

Wolfgang Pfeleiderer und Margarete Schranner

Synthese von 1-Ribofuranosyl-chinoxalonen-(2)

Aus dem Fachbereich Chemie der Universität Konstanz

(Eingegangen am 10. März 1971)

2-Oxo-1,2-dihydro-chinoxaline (**1**, **2**) lassen sich über die entsprechenden 2-Trimethylsilyloxy-Derivate (**3**, **4**), sowohl mit 1-Brom-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-ribofuranose bei Anwesenheit von HgBr₂/HgO als auch mit 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranose unter der Mitwirkung von SnCl₄ zu 2-Oxo-1-ribofuranosyl-1,2-dihydro-chinoxalinen (**5**, **6**) umsetzen.

Synthesis of 1-Ribofuranosyl-2-quinoxalones

2-Oxo-1,2-dihydroquinoxalines (**1**, **2**) after silylation to the corresponding 2-trimethylsilyloxy derivatives (**3**, **4**) can be converted to 2-oxo-1-ribofuranosyl-1,2-dihydroquinoxalines (**5**, **6**) by 1-bromo-2,3,5-tri-*O*-benzoylribofuranose in presence of HgBr₂/HgO as well as by 1-*O*-acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranose and SnCl₄ as catalyst.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ hatten wir gezeigt, daß sich 2-Oxo-1,2-dihydro-chinoxaline bei Glucosidierungen nach den Schwermetall-Verfahren von *Fischer* und *Helferich*²⁾ mit Silber- sowie von *Davoll* und *Lowy*³⁾ bzw. *Fox* und Mitarbb.^{4,5)} mit Quecksilbersalzen in einer einheitlich verlaufenden, selektiven Reaktion in hoher Ausbeute zu 2-β-D-Glucopyranosyloxy-chinoxalin-Derivaten umsetzen. Diese Befunde wurden unabhängig auch von anderer Seite⁶⁾ bestätigt. Auch das *Sabalitschka*-Verfahren⁷⁾ führte nicht zu einer *N*-Glykosidierung, was in erster Linie mit einer sterischen Hinderung durch das *peri*-ständige H-Atom erklärt werden kann. Ähnliche Fälle sind auch bei anderen Stickstoffheterocyclen^{8–15)} bekannt geworden und haben zur Ab-

¹⁾ *F. Reisser* und *W. Pfeleiderer*, Chem. Ber. **99**, 547 (1966).

²⁾ *E. Fischer* und *B. Helferich*, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 210 (1914).

³⁾ *J. Davoll* und *B. A. Lowy*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1650 (1951).

⁴⁾ *J. J. Fox*, *N. Yung*, *J. Davoll* und *G. B. Brown*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2117 (1956).

⁵⁾ *J. J. Fox* und *I. Wempfen*, Advances Carbohydrate Chem. **14**, 283 (1959).

⁶⁾ *G. Wagner* und *H. Frenzel*, Z. Chem. **5**, 104 (1965).

⁷⁾ *Th. Sabalitschka*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **267**, 675 (1929).

⁸⁾ *G. Wagner* und *R. Schmidt*, Z. Chem. **4**, 145 (1964).

⁹⁾ *G. Wagner* und *R. Schmidt*, Arch. Pharmaz. **298**, 466 (1965).

¹⁰⁾ *G. Wagner* und *R. Schmidt*, Arch. Pharmaz. **300**, 772 (1967).

¹¹⁾ *G. Wagner* und *D. Heller*, Arch. Pharmaz. **300**, 783 (1967).

¹²⁾ *P. Nuhn* und *G. Wagner*, Arch. Pharmaz. **301**, 186 (1968).

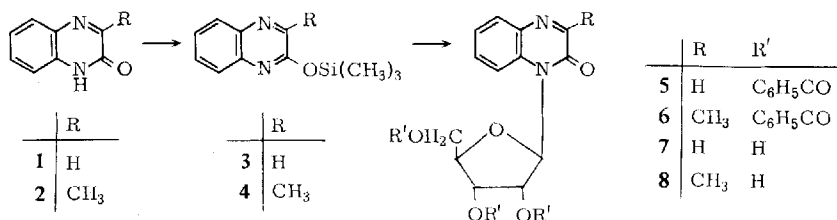
¹³⁾ *W. Pfeleiderer* und *R. Lohrmann*, Chem. Ber. **95**, 738 (1962).

¹⁴⁾ *W. Pfeleiderer* und *F. Reisser*, Chem. Ber. **95**, 1621 (1962).

