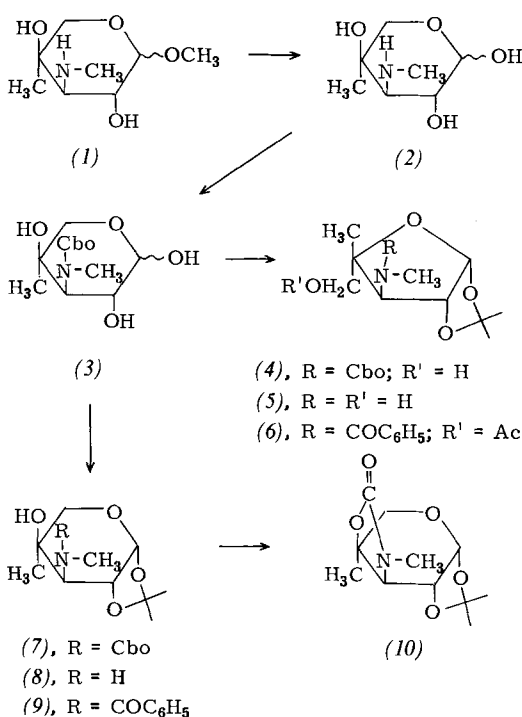


## Zur Konfiguration des Garosamins, eines verzweigten Aminosuckers<sup>[\*\*]</sup>

Von Wolfgang Meyer zu Reckendorf und Eberhard Bischof<sup>[\*]</sup>

Das aus dem Komplex der Gentamycine C<sub>1</sub>, C<sub>1a</sub> und C<sub>2</sub><sup>[1]</sup> durch Hydrolyse erhältliche Garosamin<sup>[2]</sup> nimmt unter der Vielzahl der Monosaccharide aus Antibiotica eine Sonderstellung ein: Es ist der bisher einzige natürliche verzweigt-kettige Aminosucker. Die Konstitution der Methylglykoside (1) des Garosamins wurde durch Vergleich mit synthetischem Material<sup>[3]</sup> bewiesen, jedoch konnte die Konfiguration des C-4, die NMR-spektroskopisch nicht erfassbar ist, nur durch IR-spektroskopische Messungen<sup>[3]</sup> der zwischen OH an C-4 und NH möglichen Wasserstoffbrücken wahrscheinlich gemacht werden. Diese spektroskopischen Ergebnisse wurden später von anderer Seite<sup>[4]</sup> 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 Benzoyloxycarbonylchlorid in Natriumcarbonat-Lösung in das Benzoyloxycarbonyl-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; CHCl<sub>3</sub>)] und die Furanose (4) [untere Zone; sirupös; Ausbeute 16%;  $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$  (c=0.7; CHCl<sub>3</sub>)]. 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; CHCl<sub>3</sub>)], 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; CHCl<sub>3</sub>)]. Außerdem zeigte das Massenspektrum von (5) (Hydrochlorid) das für Furanosen charakteristische, durch Verlust des CH<sub>2</sub>OH-Restes entstehende Fragment.

Das Pyranose-Derivat (7) erwies sich als sehr alkaliempfindlich. Bei der Behandlung mit Anionenaustauscher (Amberlite IRA 400 OH<sup>-</sup>) in Methanol (2 Std., Raumtemperatur) cyclisierte (7) zum Oxazolidon (10) unter Verlust von Benzylalkohol [Ausbeute 75%; Fp = 123–124°C;  $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$ ;  $[\alpha]_{250}^{20} = -110^\circ$  (c=1; CHCl<sub>3</sub>); IR: kein OH oder NH; CO bei 1740 cm<sup>-1</sup>; Mol.-Gew. 243 (massenspekt.); NMR (CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  in ppm): 5.54 (H-1/d); 4.42 (H-2/q); J<sub>1,2</sub> = 5 Hz; 3.79 (H-3); J<sub>2,3</sub> = 2.5 Hz; 3.75 (2 H-5); 1.39; 1.42; 1.59 (3 C—CH<sub>3</sub>); 2.97 (N—CH<sub>3</sub>)].

Die Ausbildung des Oxazolidinrings 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<sup>[\*\*]</sup>

