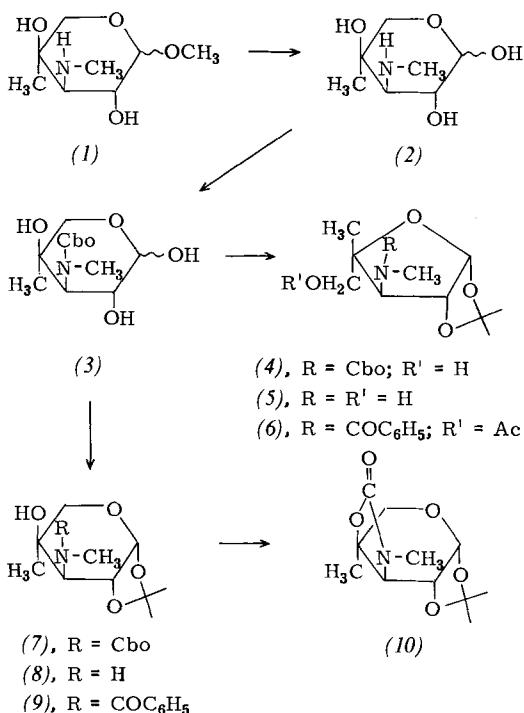


Zur Konfiguration des Garosamins, eines verzweigten Aminozuckers^{**}

Von Wolfgang Meyer zu Reckendorf und Eberhard Bischof^[*]

Das aus dem Komplex der Gentamycine C₁, C_{1a} und C₂^[1] durch Hydrolyse erhältliche Garosamin^[2] nimmt unter der Vielzahl der Monosaccharide aus Antibiotika eine Sonderstellung ein: Es ist der bisher einzige natürliche verzweigtkettige Aminozucker. Die Konstitution der Methylglykoside (1) des Garosamins wurde durch Vergleich mit synthetischem Material^[3] bewiesen, jedoch konnte die Konfiguration des C-4, die NMR-spektroskopisch nicht erfaßbar ist, nur durch IR-spektroskopische Messungen^[3] der zwischen OH an C-4 und NH möglichen Wasserstoffbrücken wahrscheinlich gemacht werden. Diese spektroskopischen Ergebnisse wurden später von anderer Seite^[4] bestätigt. Die im folgenden beschriebene Cyclisierung beweist auf chemischem Wege die Konfiguration des C-4.



Die Hydrolyse des Anomerengemisches (1) (24 Std. Sieden in 1 N HCl) ergab den freien Zucker (2), der ohne Isolierung mit Benzylloxycarbonylchlorid in Natriumcarbonat-Lösung in das Benzylloxycarbonyl-Derivat (3) übergeführt wurde [sirupös; Ausbeute 65%; $[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$ (c=0.9; Methanol)]. (3) ergab durch Umsetzung mit Chlorwasserstoff in Dimethoxypropan (24 Std. Raumtemperatur) und schichtchromatographische Trennung (Kieselgel P; Cyclohexan/Essigester 1:1) das Pyranose-Derivat (7) [obere Zone; sirupös; Ausbeute 33%; $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ (c=0.7; CHCl₃)] und die Furanose (4) [untere Zone; sirupös; Ausbeute 16%; $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ (c=0.7; CHCl₃)]. Der Konstitutionsbeweis der Pyranose- und Furanose-Form erfolgte durch Acylierung.

(7) ergab bei der katalytischen Hydrierung quantitativ die Base (8) [charakterisiert als Hydrochlorid; Fp =

201–205°C; $[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$ (c=0.5; Methanol)]. Daraus entstand durch N-Benzoylierung (9) [sirupös; Ausbeute 43%; $[\alpha]_D^{20} = +38.5^\circ$ (c=1; CHCl₃)], das sich nicht acetylieren ließ (tert. OH). Im Gegensatz dazu ergab (4) nach Hydrierung zu (5) [kristallines Hydrochlorid; Ausbeute 79%; Fp = 210–211°C; $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ$ (c=1; Methanol)] durch anschließende N-Benzoylierung (Benzoesäureanhydrid/Methanol) und Acetylierung (Acetanhydrid/Pyridin) das Acetat (6) [sirupös; Ausbeute 55%; $[\alpha]_D^{20} = -10.5^\circ$ (c=1; CHCl₃)]. Außerdem zeigte das Massenspektrum von (5) (Hydrochlorid) das für Furanozucker charakteristische, durch Verlust des CH₂OH-Restes entstehende Fragment.