¹⁵⁾ *W. Pfeleiderer* und *F. Reisser*, Chem. Ber. **99**, 536 (1966).

rundung der Reaktivitätsbetrachtungen wesentlich beigetragen. Darüber hinaus müssen jedoch bei den 1,4-Diazin-Systemen ganz besondere, durch die spezielle elektronische Struktur bedingte Verhältnisse vorliegen, denn das 2-Oxo-1,2-dihydro-pyrazin liefert nach den Schwermetall-Verfahren ebenfalls nur 2-Glykosyloxy-Derivate¹⁶⁻¹⁹, die keiner HgBr₂-katalysierten *O* → *N*-Umglykosidierung²⁰ zugänglich sind und im Falle der 2-[2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy]-chinoxaline auch keine *O*-Anomerisierung zeigen. Da auch eine *Hilbert-Johnson*-Synthese^{21, 22} mit 2-Alkoxy-chinoxalinen¹⁾ und -pyrazinen¹⁸⁾ nicht zum Ziele führte, war es zunächst nicht überraschend, daß die *Birkofer*-Variante^{23, 24}, die sich Trialkylsilyl-Derivate zunutze macht, unter den üblichen Reaktionsbedingungen ebenfalls versagte¹⁾. Die erfolgreichen Nucleosid-Synthesen über Trimethylsilyl-pyrimidin-Verbindungen²⁵⁻²⁷ veranlaßten uns jetzt, unsere früheren Untersuchungen in der Chinoxalinreihe wieder aufzunehmen und die inzwischen gemachten Erfahrungen mit der Silyl-Methode zu nutzen.

Wir haben zunächst das 2-Oxo-1,2-dihydro-chinoxalin (1) und sein 3-Methyl-Derivat (2) mit Hexamethyldisilazan bei Gegenwart von etwas Ammoniumsulfat als Katalysator silyliert und dabei festgestellt, daß im Gegensatz zu früheren Angaben¹⁾ in beiden Fällen die 2-Trimethylsilyloxy-Verbindung (3 und 4) gebildet wird. Auch bei Verwendung von Trimethylchlorsilan/Triäthylamin ließ sich der frühere Befund¹⁾ einer *N*-*I*-Silylierung nicht bestätigen, denn 3 und 4 zeigen in absol. Cyclohexan Übereinstimmung in den UV-Spektren mit 2-Methoxy-3-methyl-chinoxalin¹⁾.



Die Umsetzung von 3 unter *Wittenburg*-Bedingungen²⁵ mit 1-Brom-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-ribofuranose unter Mitwirkung von HgBr₂ und HgO in absol. Benzol verlief positiv: aus dem komplexen Reaktionsgemisch isolierten wir durch schichtchromato-

16) G. Wagner und H. Frenzel, Z. Chem. 5, 24 (1965).

17) G. Wagner und H. Frenzel, Arch. Pharmaz. 300, 421 (1967).

18) F. Reisser und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 99, 542 (1966).

19) H. Pischel und G. Wagner, Arch. Pharmaz. 300, 737 (1967).

20) G. Wagner, Z. Chem. 6, 367 (1966).

21) G. E. Hilbert und T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 52, 4489 (1930).

22) J. Pliml und M. Prystas, Advances heterocycl. Chem., Vol. 8, 115, Academic Press, New York 1967.

23) L. Birkofer, A. Ritter und H. P. Kühlthau, Chem. Ber. 97, 934 (1964).

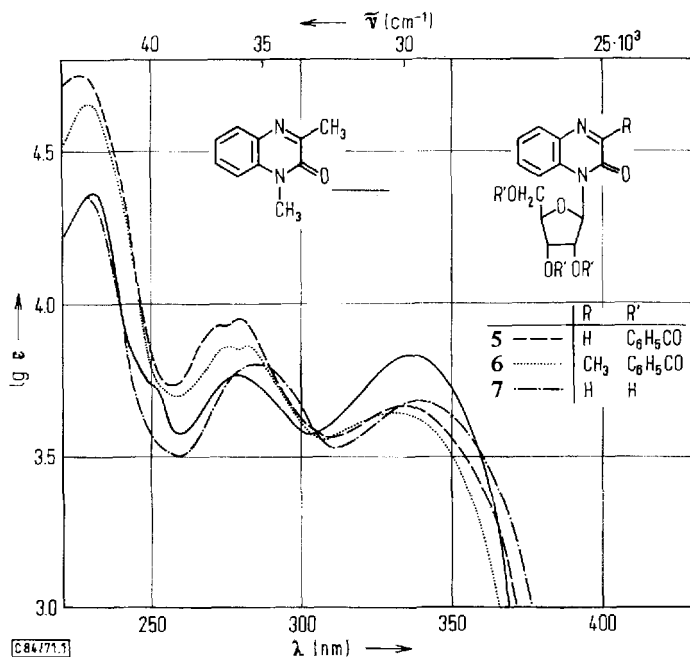
24) L. Birkofer und A. Ritter, Angew. Chem. 77, 414 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 417 (1965).