Von Helmut Vorbrüggen und Ulrich Niedballa<sup>[\*]</sup>

Bei der bisher gebräuchlichen Umwandlung von Uridinen in Cytidine müssen die alkoholischen Hydroxygruppen der Uridine acyliert werden, bevor die 4-Stellung durch Reaktion mit P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>/Pyridin<sup>[1]</sup> oder Vilsmeier-Reagens<sup>[2]</sup> für die Umsetzung mit NH<sub>3</sub> 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 NH<sub>3</sub> oder Aminen kombinieren, in dem man das bei der Silylierung von Uridinen (1) (R<sup>1</sup> = H, X = O, Y = CH, Z = D-Ribofuranose) gebildete 4-Trimethylsiloxy-Derivat (2) [R<sup>1</sup> = Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] in Analogie zur Reaktion der 4-O-Alkyluridine<sup>[3]</sup> mit NH<sub>3</sub> oder mit primären oder sekundären Aminen zu den Cytidinen (3) (R<sup>1</sup> = H) umsetzt. Da bei der Silylierung mit Hexamethyldisilazan (HMDS) NH<sub>3</sub> freigesetzt wird, kann man Uridin oder Thymidin mit HMDS und zugesetztem überschüssigem NH<sub>3</sub> im Autoklaven direkt in einem Reaktionsschritt in die Cytidine

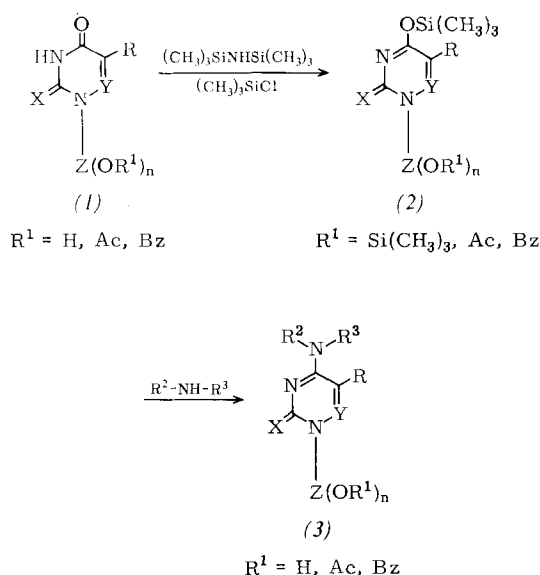
[\*] Prof. Dr. W. Meyer zu Reckendorf und Apotheker E. Bischof  
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität  
44 Münster, Hittorfstraße 58–62

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

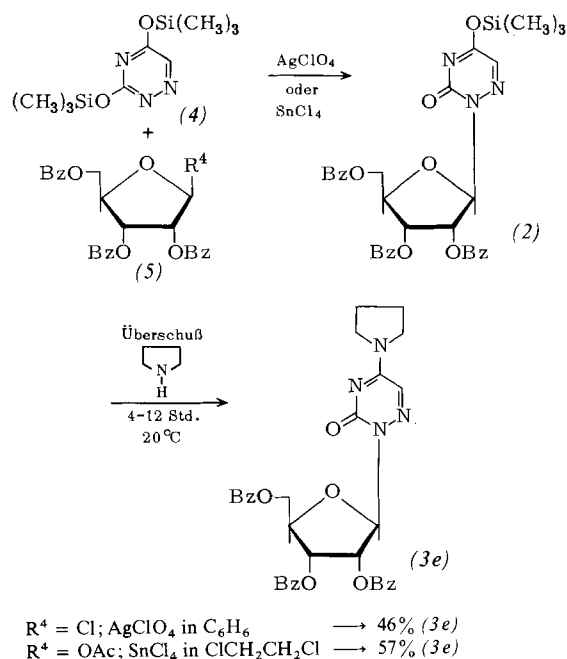
[\*] Dr. H. Vorbrüggen und Dr. U. Niedballa  
Forschungslaboratorien der Schering AG  
1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

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

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<sup>[4]</sup> 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) ( $R^1 = \text{Ac, Bz}$ ).



den 6-Azuridinen, mehrstündiges 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



(2)								(3)	
X	Y	R	Z(OR <sup>1</sup> ) <sub>n</sub>	Amin R <sup>2</sup> -NH-R <sup>3</sup>	Lösungs- mittel	T (°C)	t (Std.)	Ausb. (%)	Fp (°C)
(a)	O	CH	H	2,3,5-Tris( <i>O</i> -trimethylsilyl)- <i>D</i> -ribofuranose	NH <sub>3</sub>	HMDS 25 atm	48	80	230 (Zers.)
(b)	O	CH	H		Pyrrolidin	— [a]	20	74	209–11
(c)	O	N	H		Pyrrolidin	HMDS, Pyridin	20	57	164–65
(d)	O	CH	H		<i>N,N</i> -Dimethyl- äthylendiamin	— [a]	120	62	184–85
(e)	O	N	H	2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl- <i>D</i> -ribofuranose	Pyrrolidin	HMDS Benzol	15	92	186
(f)	O	N	H		Benzylamin	HMDS Benzol	65	63	178–79
(g)	S	N	H	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- <i>D</i> -glucopyranose	β-Phenyl- äthylamin	HMDS Benzol	72	84	212
(h)	S	N	H		Pyrrolidin	HMDS Benzol	72	83	162
(i)	O	CH	CH <sub>3</sub>	3,5-Bis( <i>O</i> -trimethylsilyl)- 2-desoxy- <i>D</i> -ribofuranose	NH <sub>3</sub>	HMDS [b]	96	65	193 (Hydrat)
(j)	O	CH	CH <sub>3</sub>		β-Phenyl- äthylamin	— [a]	144	55	182–184

