

NUCLEOSIDE IX<sup>1)</sup>

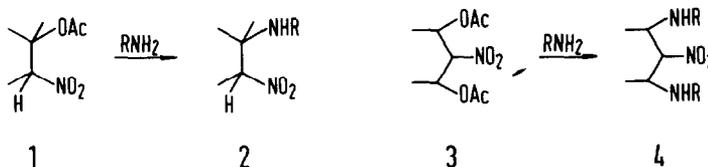
SYNTHESE VON DIAMINO- UND TRIAMINO-ZUCKER-NUCLEOSIDEN

F. W. Lichtenthaler, G. Trummelitz und H. Zinke

Institut für Organische Chemie, Technische Hochschule Darmstadt

(Received in Germany 18 February 1969; received in UK for publication 3 March 1969)

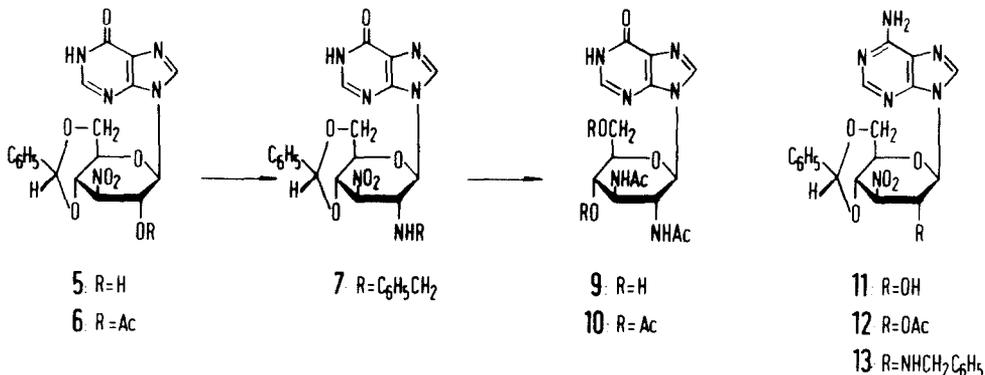
Auf Grund der antibiostischen Eigenschaften einiger natürlicher Vertreter<sup>2)</sup> hat die chemische Synthese von Monoaminozucker-Nucleosiden beachtliches Interesse gefunden, wodurch sowohl für Pentofuranosyl- als auch für Hexopyranosyl-Verbindungen gut ausgearbeitete Darstellungsmethoden zur Verfügung stehen<sup>3)</sup>. Dagegen sind Di- und Triaminozucker-Nucleoside, die als solche oder in Form ihrer Aminoacyl-Verbindungen potentiell pharmakologisches Interesse besitzen, bisher nicht bekannt. Im folgenden berichten wir über einige von der 2,3-Diamino- bzw. 2,3,4-Triamino-glucose abgeleitete Purin- und Pyrimidin-Nucleoside, deren einfache Synthese durch Übertragung der direkten Aminierung von Nitroacetaten (1 → 2)<sup>4-7)</sup> bzw. Nitrodiacetaten (3 → 4)<sup>8, 9)</sup> auf entsprechende 3'-Nitrozucker-Nucleoside ermöglicht wurde.



So läßt sich die  $\alpha$ -Nitro- $\beta$ -acetoxy-Gruppierung in dem durch Acetylierung von 5<sup>10, 11)</sup> leicht zugänglichen 9-[4,6-O-Benzyliden-2-O-acetyl-3-nitro-3-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (6), Zers. P. 238-240°,  $[\alpha]_D^{20} -36^\circ +$ ), durch Umsetzung mit Benzylamin in Dioxan (3 Stdn., 12-15°) glatt (67%) in das entsprechende Nitramin 7 vom Schmp. 227° (Zers.) und  $[\alpha]_D^{20} -52^\circ$ , überführen. Die gluco-Konfiguration bleibt hierbei erhalten, wie aus den NMR-Daten<sup>1)</sup> eindeutig hervorgeht: 7 weist für H-3' ein 1:2:1-Triplett bei 4.59  $\tau$  mit  $J = 10$  Hz auf. Hydrierung von 7 über 10% Palladium/Kohle (60 Stdn.) und anschließende Acetylierung liefert das Di-N-acetat 8, Schmp. 254-256° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20}$

+ ) Alle NMR-Angaben beziehen sich auf DMSO-d<sub>6</sub> als Lösungsmittel; die Drehwerte, sofern nicht anders angeführt, wurden in N,N-Dimethylformamid bestimmt.