Das Pyranose-Derivat (7) erwies sich als sehr alkaliempfindlich. Bei der Behandlung mit Anionenaustauscher (Amberlite IRA 400 OH⁻) in Methanol (2 Std., Raumtemperatur) cyclisierte (7) zum Oxazolidon (10) unter Verlust von Benzylalkohol [Ausbeute 75%; Fp = 123–124°C; $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$; $[\alpha]_{D50}^{20} = -110^\circ$ (c=1; CHCl₃); IR: kein OH oder NH; CO bei 1740 cm⁻¹; Mol.-Gew. 243 (massenspektr.); NMR (CDCl₃; δ in ppm): 5.54 (H-1/d); 4.42 (H-2/q); J_{1,2} = 5 Hz; 3.79 (H-3); J_{2,3} = 2.5 Hz; 3.75 (H-5); 1.39; 1.42, 1.59 (3C—CH₃); 2.97 (N—CH₃)].

Die Ausbildung des Oxazolidinringes ist nach Modellbetrachtungen für die L-Konfiguration des C-4 beweisend. Garosamin ist demnach die 3-Desoxy-3-methylamino-4-C-methyl-L-arabino-pentose in Übereinstimmung mit den spektroskopischen Ergebnissen.

Eingegangen am 4. Juni 1971 [Z 455]

[1] M. J. Weinstein, G. M. Luedemann, E. M. Oden u. G. H. Wagman: Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Ann Arbor, Mich. 1963, S. 1.

[2] D. J. Cooper u. M. D. Yudis, Chem. Commun. 1967, 821.

[3] W. Meyer zu Reckendorf u. E. Bischof, Tetrahedron Lett. 1970, 2475.

[4] D. J. Cooper, M. D. Yudis, R. D. Guthrie u. A. M. Prior, J. Chem. Soc. C 1971, 960.

Eine einfache neue Synthese von Cytidinen^{**}

Von Helmut Vorbrüggen und Ulrich Niedballa^[*]

Bei der bisher gebräuchlichen Umwandlung von Uridinen in Cytidine müssen die alkoholischen Hydroxygruppen der Uridine acyliert werden, bevor die 4-Stellung durch Reaktion mit P₂S₅/Pyridin^[1] oder Vilsmeier-Reagens^[2] für die Umsetzung mit NH₃ oder Aminen zu den Cytidinen aktiviert werden kann.

Man kann den Schutz der alkoholischen Hydroxygruppen, die Aktivierung der 4-Stellung der Uridine sowie den Umsatz mit NH₃ oder Aminen kombinieren, in dem man das bei der Silylierung von Uridinen (1) (R¹ = H, X = O, Y = CH, Z = D-Ribofuranose) gebildete 4-Trimethylsiloxy-Derivat (2) [R¹ = Si(CH₃)₃] in Analogie zur Reaktion der 4-O-Alkyluridine^[3] mit NH₃ oder mit primären oder sekundären Aminen zu den Cytidinen (3) (R¹ = H) umsetzt. Da bei der Silylierung mit Hexamethyldisilazan (HMDS) NH₃ freigesetzt wird, kann man Uridin oder Thymidin mit HMDS und zugesetztem überschüssigem NH₃ im Autoklaven direkt in einem Reaktionsschritt in die Cytidine

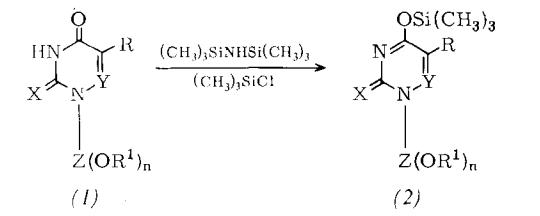
[*] Dr. H. Vorbrüggen und Dr. U. Niedballa
Forschungslaboratorien der Schering AG
1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

[**] Nucleosidsynthesen, 5. Mitteilung. – 4. Mitteilung: H. Vorbrüggen u. U. Niedballa, Tetrahedron Lett. 1970, 3571.

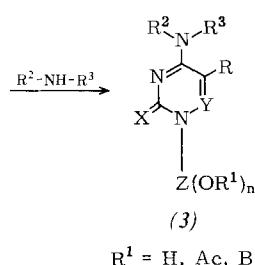
[*] Prof. Dr. W. Meyer zu Reckendorf und Apotheker E. Bischof
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität
44 Münster, Hittorfstraße 58–62

[**] Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, der Fa. E. Merck AG für die Überlassung des Gentamycins (Refobacin®).

