

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

## PREPARACION DE 5- $\beta$ -(3-DESOXI-3-NITRO-)-GLUCOPIRANOSIL-4,5-DIACETAMIDO URACILOS

M. MELGAREJO SAMPEDRO y R. RICO GÓMEZ\*

### RESUMEN

La reacción de  $\alpha$ -(R)-(4, 5-diacetamido-1, 3-dimetil-2, 6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropirimidin-5-il),  $\alpha'$ -(R)-hidroximetil diglicolaldehido con nitrometano produce una mezcla de 5-N- $\beta$ -D-(3-nitro-3-desoxi-)-glicopiranosil-4, 5-diacetamido uracilos. De esta mezcla se ha podido aislar el derivado gluco. También se preparan diferentes derivados acetilados. La estructura de dichos compuestos ha sido demostrada por espectroscopia de masas, I. R. y R. M. N. 60 y 200 MHz.

### SUMMARY

The reaction of  $\alpha$ -(R)-(4, 5-diacetamido-1, 3-dimethyl 2, 6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahydropyrimidine-5-yl),  $\alpha'$ -(R)-hydroxymethyl diglycolaldehyde with nitro-methane yielded a mixture of 5-N- $\beta$ -D-(3-desoxi-3-nitro-)-glycopyranosyl-4, 5-diacetamido uracils. From this mixture, the gluco-derivate was removed. Some acetyl-derivates were prepared. The structure of these compounds was demonstrated by Mass, I. R. and N. M. R. 60 and 200 MHz spectroscopies.

### INTRODUCCION

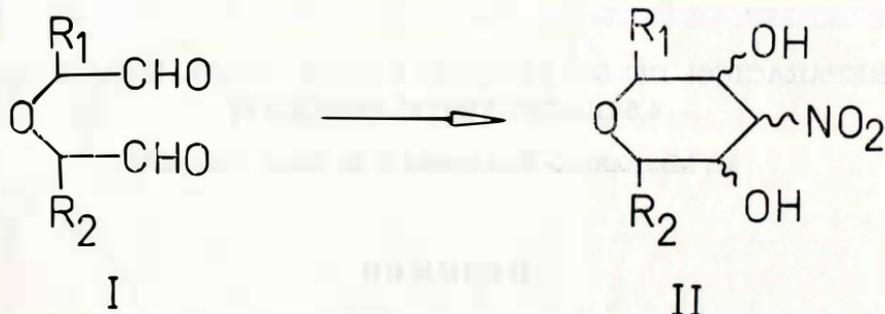
La reacción del nitrometano con un aldehido en medio básico para dar un alcohol (1), aplicada por Sowden a los monosacáridos (2), ha sido extensamente empleada con el fin de aumentar en

---

(\*) Nueva dirección: Departamento de Química Orgánica. Universidad de Málaga.

un átomo de carbono la cadena de un monosacárido; método similar al de Kiliani-Fisher.

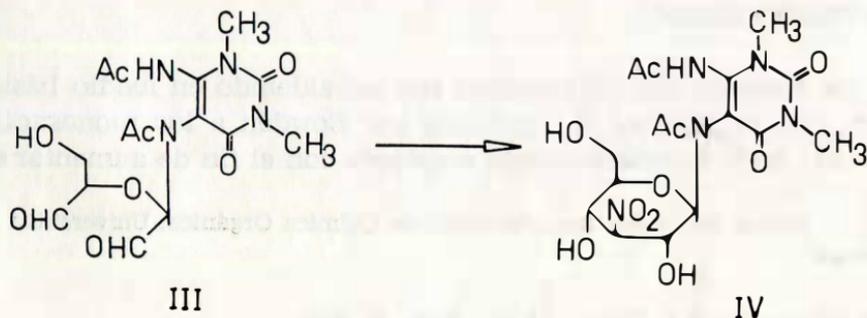
La reacción fue también aplicada a dialdehidos (3) y rápidamente extendida a derivados del aldehído diglicólico I (4), obteniéndose de esta forma 3-deoxi-3-nitro-glicósidos II:



Cuando  $R_1$  es el grupo hidroximetilo los productos obtenidos son 3-deoxi-3-nitro-glicohexopiranósidos. Baer, H.O.L. Fischer han extendido la reacción a dialdehidos procedentes de alquil glicósidos (5). Mientras que el grupo de Lichtenthaler la aplica, extensamente, a dialdehidos procedentes de nucleosidos naturales y compuestos análogos (6).

Nosotros hemos extendido la reacción al producto III, el cual es el dialdehído resultante de la oxidación peryódica del 4,5-diacetamido-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-glucopiranosil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirimidina IIIa, motivados por la gran cantidad de referencias que encontramos en la literatura sobre compuestos análogos e isómeros de nucleosidos con actividad biológica.