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

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

Die freien Uridine (1) ( $R^1 = \text{H}$ ) lassen sich nach bekannten Methoden<sup>[4]</sup> durch 4- bis 16-stündiges Erhitzen mit HMDS und etwas Trimethylchlorsilan als Katalysator in die persilylierten Derivate (2) [ $R^1 = \text{Si(CH}_3\text{)}_3$ ] 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<sup>[5]</sup> bildet, haben wir das Bis(tri-

methoxysilyl)-Derivat (4) des 6-Azauracils mit dem acylierten Ribose-Derivat (5) in Gegenwart von  $\text{AgClO}_4$ <sup>[6]</sup> bzw.  $\text{SnCl}_4$ <sup>[7]</sup> umgesetzt und das Zwischenprodukt (2) nach Zusatz von überschüssigem Pyrrolidin direkt in das acylierte 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  $\text{NH}_4\text{Cl}$  bei 24°C 30 min mit  $\text{NH}_3$ -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  $\text{H}_2\text{O}$  mit Kohle behandelt. Nach Abdampfen wurden 3.9 g = 80% Cytidin erhalten, das aus Äthanol/ $\text{H}_2\text{O}$  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%,  $\text{Fp} = 209\text{--}211^\circ\text{C}$ .

Eingegangen 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. Birkofer 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. Birkofer, A. Ritter u. H.-P. Kuhlthau, 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).

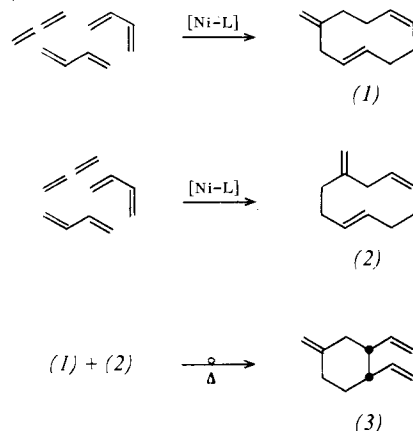
## Zur katalytischen Mischoligomerisation von Butadien und Allenen

Von Paul Heimbach, Harald Selbeck und Eduard Troxler<sup>[\*]</sup>

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

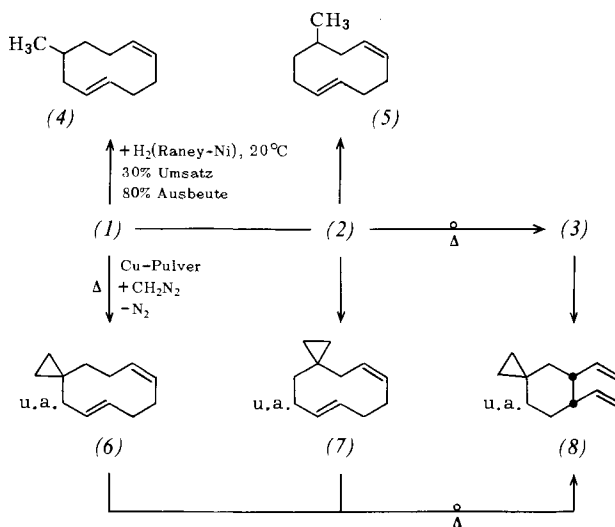
Setzt man Allen und Butadien im Molverhältnis 1:10 am Nickel(0)-tris(2-biphenyl)phosphit-Katalysator ( $\text{Ni-L}$ ) im Autoklaven um, so bilden sich in 35-proz. Ausbeute 8- bzw. 9-Methylen-*cis,trans*-cyclodeca-1,5-dien (1) bzw. (2) neben großen Mengen höherer Oligomerer,

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 Methylcyclodecan. Durch Umkristallisation aus Äthanol bei tiefen Temperaturen läßt sich (1) in reiner Form gewinnen ( $\text{Fp} = 3.5\text{--}4.0^\circ\text{C}$ ,  $n_D^{20} = 1.5088$ ). 4-Methylen-*cis*-1,2-divinyl-cyclohexan (3) bildet sich beim Erhitzen von (1) und (2) auf  $150^\circ\text{C}$  durch Cope-Umlagerung. Reines (3) siedet bei  $179^\circ\text{C}/760$  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 Propylen bilden<sup>[4]</sup>, sowie (6) und (7) aus Butadien und Methylencyclopropan<sup>[4,5]</sup> 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<sup>[8]</sup> 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<sup>[6,7]</sup>.

[\*] 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)