überführen. Vor der Umsetzung von (2) insbesondere mit primären Aminen sollte das HMDS abdestilliert werden, denn bei längerem Erhitzen mit HMDS werden die primären Amine silyliert^[4] und setzen sich dann nicht mehr um. Aus *O*-acylierten Uridinen (1) erhält man über (2) ($R^1 = \text{Ac, Bz}$) analog die *O*-acylierten Cytidine (3) ($R^1 = \text{Ac, Bz}$, Bz).

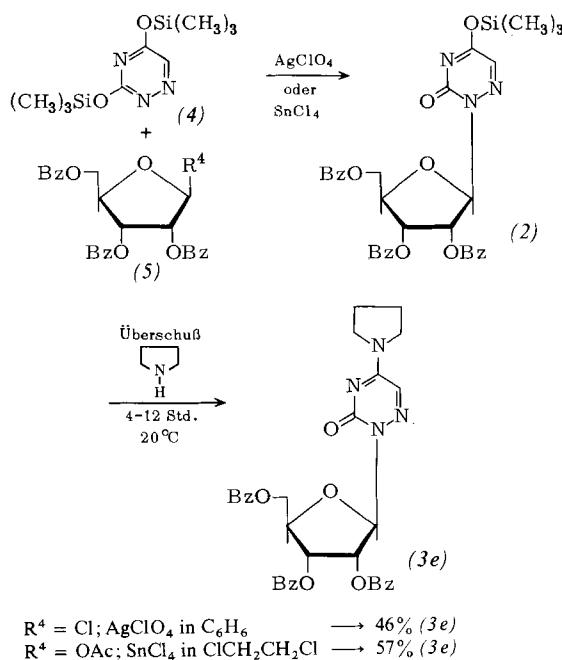


$R^1 = \text{H, Ac, Bz}$ $R^1 = \text{Si(CH}_3)_3, \text{Ac, Bz}$



$R^1 = \text{H, Ac, Bz}$

den 6-Azauridinen, mehrstündigtes Kochen mit HMDS und Trimethylchlorsilan als Katalysator in Benzol ausreicht. In der Tabelle sind die Umsetzungen der 4-Trimethylsiloxy-Derivate (2) mit Aminen zu den freien



$R^4 = \text{Cl; AgClO}_4 \text{ in C}_6\text{H}_6 \longrightarrow 46\% (3e)$
 $R^4 = \text{OAc; SnCl}_4 \text{ in ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \longrightarrow 57\% (3e)$

				(2)								(3)	
	X	Y	R	Z(OR¹)ₙ	Amin $R^2-\text{NH}-R^3$	Lösungs- mittel	T (°C)	t (Std.)	Ausb. (%)	Fp (°C)			
(a)	O	CH	H	2,3,5-Tris(<i>O</i> -trimethylsilyl)-D-ribofuranose	NH ₃	HMDS	162 25 atm	48	80	230 (Zers.)			
(b)	O	CH	H		Pyrroli- din	— [a]	140	20	74	209–11			
(c)	O	N	H		Pyrroli- din	HMDS, Pyridin	120	20	57	164–65			
(d)	O	CH	H		<i>N,N</i> -Di- methyl- äthylene- diamin	— [a]	65	120	62	184–85			
(e)	O	N	H	2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl- D-ribofuranose	Pyrroli- din	HMDS Benzol	22	15	92	186			
(f)	O	N	H		Benzyl- amin	HMDS Benzol	22	65	63	178–79			
(g)	S	N	H	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- D-glucopyranose	β-Phenyl- äthylamin	HMDS Benzol	22	72	84	212			
(h)	S	N	H		Pyrroli- din	HMDS Benzol	22	72	83	162			
(i)	O	CH	CH ₃	3,5-Bis(<i>O</i> -tri- methylsilyl)- 2-deoxy-D- ribofuranose	NH ₃	HMDS [b]	150 25 atm	96	65	193 (Hydrat)			
(j)	O	CH	CH ₃		β-Phenyl- äthylamin	— [a]	120	144	55	182–184			

[a] Das HMDS wurde bei diesen Versuchen *vor* Zugabe des Amins abgedampft.

[b] Die Reaktion wurde in einem glasemaillierten Autoklaven durchgeführt.

