) **15** werden nach der allgemeinen Vorschrift mit 1 N NaOH verseift. Ausb. 150 mg (95%). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.09$ (d; 1-H), 3.04 (dd; 2-H), 2.83 (m; 3-H), 1.87 (m; 4-H_a), 1.36–1.14 (m; 4-H_b), 3.62 (dddd; 5-H), 1.24 (d; 6-H), 3.52 (s; 1-OCH₃) 2.65 (s; 2-OH und 3-NH₂); $J_{1,2} = 7.4$, $J_{2,3} = 9.4$, $J_{3,4} = 4.6$, $J_{3,4a} = 11.4$, $J_{4,5a} = 12.8$, $J_{5,6} = 6.2$ Hz.

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (161.2) Ber. C 52.16 H 9.38 N 8.69 Gef. C 51.94 H 9.40 N 8.00

Cyclohexyl-2-amino-3,4,6-tridesoxy- β -D-xylohexopyranosid (12)

Verfahren A: 400 mg (1.23 mmol) **10** werden nach der allgemeinen Vorschrift mit Tributylzinnhydrid reduziert. Ausb. 240 mg (85%); Schmp. 151.4 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44.0^\circ$, ($c = 0.5$, Methanol).

Verfahren B: 100 mg (0.37 mmol) **16** werden nach der allgemeinen Vorschrift mit 1 N NaOH verseift. Ausb. 80 mg (95%). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.25$ (d; 1-H), 2.99 (dd; 2-H), 2.77 (ddd; 3-H), 3.60 (m; 5-H und 1 H v. Cyclohexyl), 1.22 (d; 6-H), 2.18–1.01 (m; 10 H v. 1-Cyclohexyl, 2-OH, 3-NH₂, 4-H_e und 4-H_d); $J_{1,2} = 7.6$, $J_{2,3} = 9.4$, $J_{3,4_e} = 4.6$, $J_{3,4_d} = 11.6$, $J_{5,6} = 6.2$ Hz.

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (229.3) Ber. C 62.85 H 10.11 N 6.11 Gef. C 63.25 H 10.20 N 5.91

Methyl-2-O-acetyl-3-dimethylamino-3,4,6-tridesoxy- β -D-xylohexopyranosid (13): 70 mg (0.43 mmol) **11** werden entsprechend den allgemeinen Vorschriften reaktiv alkyliert und acetyliert. Ausb. 80 mg (79%) Sirup; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.7^\circ$ ($c = 2.5$, Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.24$ (d; 1-H), 4.82 (dd; 2-H), 2.77 (ddd; 3-H), 1.77 (m; 4-H_e), 1.35 (m; 4-H_d), 3.54 (dddd; 5-H), 1.29 (d; 6-H), 3.47 (s; 1-OCH₃), 2.27 [s; 2-N(CH₃)₂], 2.09 (s; 2-COCH₃); $J_{1,2} = 7.6$, $J_{2,3} = 10.6$, $J_{3,4_e} = 4.4$, $J_{3,4_d} = 12.2$, $J_{4,5_e} = 2.0$, $J_{4,5_d} = 12.8$, $J_{5,6} = 6.2$ Hz.

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (231.2) Ber. C 57.12 H 9.15 N 6.06 Gef. C 56.86 H 9.01 N 5.90

Cyclohexyl-2-O-acetyl-3-dimethylamino-3,4,6-tridesoxy- β -D-xylohexopyranosid (14): 50 mg (0.22 mmol) **12** werden nach den allgemeinen Vorschriften alkyliert und acetyliert. Ausb. 53 mg (81%) Sirup; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.1^\circ$, ($c = 1.87$, Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.43$ (d; 1-H), 4.85 (dd; 2-H), 2.78 (ddd; 3-H), 3.58 (m; 5-H und 1 H v. Cyclohexyl), 1.30 (d; 6-H), 1.97–1.18 (m; 4-H_e, 4-H_a und 10 H v. 1-Cyclohexyl), 2.34 [s; 3-N(CH₃)₂], 2.12 (s; 2-COCH₃); $J_{1,2} = 7.6$, $J_{2,3} = 10.4$, $J_{3,4_e} = 4.2$, $J_{3,4_d} = 12.4$, $J_{5,6} = 6.2$ Hz.