25) E. Wittenburg, Chem. Ber. 101, 1095 (1968).

26) E. Wittenburg, Chem. Ber. 101, 1614 (1968).

27) U. Niedballa und H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 82, 449 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 461 (1970); H. Vorbrüggen und U. Niedballa, Tetrahedron Letters [London] 1970, 3571.

graphische Auftrennung ein Produkt, bei dem es sich nach der Analyse um ein Chinoxalin-ribosid (**5**) handeln mußte. Die gleiche Substanz bildete sich, wenn **3** mit 1-*O*-Acetyl-2.3.5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose und SnCl_4 nach *Vorbrüggen*²⁷⁾ in absol. Acetonitril bei Raumtemp. umgesetzt wurde. Entsprechend reagierte **4** zum Ribosid **6**, wobei sich die *N*-*I*-glykosidische Verknüpfung von Zuckerrest und Aglykon aus dem Spektrenvergleich mit 2-Oxo-1.3-dimethyl-1.2-dihydro-chinoxalin ergibt (Abbild.). Ferner spricht auch die Alkalistabilität für *N*-Riboside, denn nach *Zemplén*²⁸⁾ konnte mit Natriummethylat Entbenzoylierung zu **7** und **8** erzielt werden, was bei den 2-Glucosyloxy-chinoxalinen¹⁾ nicht möglich war.



UV-Absorptionsspektren von 2-Oxo-1.3-dimethyl-1.2-dihydro-chinoxalin ———, **5** ---, **6** und **7** - - - in Methanol

Auf die β -Konfiguration der glykosidischen Bindung schließen wir aus dem Reaktionsmechanismus, der nach den bisherigen Resultaten^{25, 27)} der *Tipson-Bakerschen* „*trans*-Regel“^{29, 30)} gehorcht. Es muß allerdings einschränkend bemerkt werden, daß es sich aufgrund der geringen Ausbeuten an **5** und **6** auch um die Isolierung eines Nebenproduktes, wie etwa des α -Anomeren, hätte handeln können. Die gute Kristallisationsfähigkeit von **5** und **6** unterstreicht aber genauso wie die Tatsache, daß chromatographisch im

28) G. Zemplén, A. Gerecs und J. Hadacsy, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 1827 (1936).

29) R. S. Tipson, J. biol. Chemistry **130**, 55 (1939).

30) B. R. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub und J. H. Williams, J. org. Chemistry **19**, 1786 (1954); B. R. Baker in E. W. Wolstenholm und C. M. O'Connor, Ciba Foundation Symposium of the Chemistry and Biology of the Purines, S. 120, Verlag Churchill, London 1957.

erwarteten Bereich keine zweite Komponente gefunden werden konnte, die getroffene Konfigurationszuordnung. Allerdings brachten auch die NMR-Untersuchungen keine eindeutige Klärung der Verhältnisse, da **5** und **6** in CCl_4 und CDCl_3 unverständlicherweise nur verwaschene, wenig aufgelöste Spektren lieferten. Auch bei **7** bzw. **8** konnten in D_2O — da nur jeweils ein Anomeres vorlag — weder aus der chemischen Verschiebung (6.37 bzw. 6.38 ppm) noch aus der Kopplungskonstanten des glykosidischen Protons 1-H (die mit $J_{1'2'} = 4.5$ Hz für beide Möglichkeiten spricht^{31,32}) bindende Schlüsse gezogen werden.