## RESULTADOS Y DISCUSION

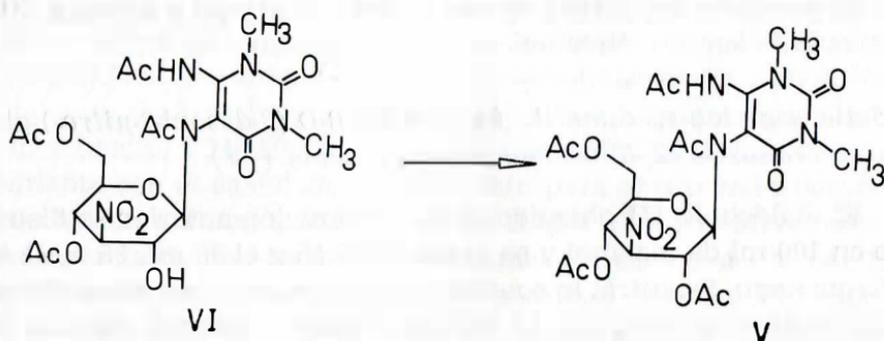


De la reacción de III con nitrometano, en medio básico, se obtiene una mezcla de productos, que en ccf muestra cuatro manchas. Posiblemente, los derivados gluco-, galacto-, mano- y talo-. De dicha mezcla se puede cristalizar un sólido, que presenta en ccf dos manchas.

El producto mayoritario, de esta mezcla, pudo aislarse mediante recrystalización fraccionada, identificándose como el 4, 5-diacetamido-1, 3-dimetil-2, 6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(3-desoxi-3-nitro-)glucopiranosil-1, 2, 3, 6-tetrahidro-pirimidina, IV.

Para comprobar la estructura el producto fue acetilado con una mezcla de cloruro de acetilo y anhídrido acético a temperatura ambiente. El producto de la reacción es una mezcla de un 75 por 100 de 4, 5-diacetamido-1, 3-dimetil-2, 6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(3-desoxi-3-nitro-4', 6'-di-0-acetil-)glucopiranosil-1, 2, 3, 6-tetrahidro-pirimidina, VI, y un 25 por 100 de 4, 5-diacetamido-1, 3-dimetil-2, 6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(3-desoxi-3-nitro-2', 4', 6'-tri-0-acetil-)glucopiranosil-1, 2, 3, 6-tetrahidro-pirimidina, V.

La acetilación de la mezcla de V y VI, con anhídrido acético-ácido perclórico a 80° C, da, exclusivamente, el producto totalmente acetilado V.



## PARTE EXPERIMENTAL

Los aparatos empleados han sido: Electrothermal Melting Point Apparatus, Polarímetro Perkin-Elmer 141, IR Perkin-Elmer 137, RMM Hitachi-Perkin-Elmer R-20 B (60 MHz), RMN Bruker HFT-200, Espectrómetro de Masas Hewlett-Packard System 5930 A. Los análisis elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno han sido realizados en nuestro Departamento y en el Instituto Nacional de Química Orgánica.

*4, 5-diacetamido-1, 3-dimetil-2, 6 dioxo-5-β-D-glucopiranosil-1, 2, 3, 6-tetrahidro-pirimidina (IIIa)*

Fue preparado por el método descrito por nosotros en (7).

P.F. = 250° C (reblandece a 224° C).  $[\alpha]^{22}_D = -17.5$  (c, 1; agua).

*α-(R)-[N-(4-acetamido-1, 3-dimetil-2, 6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropirimidin-5-il)-N-acetil-]-amino-α'-(R)-hidroximetil-diglicolaldehido (III)*

A una solución de 14.68 g (35 mM) de IIIa en 260 ml de agua a 5° C, se le añaden en primer lugar, una solución de 2.82 g (95 % de 35 mM) de bicarbonato sódico en 60 ml de agua, e inmediatamente, otra de 15.0 g (76 mM) de metaperyodato sódico en 140 ml de agua. Ambas soluciones a la misma temperatura que la primera. Se deja estar durante hora y media en la oscuridad en la nevera. El yodato sódico formado, se precipita por la adición de un litro de alcohol. Se filtra y el filtrado se lleva a sequedad al vacío y a una temperatura inferior a 40° C. El residuo se recoge con alcohol, se filtra y se vuelve a llevar a sequedad. La operación se repite hasta que no precipite más yodato.

El producto resultante es una mezcla de sirupo y espuma sólida, que se emplea directamente en la siguiente reacción.