$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (299.1) Ber. C 64.18 H 9.76 N 4.68 Gef. C 63.82 H 9.69 N 4.59

Methyl-3-acetamido-3,4,6-tridesoxy- β -D-xylohexopyranosid (15): 600 mg (2.0 mmol) **5** werden nach der allgemeinen Vorschrift mit Tributylzinhydrid reduziert (Reaktionsdauer 4 h). Ausb. 360 mg (88%); Schmp. 188°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.8^\circ$ ($c = 0.5$, Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.21$ (d; 1-H), 3.23 (dd; 2-H), 3.94 (dddd; 3-H), 2.15 (m; 4-H_e), 1.38–1.18 (m; 4-H_d), 3.69 (m; 5-H und 2-OH), 1.26 (d; 6-H), 6.15 (d; NH), 3.57 (s; 1-OCH₃), 2.03 (s; 3-NHCOCH₃); $J_{1,2} = 7.4$, $J_{2,3} = 10.0$, $J_{3,4_e} = 4.8$, $J_{3,4_d} = 12.0$, $J_{4,5_e} = 2.0$, $J_{4,5_d} = 12.8$, $J_{5,6} = 6.2$, $J_{\text{NH,CH}} = 6.8$ Hz.

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (203.2) Ber. C 53.19 H 8.43 N 6.89 Gef. C 53.26 H 8.34 N 6.78

Cyclohexyl-3-acetamido-3,4,6-tridesoxy- β -D-xylohexopyranosid (16): 370 mg (1.0 mmol) **6** werden mit Tributylzinhydrid reduziert (Reaktionszeit 4 h). Ausb. 230 mg (84%); Schmp. 167.4°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.4^\circ$ ($c = 0.5$, Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.34$ (d; 1-H), 3.19 (dd; 2-H und 2-OH), 3.88 (dddd; 3-H), 2.15–1.07 (m; 4-H_e, 4-H_a, 10 H v. 1-Cyclohexyl), 3.62 (m; 5-H und 1 H v. Cyclohexyl), 1.20 (d; 6-H), 6.18 (d; NH), 1.97 (s; 3-NHCOCH₃); $J_{1,2} = 7.4$, $J_{2,3} = 10.0$, $J_{3,4_e} = 4.8$, $J_{3,4_d} = 12.0$, $J_{5,6} = 6.2$, $J_{\text{NH,CH}} = 6.8$ Hz.

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (271.3) Ber. C 61.97 H 9.29 N 5.16 Gef. C 61.62 H 9.28 N 5.11

Methyl-3-acetamido-2-O-acetyl-3,4,6-tridesoxy- β -D-xylohexopyranosid (17): Die Acetylierung von **15** (100 mg, 0.5 mmol) nach der allgemeinen Vorschrift ergibt 115 mg (95%) Ausb.; Schmp. 150.1°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.85^\circ$ ($c = 1.2$, Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.36$ (d; 1-H), 4.58 (dd; 2-H), 4.12 (dddd; 3-H), 2.15 (m; 4-H_e), 1.41–1.21 (m; 4-H_d), 3.69 (m; 5-H), 1.27 (d; 6-H), 5.86 (d; NH), 2.11 (s; 2-COCH₃), 1.94 (s; 3-NHCOCH₃), 3.51 (s; 1-OCH₃); $J_{1,2} = 7.8$, $J_{2,3} = 10.4$, $J_{3,4_e} = 4.6$, $J_{3,4_d} = 11.8$, $J_{4,5_e} = 1.8$, $J_{4,5_d} = 12.4$, $J_{5,6} = 6.2$, $J_{\text{NH,CH}} = 7.8$ Hz.