Physikalische Daten von Chinoxalinen

| -1.2-dihydro-chinoxalin | UV-Absorptionsspektren in Methanol | | | | | | | | ¹ H-NMR-Spektren *) in D_2O | |
|---|------------------------------------|-------|-----|-----|---------------|--------|------|------|--|-----------------|
| | λ_{max} (m μ) | | | | lg ϵ | | | | δ (ppm) | $J_{1'2'}$ (Hz) |
| 2-Oxo-1.3-dimethyl- | 229 | [252] | 278 | 336 | 4.36 | [3.70] | 3.76 | 3.83 | | |
| 2-Oxo-1-[2.3.5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl]- (5) | 227 | 273 | 280 | 335 | 4.76 | 3.94 | 3.95 | 3.67 | | |
| 2-Oxo-3-methyl-1-[2.3.5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl]- (6) | 229 | 274 | 281 | 330 | 4.66 | 3.86 | 3.86 | 3.64 | | |
| 2-Oxo-1- β -D-ribofuranosyl- (7) | 229 | | 284 | 338 | 4.35 | | 3.80 | 3.68 | 6.37 | 4.5 |
| 2-Oxo-3-methyl-1- β -D-ribofuranosyl- (8) | 229 | | 283 | 332 | 4.32 | | 3.83 | 3.76 | 6.38 | 4.5 |

*) Varian A 60-A Spektrometer, TMS = 0 als interner Standard.
[] Schulter.

Für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* recht herzlich.

Beschreibung der Versuche

2-Oxo-1-[2.3.5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl]-1.2-dihydro-chinoxalin (5)

*Silylierung*¹⁾: 2.92 g 2-Oxo-1.2-dihydro-chinoxalin (**1**) werden in 15 ccm *Hexamethyldisilazan* unter Zugabe von einigen Kristallen Ammoniumsulfat 24 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend gekocht. Schon nach ca. 45 Min. tritt hierbei klare Lösung ein. Man zieht das überschüss. Silylierungsmittel ab und destilliert den Rückstand bei 0.1 Torr/120° Badtemp. Bei 84° destillieren 4.0 g (92%) eines farblosen, zähflüssigen Produktes (**3**) über.

Ribosidierung: a) 2.6 g 2-Trimethylsilyloxy-chinoxalin (**3**) werden mit 5.9 g 1-O-Acetyl-2.3.5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose³³) und 0.6 ccm SnCl_4 in 100 ccm wasserfreiem Acetonitril 3 Tage bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Man gießt in 100 ccm gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung, schüttelt, trennt die organische Phase ab und schüttelt dann nochmals die wäbr. Schicht mit 20 ccm Chloroform aus. Acetonitril- und Chloroform-Phase werden vereinigt, mit Sikkon getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man löst den hinterbleibenden gelben Sirup (7.2 g) in 14 ccm Chloroform, filtriert vom Ungelösten ab und trägt das Filtrat auf sieben Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm; Merck PF₂₅₄) in Streifen auf. Es wird dreimal mit Benzol/Äthylacetat (15 : 1) entwickelt und die Zone mit R_F 0.3–0.35 mit

³¹) C. D. Jardetzky, J. Amer. chem. Soc. **82**, 229 (1960).

³²) K. L. Rinehart, W. S. Chilton, M. Hichens und W. v. Philipsborn, J. Amer. chem. Soc. **84**, 3216 (1962).

³³) E. F. Recondo und H. Rinderknecht, Helv. chim. Acta **42**, 1171 (1959).

Aceton eluiert. Nach Einengen erhält man 0.9 g eines farblosen chromatographisch reinen Schaumes. Umkristallisation aus 55 ccm Äthanol liefert 0.575 g (8%) cremefarbene Kristalle vom Schmp. 156°.

$C_{34}H_{26}N_2O_8$ (590.6) Ber. C 69.14 H 4.44 N 4.74 Gef. C 69.04 H 4.46 N 4.52

b) 3.5 g *1-O-Acetyl-2.3.5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose*³³⁾ werden in 40 ccm absol. Methylenchlorid mit trockenem *Bromwasserstoff* bei 0° gesättigt. Man läßt 4 Stdn. im Eisschrank stehen, zieht i. Vak. ab, nimmt erneut mit Methylenchlorid auf und wiederholt diesen Prozeß mehrmals. Dann gibt man zur Lösung der *1-Brom-2.3.5-tri-O-benzoyl-ribofuranose* in 15 ccm absol. Benzol eine Lösung von 1.5 g **3** in 40 ccm Benzol, 2.5 g *HgBr₂* sowie 1.5 g *HgO* zu und kocht 8 Stdn. unter Rückfluß. Man versetzt mit Methanol, verdampft i. Vak. und behandelt den Rückstand mit 70 ccm Chloroform. Vom Ungelösten wird abfiltriert und die Chloroformlösung zweimal mit je 35 ccm 15proz. KJ-Lösung und einmal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen des Chloroforms über Sikkon wird abgedampft, wobei 3.03 g Rückstand in Form eines gelblichen Schaumes erhalten werden. Dann wird in wenig Chloroform auf sechs Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und dreimal mit Chloroform entwickelt. Die erste unter UV-Licht absorbierende Zone (*R_F* 0.15–0.30) wird mit Aceton eluiert, zur Trockne eingengt (0.46 g) und der farblose, chromatographisch reine Schaum aus 20 ccm Äthanol umkristallisiert. Man erhält 0.34 g (8%) cremefarbene Kristalle vom Schmp. 135–147°, chromatographisch, nach UV-Spektrum und Misch-Schmp. 143 bis 154° identisch mit dem Produkt nach a).