*4,5-diacetamido-1,3-dimetil-2,6-dioxo-5-N-β-D-(3-desoxi-3-nitro)-glucopiranosil-1, 2, 3, 6-tetrahidro-pirimidina (IV)*

El dialdehido III obtenido en la preparación anterior se disuelve en 100 ml de metanol y se le añaden 2.15 g (1.86 ml, 35 mM) de nítrometano. Se enfría la solución a 4° C y se le gotea una solución de metóxido sódico (1.9 g, 35 mM) en 50 ml de metanol, durante un espacio de quince minutos. Se deja estar una hora y media. Luego se neutraliza con una suspensión metanólica de resinas IR-120-H y después se le hace pasar por una columna de las mismas resinas. El eluato se lleva a sequedad al vacío. El residuo muestra en ccf de gel de sílice y eluida con una mezcla de etanol-benceno (1:1) cuatro manchas de Rf 0.8, 0.75, 0.6 y 0.3, además de una mancha alargada entre 0.0 y 0.06. Por cristalización de etanol se recoge un sólido que en ccf muestra dos manchas de Rf 0.6 y 0.3, siendo mayoritario el producto de Rf = 0.6. Después de varias recristalizaciones de etanol se aísla puro el compuesto de Rf = 0.6, que se iden-

tifica como el derivado gluco-. Rendimiento 1.9 g. P.R. = 292°C  $[\alpha]^{22}_D = 18.4$ . Análisis elemental calculado para  $C_{16}H_{23}O_{10}N_5$  (P.M. = 445.3): C, 43.14; H, 5.20; N, 15.72. Encontrado: C, 43.39; H, 5.47; N, 15.51. Datos de IR (KBr):  $\nu$  3508, 3311, 1724, 1700, 1639, 1562, 1360, 1234, 1086, 890, 765, 758  $cm^{-1}$ . Datos de RMN (DMSO):  $\delta$  9.6 (s, 1 H, NHAc); 5.85 (d, 1 H, 10 Hz, Cl'); 5.5 — 4.5 (m, 3 H, C2' — C3' — C4'); 3.6 — 4 (m, 3 H, C5' — C6'); 3.3 y 3.25 (2 s, 6 H, 2 N-Me); 2.1 (s, 3 H, N-Ac posición 5); 1.8 (s, 3 H, N-Ac posición 4). Datos del Espectro de Masas: m/e, 403 (0.5, M-CH<sub>2</sub>CO); 399 (16, M-NO<sub>2</sub>); 385 (34, M-AcOH); 381 (1, M-NO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O); 339 (39, M-AcOH-NO<sub>2</sub>); ...; 254 (100, M-nitroglucosil-); ...; 192 (100, M-1,3-dimetil-diacetamido-uracil-); ...; 46 (77, NO<sub>2</sub>); 43 (100).

4, 5-diacetamido-1, 3-dimetil-2, 6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(3-desoxi-3-nitro-2', 4', 6'-tri-O-acetil-)-glucopiranosil-1, 2, 3, 6-tetrahidro-pirimidina (V).

4, 5-diacetamido-1, 3-dimetil-2, 6-dioxo-5-N- $\beta$ -D-(3-desoxi-3-nitro-3', 6'-di-O-acetil-)-glucopiranosil-1, 2, 3, 6-tetrahidro-pirimidina (VI)

1.5 g de IV se

den 15 ml de cloruro de acetilo. Se agita a temperatura ambiente, hasta que se disuelva el sólido, lo cual ocurre a las dos horas aproximadamente. La mezcla de reacción se lleva a sequedad al vacío; y el producto resultante se purifica recristalizado de etanol. Rendimiento = 1.8 g (90 %).  $[\alpha]^{24}_D = -17.4$  (c, 1; cloroformo). El producto fundió a 148-50°C. Un análisis elemental realizado fue concordante con el calculado teóricamente para el producto peracetilado V. Sin embargo, el espectro de R.M.N.-H a 200 MHz mostró que se trata de una mezcla de un 25 por 100 de V y un 75 por 100 de VI. Del espectro de la mezcla se extrajo el espectro VI descrito en la tabla 1. Datos del espectro de I.R. (KBr): 3450 (m), 3325, 1740, 1720, 1705, 1685, 1650, 1610, 1570, 1510, 1450, 1380, 1350, 1260, 1250, 1100, 1070, 980, 770, 750  $cm^{-1}$ . Datos del espectro de Masas: m/e, 571 (1, M<sub>V</sub>); 529 (10, M<sub>VI</sub> o M<sub>V</sub>-CH<sub>2</sub>CO); 487 (10, M<sub>V</sub>-CH<sub>2</sub>CO); 483 (70, M<sub>V</sub>-CH<sub>2</sub>CO-NO<sub>2</sub> o M<sub>VI</sub>-NO<sub>2</sub>); 463 (30, M<sub>V</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>); 441 (20); 423 (90); 381 (30); 364 (40); 350 (55); 218 (100, M<sub>V</sub>-1,3-dimetil-diacetamido-uracilo); 176 (100, M<sub>VI</sub>-1,3-dimetil-diacetamido-uracilo); ...; 46 (100, NO<sub>2</sub>); 43 (100, Ac).