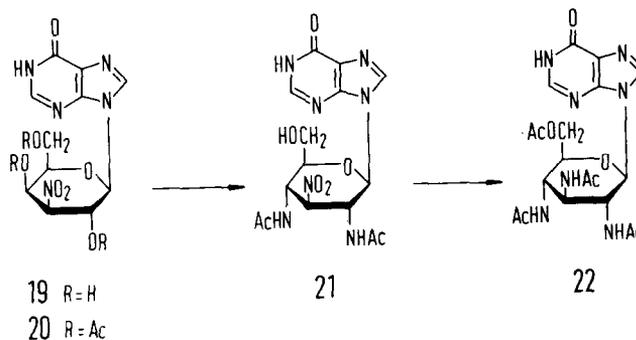
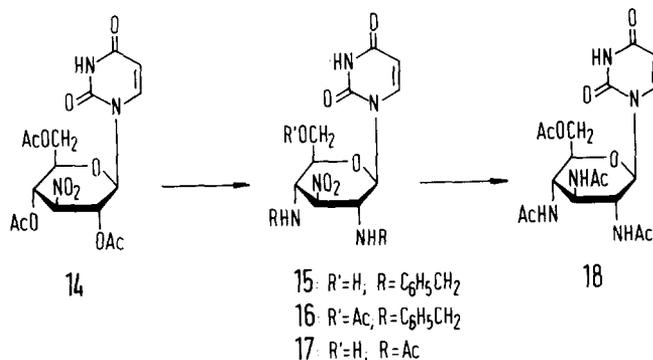
-74° in Methanol. Durch kurze Behandlung von 8 mit 60-proz. Essigsäure bei 100° wird die Ketal-Gruppierung abgespalten unter Bildung von 9-[2,3-Diacetamino-2,3-dideoxy-β-D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (9), Schmp. 230° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} -39^\circ$ , das des weiteren als Tetraacetat 10, Schmp. 195-199° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} -11^\circ$  charakterisiert wurde.



In analoger Weise kann in 9-[4,6-O-Benzyliden-2-O-acetyl-3-nitro-3-desoxy-glucopyranosyl]-adenin (12) die 2'-OAc-Gruppe durch eine Benzylamino-Gruppe ersetzt werden. Unter Erhalt der Konfiguration entsteht das Nitramin 13, Schmp. 186-188°  $[\alpha]_D^{20} -55^\circ$ , dessen Hydrierung noch aussteht. Hierbei wurde 12 (Schmp. 157°,  $[\alpha]_D^{20} -41^\circ$ ) durch Acetylierung von 11 (Schmp. 265° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} -35^\circ$ ) gewonnen, das seinerseits durch Umsetzung des bei Nitromethan-Cyclisierung von Adenosin-dialdehyd anfallenden 3'-Nitrohexosyl-adenin-Gemisches<sup>12, 13)</sup> mit Benzaldehyd/ $ZnCl_2$  und anschließende fraktionierte Kristallisation aus Äthanol erhalten wurde (Ausb. 17%).

Das Reaktionsprinzip 3 → 4, bislang nur an Cyclohexan-Verbindungen<sup>8, 9)</sup> und Hexopyranosiden<sup>9)</sup> realisiert, läßt sich sowohl mit Benzylamin als auch mit Ammoniak als Amin-Komponente auf Nitrozucker-Nucleoside übertragen. So liefert 1-[2,4,6-Tri-O-acetyl-3-nitro-3-desoxy-β-D-glucopyranosyl]-uracil (14)<sup>10)</sup> bei Umsetzung mit Benzylamin (5 Moläquiv.) in wäßriger Lösung das Nitrodiamino-Nucleosid 15, Schmp. 148-150° (Zers.) in 47% Ausbeute, bei Verwendung von Dioxan als Lösungsmittel dagegen dessen 6'-O-Acetat 16, Schmp. 159-161°,  $[\alpha]_D^{20} +37^\circ$  (Aceton), in einer Ausbeute von 72%. Reaktion von 14 mit flüssigem Ammoniak (2 Stdn.) und anschließende N-Acetylierung mit Acetanhydrid in Methanol führt entsprechend zum Nitro-di-N-acetat 17, das nicht kristallisierte, jedoch nach Reinigung über eine Kieselgelsäule als verbrennungsanalytisch reine, amorphe Substanz charakterisiert wurde (Ausb. 49%, Acetyl-Resonanzen bei 8.18 und 8.28 τ). Hydrierung von 16 über Raney-Nickel in Methanol-Wasser

(1:1) bzw. von 17 über Palladium/Kohle in Methanol-Eisessig (20:1) liefert nach Acetylierung jeweils 1-[2, 3, 4-Triacetamino-6-O-acetyl-2, 3, 4-trideoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl]-uracil (18) in 50-60% Ausbeute. Die Verbindung ist amorph, jedoch chromatographisch und verbrennungsanalytisch rein;  $[\alpha]_D^{20} = +4^\circ$  in Methanol; ihre Acetyl-Resonanzen (3H-s bei 8.01, 8.22, 8.23 und 8.30  $\tau$ ) beweisen <sup>1)</sup> die gluco-Konfiguration.