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (245.2) Ber. C 53.87 H 7.81 N 5.71 Gef. C 53.77 H 7.88 N 5.60

Cyclohexyl-3-acetamido-2-O-acetyl-3,4,6-tridesoxy- β -D-xylohexopyranosid (18): Die Acetylierung von **16** (100 mg, 0.37 mmol) nach der allgemeinen Vorschrift ergibt 110 mg (95%) Ausb.; Schmp. 136.8°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64.2^\circ$ ($c = 0.5$, Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.49$ (d; 1-H), 4.56 (dd; 2-H), 4.09 (dddd; 3-H), 2.15–2.00 (m; 4-H_e), 1.30 (m; 4-H_d), 3.62 (m; 5-H und

1H v. Cyclohexyl), 1.23 (d; 6-H), 5.91 (d; NH), 2.06 (s; 2-COCH₃), 1.91 (s; 3-NHCOCH₃), 1.90–1.11 (m; 10H v. 1-Cyclohexyl); $J_{1,2} = 7.8$, $J_{2,3} = 10.0$, $J_{3,4} = 4.8$, $J_{3,4a} = 12.0$, $J_{5,6} = 6.2$, $J_{\text{NH,CH}} = 8.0$ Hz.

C₁₆H₂₇NO₅ (313.4) Ber. C 61.32 H 8.68 N 4.47 Gef. C 61.18 H 8.66 N 4.38

-
- 1) S. Masamune, G. S. Bates und J. W. Corcoran, *Angew. Chem.* **89**, 602 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 585 (1977).
 2) C. Djerassi und J. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6390 (1956).
 3) P. F. Wiley, K. Gerzon, E. H. Flynn, M. V. Sigal, jr., O. Weaver, U. C. Quarck, R. R. Chauvette und R. Monahan, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 6062 (1957).
 4) P. F. Wiley, M. V. Sigal, jr., O. Weaver, R. Monahan und K. Gerzon, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 6070 (1957).
 5) A. C. Richardson, *J. Chem. Soc.* **1964**, 5364.
 6) K. Torssell und M. P. Tyagi, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **31**, 7 (1977).
 7) S. Hanessian und G. Rancourt, *Can. J. Chem.* **55**, 1111 (1977).
 8) S. Hanessian, G. Rancourt und Y. Guidon, *Can. J. Chem.* **56**, 1843 (1978).
 9) ^{9a}) S. Masamune, C. U. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spessard, P. E. Georghiou und G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 3512 (1975). – ^{9b}) S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata und A. Fukuzawa, *ibid.* **97**, 3513 (1975).
 10) E. J. Corey, K. C. Nicolaou und L. S. Melvin, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 654 (1975).
 11) E. J. Corey, E. J. Trybulski, L. S. Melvin, K. C. Nicolaou, J. A. Secrist, R. Lett, P. W. Sheldralze, J. R. Falck, D. J. Brunelle, M. F. Haslanger, S. Kim und S. Yoo, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 4618, 4620 (1978).
 12) H. Redlich und W. Roy, *Carbohydr. Res.* **68**, 275 (1979).
 13) B. T. Lawton, D. J. Ward, W. A. Szarek und J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.* **47**, 2899 (1969).
 14) J. D. Stevens, *Methods Carbohydr. Chem.* **6**, 123 (1972); A. C. Richardson, *ebenda* **6**, 218 (1972).
 15) C. L. Stevens, G. H. Ransford, J. Nemeč, J. M. Cahoon und P. M. Pillai, *J. Org. Chem.* **39**, 298 (1974).
 16) G. Wulff und G. Röhle, *Angew. Chem.* **86**, 173 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 157 (1974).
 17) C. L. Stevens, J. Nemeč und G. H. Ransford, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3280 (1972).

[189/80]