50 mg de la mezcla de V y VI fue tratada con un ml de una mezcla de anhídrido acético y ácido perclórico (40 ml de anhídrido para 1 gota de ácido), durante 3 horas a 80°C. Se concentró al rotavapor y el residuo fue disuelto en cloroformo y lavado con una

T A B L A I

Desplazamientos quimicos y acoplamientos de primer orden de los derivados acetilados ( Los desplazamientos estan expresado en escala $\delta$ y los acoplamientos entre parentesis en Hz )											
COMPUESTO	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6' c	C6' t	OH	NHAc	N-Me	N-Ac, O-Ac
V	6.30	5.26	4.86	5.61	4.92	4.32	4.20		9.90	3.30-3.50	1.90 a 2.20
	(d, J 10)	(t*, J 10)	(t*, J 10)	(t*, J 10)	(ddd, J 10,5,3)	(dd, J 13,3)	(dd, J 13,5)		(s)	(2 s)	(varios s)
DESACOPLAMIENTO: Irradiando el HC5', el t a 5.61 pasa a d; los H C6' están en la zona de irradiación. Irradiando HC1' el t a 5.26 pasa a d. Irradiando HC3' el t a 5.26 pasa a d y el t a 5.61 pasa a d											
VI	6.03	3.85	4.79	5.37	4.92	4.50	4.11	5.41	8.65	3.40-3.50	1.90 a 2.20
	(d, J 10)	(t*d**, J 10,4)	(t*, J 10)	(t*, J 10)	(ddd, J 10,5,3)	(dd, J 13,3)	(dd, J 13,5)	(d, J 4)	(s)	(2 s)	(varios s)
DESACOPLAMIENTO: Irradiando el HC5', el t a 5.37 pasa a d y el dd a 4.50 pasa a d; el otro H del C6' está en la zona de la irradiación. Irradiando el C2', el d a 6.03 pasa a s; el t a 4.79 pasa a d y el d a 5.41 pasa a s. Irradiando el HC1', el td a 3.85 pasa a dd. Irradiando el HC3', el td a 3.85 pasa a dd y el t a 5.37 pasa a d .											

\* Lo indicado en la Tabla como t es una señal triplete que corresponde a un doble doblete.

\*\* td es un triplete desdoblado .

solución de bicarbonato sódico y después con agua. Decantado y secado con sulfato magnésico anhidrido. La solución clorofórmica se llevó a sequedad y el residuo sólido es identificado como V mediante espectroscopia de R.M.N.-H 200 MHz. El espectro de R.M.N. así obtenido se detalla en la tabla 1.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento:

Al Profesor Doctor don F. J. López Aparicio, Director del Departamento, por su aprobación, consejo y ayuda.

Al Laboratorio de Microanálisis del Instituto «Alonso Barba», por los análisis realizados.

A the Department of Chemistry at the University of Alberta (Edmonton) por los espectros de R. M. N. 200 MHz.

Al Ministerio de Educación por la beca concedida con cargo al Plan de Formación del Personal Investigador concedida a uno de nosotros (R.R.G.).

### BIBLIOGRAFIA

- (1) HENRY, L.: *Compt. Rend.*, 120, 1265 (1895).
- (2) SOWDEN, J. L., y FISCHER, H.O.L.: *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1312 (1944).
- (3) FISCHER, H.O.L., y GRONSHEINTZ, J. J.: *J. Am. Chem. Soc.* 70, 1476 (1948).
- (4) FISCHER, H.O.L., y BAER, H. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 81, 5184 (1959).
- (5) BAER, H. H., y FISCHER, H.O.L.: *Proc. Nat. Acad. Sci.* 44, 991 (1958).  
BAER, H. H., y KIENZLE, F.: *Cand. J. Chem.* 43, 190 (1965).
- (6) LICHTENTHALER, F. W., y ALBRECHT, H. P.: *Chem. Ber.* 99, 575 (1966).  
LICHTENTHALER, F. W., y ZINKE, H.: *J. Org. Chem.* 37, 1612 (1972).
- (7) MELGAREJO SAMPEDRO, M., y RICO GÓMEZ, R.: *An. Quim.*, 72, 998 (1976).