Die freien Uridine (1) ($R^1 = \text{H}$) lassen sich nach bekannten Methoden^[4] durch 4- bis 16-stündigtes Erhitzen mit HMDS und etwas Trimethylchlorsilan als Katalysator in die persilylierten Derivate (2) [$R^1 = \text{Si(CH}_3)_3$] überführen, während bei den acylierten Uridinen, insbesondere

($R^1 = \text{H}$) oder *O*-acylierten ($R^1 = \text{Ac, Bz}$) Cytidinen (3) zusammengefaßt.

Da sich das acylierte 4-Trimethylsiloxy-Derivat (2) ($R^1 = \text{Ac, Bz}$) auch als Zwischenprodukt bei der Silyl-Hilbert-Johnson-Reaktion^[5] bildet, haben wir das Bis(tri-

methylsilyl)-Derivat (4) des 6-Azauracils mit dem acylierten Ribose-Derivat (5) in Gegenwart von AgClO_4 ^[6] bzw. SnCl_4 ^[7] umgesetzt und das Zwischenprodukt (2) nach Zusatz von überschüssigem Pyrrolidin direkt in das acyierte Cytidin (3e) in 46% bzw. 57% Ausbeute umgewandelt. Man kann so auf einfache Weise Cytidine aus Uracilen synthetisieren.

Cytidin (3a), $R^1=H$

4.88 g (20 mmol) Uridin wurden in 50 ml HMDS + 5 mg NH_4Cl bei 24°C 30 min mit NH_3 -Gas in einem 100-ml-Autoklaven gesättigt und 48 Std. bei 162°C Innentemperatur/25 atü umgesetzt. Nach Abkühlen und Abblasen wurde der Rückstand in 400 ml Methanol 6 Std. erhitzt, abgedampft und in 100 ml H_2O mit Kohle behandelt. Nach Abdampfen wurden 3.9 g = 80% Cytidin erhalten, das aus Äthanol/ H_2O spontan kristallisierte, $\text{Fp}=230^\circ\text{C}$ (Zers.).

N^4,N^4 -Butylen-cytidin (3b), $R^1=H$

4.88 g (20 mmol) Uridin wurden in 100 ml HMDS und 0.1 ml Trimethylchlorsilan unter Rühren 16 Std. bei 150°C Badtemperatur gekocht. Nach Abdestillieren der Silylierungsmittel wurde der ölige Rückstand mit 4.15 ml (50 mmol) Pyrrolidin versetzt und 20 Std. bei 140°C Badtemperatur unter Rückfluß erhitzt, das Pyrrolidin mit Benzol abdestilliert, der Rückstand in 150 ml Methanol 60 min gekocht, nach Kohlezusatz filtriert und nach Abdampfen aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute 4.4 g = 74%, $\text{Fp}=209-211^\circ\text{C}$.

Ein gegangen am 4. Mai 1971, ergänzt am 14. Juni 1971 [Z 457]

- [1] J. J. Fox et al., J. Amer. Chem. Soc. 81, 178 (1959); J. J. Fox, N. Miller u. I. Wempen, J. Med. Chem. 9, 101 (1966).
- [2] J. Žemlička u. F. Šorm, Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 2052 (1965).
- [3] G. E. Hilbert u. E. F. Jansen, J. Amer. Chem. Soc. 58, 60 (1936); G. A. Howard, B. Lythgoe u. A. R. Todd, J. Chem. Soc. 1947, 1052.
- [4] L. Birköfer u. A. Ritter, Angew. Chem. 77, 414 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 417 (1965); A. E. Pierce: Silylation of Organic Compounds. Pierce Chem. Co., Rockford, Ill., 1968.
- [5] T. Nishimura, B. Shimizu u. I. Iwai, Chem. Pharmac. Bull. (Japan) 11, 1470 (1963); E. Wittenburg, Z. Chem. 4, 303 (1964).
- [6] L. Birköfer, A. Ritter u. H.-P. Kühlthau, Chem. Ber. 97, 934 (1964); E. Wittenburg, Chem. Ber. 101, 1059 (1968).
- [7] U. Niedballa u. H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 82, 449 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 461 (1970).