Ausgehend von 9-[2, 4, 6-Tri-O-acetyl-3-nitro-3-desoxy- $\beta$ -D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin (20), Zers. P.  $170^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} -39^\circ$ , das durch Acetylierung von 19<sup>14)</sup> dargestellt wurde, gelangt man durch analoge Umsetzungen in die Reihe der Triaminogluco-syl-purin-Nucleoside. Behandlung von 20 mit konz. wäßrigem Ammoniak (2,5 Stdn.,  $25^\circ$ ) und anschließende N-Acetylierung ergab ein festes, dünnschichtchromatographisch aus zwei Komponenten bestehendes Gemisch, aus dem durch Schichtchromatographie (Kieselgel PF<sub>254</sub>, Vierfach-Entwicklung mit Essigester/Äthanol/Wasser 10:2:1) als Hauptprodukt

21, Schmp.  $237^{\circ}$  (Zers.),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -18^{\circ}$  (Methanol), in 37-proz. Ausbeute abgetrennt wurde. Die gluco-Konfiguration ergab sich aus den NMR-Daten von 21 (1:2:1-t bei  $4.04 \tau$  mit  $J_{\text{aa}} = 9 \text{ Hz}$  für H-3') sowie der Lage der Acetyl-Resonanzen in dem durch Hydrierung und Acetylierung erhaltenen, amorphen Tetraacetat 22 (3H-s bei 8.02, 8.23, 8.25 und  $8.44 \tau$ ).

Der Verlauf dieser Aminierungen läßt sich befriedigend durch einen Eliminierungs-Additions-Mechanismus erklären: basenkatalytische Abspaltung von Essigsäure zu Nitroolefinen und nachfolgende Addition des Amins zum Nitramin, ein Prozeß, der beim Übergang 3  $\rightarrow$  4 zweimal durchlaufen wird. Demnach sollte die Zusammensetzung des entstehenden Nitramin- bzw. Nitrodiamin-Gemisches nur vom sterischen Verlauf der Amin-Addition, nicht dagegen von der konfigurativen Anordnung der Nitro- bzw. Acetoxy-Gruppen abhängen. Dies würde aber bedeuten, daß die bei der Nitromethan-Cyclisierung anfallenden 3'-Nitrohexosyl-Nucleosid-Gemische nicht aufgetrennt werden müssen, sondern nach Acetylierung direkt aminiert werden können. Die Richtigkeit dieser Vermutung zeigt der Befund, daß das bei Nitromethan-Cyclisierung von Inosinaldehyd und anschließender O-Acetylierung erhaltene, aus der galakto- (20) und gluco-Verbindung bestehende, Gemisch mit Ammoniak in ein Nitrodiamin-Gemisch übergeführt wird, das mit dem aus 20 gebildeten identisch ist. Analoge Ergebnisse liefern die Aminierungen der acetylierten 3'-Nitrohexosyl-Nucleosid-Gemische des Thymins<sup>15)</sup> und N-Benzoyl-cytosins<sup>16)</sup>, über die an anderer Stelle berichtet werden wird.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

- 
- 1) VIII. Mitteilung: F. W. Lichtenthaler, G. Bambach und P. Emig, Chem. Ber. 102, 994 (1969).
  - 2) J. J. Fox, K. A. Watanabe und A. Bloch, Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology, 5, 251 (1966).
  - 3) J. A. Montgomery und H. J. Thomas, Advances Carbohydrate Chem. 17, 323 (1962); für neuere Literatur vgl. M. L. Wolfrom und M. W. Winkley, J. org. Chemistry 33, 4227 (1968); F. W. Lichtenthaler in W. Foerst, "Newer Methods of Preparative Organic Chemistry IV", S. 177, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1968.
  - 4) F. D. Chattaway, J. chem. Soc. [London] 1936, 355.

- 5) C. A. Grob und W. v. Tschanner, *Helv. chim. Acta* 33, 1070 (1950); C. A. Grob und F. Reber, *ibid.*, 33, 1776 (1950); C. A. Grob und F. v. Sprecher, *ibid.*, 35, 885, 902 (1952); C. A. Grob und K. Camenisch, *ibid.*, 36, 37 (1953); C. A. Grob, C. Wagner und P. Zoller, *ibid.*, 38, 1689 (1955).
- 6) C. Satoh und A. Kiyomoto, *Chem. pharm. Bull [Tokyo]* 12, 615 (1964); *Carbohydr. Res.* 7, 138 (1968).
- 7) H. H. Baer und T. Neilson, *J. org. Chemistry* 32, 1068 (1967).
- 8) H. H. Baer und M. C. T. Wang, *Canad. J. Chem.* 46, 2793 (1968).
- 9) F. W. Lichtenthaler, P. Voß und N. Majer, *Angew. Chem.* 81, (1969) im Druck.
- 10) F. W. Lichtenthaler und H. P. Albrecht, *Chem. Ber.* 99, 575 (1966).
- 11) F. W. Lichtenthaler, P. Emig und D. Bommer, *Chem. Ber.* 102, 971 (1969).
- 12) J. Beranek, H. A. Friedman, K. A. Watanabe und J. J. Fox, *J. heterocyclic Chem.* 2, 188, (1955).
- 13) F. W. Lichtenthaler, H. P. Albrecht und G. Olfermann, *Angew. Chem.* 77, 131 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* 4, 147 (1965).
- 14) F. W. Lichtenthaler und P. Emig, *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry* 1, 236 (1968).
- 15) F. W. Lichtenthaler und H. P. Albrecht, *Chem. Ber.* 100, 1845 (1967).
- 16) H. A. Friedman, K. A. Watanabe und J. J. Fox, *J. org. Chemistry* 32, 3775 (1967).