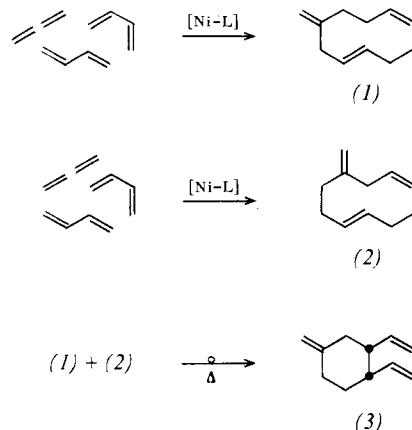
Zur katalytischen Mischoligomerisation von Butadien und Allenen

Von Paul Heimbach, Harald Selbeck und Eduard Troxler^[*]

An Nickel(0)-Ligand-Katalysatoren bilden sich aus Butadien und Äthylen bzw. Alkinen *cis,trans*-Cyclodeca-1,5-dien^[1] bzw. *cis,cis,trans*-Cyclodeca-1,4,7-triene^[2,3].

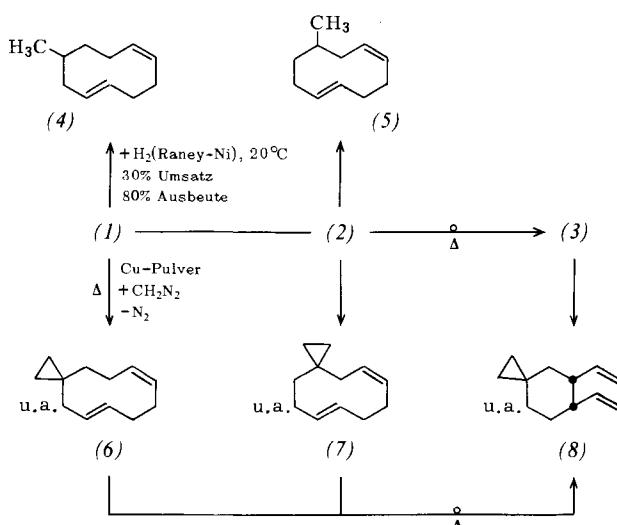
Setzt man Allen und Butadien im Molverhältnis 1:10 am Nickel(0)-tris(2-biphenyl)-phosphit-Katalysator (Ni-L) im Autoklaven um, so bilden sich in 35-proz. Ausbeute 8- bzw. 9-Methylen-*cis,trans*-cyclodeca-1,5-dien (1) bzw. (2) neben großen Mengen höherer Oligomerer,

deren Struktur nicht bestimmt wurde. Leitet man jedoch das Butadien-Allen-Gemisch so in die Katalysatorlösung ein, daß die stationäre Konzentration des Allens gering bleibt, bildet sich am gleichen Katalysator ein Gemisch von (1) und (2) in 69-proz. Ausbeute bezogen auf umgesetztes Allen.



Durch Destillation an einer Drehbandkolonne gelang es, das Gemisch von (1) (63%) und (2) (35%) ($\text{Kp}=53^\circ\text{C}/1.5$ Torr, $n_D^{20}=1.5079$) auf 98% anzureichern. (1) und (2) geben bei der Hydrierung Methylcyclohexan. Durch Umkristallisation aus Äthanol bei tiefen Temperaturen läßt sich (1) in reiner Form gewinnen ($\text{Fp}=3.5-4.0^\circ\text{C}$, $n_D^{20}=1.5088$). 4-Methylen-*cis*-1,2-divinyl-cyclohexan (3) bildet sich beim Erhitzen von (1) und (2) auf 150°C durch Cope-Umlagerung. Reines (3) siedet bei 179°C/760 Torr ($n_D^{20}=1.4848$). Die $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und Massenspektren des Gemisches von (1) und (2) und der reinen Verbindungen (1) und (3) stehen in Einklang mit den angegebenen Strukturen.

Bei dieser Untersuchung konnten zugleich die isomeren zehngliedrigen Ringe (4) und (5), die sich katalytisch aus Butadien und Äthylen bilden^[4], sowie (6) und (7) aus Butadien und Methylencyclopropan^[4,5] zugeordnet wer-



den. Beim Erwärmen einer 1- bis 2-proz. Lösung von Diazomethan in (1), einem Gemisch von (1) und (2) oder in (3) mit Kupfer-Pulver^[8] erhält man in insgesamt 2- bis 3-proz. Ausbeute drei, sechs bzw. drei isomere Kohlenwasserstoffe. Aus den Gemischen können (6), (7) und (8) eindeutig zugeordnet werden^[6,7].

[*] Priv.-Doz. Dr. P. Heimbach, Dipl.-Chem. H. Selbeck
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
433 Mülheim-Ruhr, Kaiser-Wilhelm-Platz 1
Dr. E. Troxler (als Gast)
Exploratory Research
Ciba-Geigy AG
CH-4000 Basel 21 (Schweiz)