2-Oxo-3-methyl-1-[2.3.5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl]-1.2-dihydro-chinoxalin (6)

Silylierung: 3.2 g *2-Oxo-3-methyl-1.2-dihydro-chinoxalin (2)* werden in 15 ccm *Hexamethyldisilazan* unter Zugabe von einigen Kristallen Ammoniumsulfat 20 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß bei 150–160° unter Rückfluß erhitzt. Das überschüss. Silylierungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand bei 0.1 Torr/120° Ölbadtemp. destilliert. Bei 89° geht ein zähflüssiges Öl über, das kurz danach erstarrt. Ausb. 3.92 g (85%) farblose Kristalle vom Schmp. 64–68°.

Ribosidierung: 2.5 g *2-Trimethylsilyloxy-3-methyl-chinoxalin (4)* in 50 ccm absol. Acetonitril werden mit 5.0 g *1-O-Acetyl-2.3.5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose*³³⁾ sowie 0.7 ccm *SnCl₄* versetzt und 20 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß bei 50° gerührt. Man gießt in 100 ccm gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trennt die beiden Schichten, trocknet die organische Phase und verdampft i. Vak. Der Rückstand wird mit 3 mal 50 ccm Chloroform extrahiert, mit Sikkon die Extraktionslösung getrocknet und dann wieder eingengt. Es hinterbleibt ein brauner Sirup (6.5 g), der in 12 ccm Chloroform (Unlösliches abfiltrieren) auf sechs Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen wird. Man entwickelt dreimal in Benzol/Äthylacetat (15:1), eluiert die erste dunkelblau fluoreszierende Zone mit *R_F* ca. 0.25 mit Aceton und engt dann zur Trockne ein. Der gelbliche Schaum (0.42 g) ergibt aus 11 ccm Methanol 0.33 g (5%) farblose Kristalle vom Schmp. 130–132°.

$C_{35}H_{28}N_2O_8$ (604.6) Ber. C 69.53 H 4.67 N 4.63 Gef. C 69.88 H 4.62 N 4.25

2-Oxo-1-β-D-ribofuranosyl-1.2-dihydro-chinoxalin (7): In eine Lösung von 0.07 g *Natrium* in 70 ccm absol. *Methanol* werden 0.90 g **5** eingetragen. Man läßt 30 Stdn. bei Raumtemp. in geschlossenem Gefäß stehen, versetzt dann mit etwas Wasser und neutralisiert mit Dowex 50 (*H⁺*-Form). Anschließend wird zur Trockne eingengt und der Rückstand mit etwas Methanol zur Kristallisation gebracht. Der bräunliche Niederschlag (0.4 g) wird gesammelt und durch Chromatographie auf zwei Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) gereinigt. Man entwickelt zweimal mit Chloroform/Methanol (9:1) und eluiert die erste breite, unter UV-

Licht absorbierende Zone (R_F ca. 0.3—0.35) mit Methanol. Nach Einengen wird der Rückstand mit wenig Äthanol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0.14 g (33%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 165—167°.

$C_{13}H_{14}N_2O_5$ (278.3) Ber. C 56.11 H 5.07 N 10.07 Gef. C 55.90 H 5.03 N 9.96

2-Oxo-3-methyl-1-β-D-ribofuranosyl-1,2-dihydro-chinoxalin (8): In eine Lösung von 0.015 g Natrium in 30 ccm absol. Methanol werden 0.40 g 6 eingetragen. Es wird 30 Stdn. im geschlossenen Gefäß bei Raumtemp. gerührt, wobei 6 langsam in Lösung geht (Verfärbung nach Braun). Anschließend versetzt man mit etwas Wasser, neutralisiert mit Dowex 50 (H⁺-Form) und dampft zur Entfernung des Benzoessäureesters mehrfach mit Wasser i. Vak. ab. Der gelbliche Rückstand wird aus 2 ccm Wasser mit wenig Aktivkohle umkristallisiert. Zunächst werden 0.07 g und nach partiellem Einengen des Filtrates weitere 0.04 g erhalten. Ausb. 0.11 g (58%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 180—182°.

$C_{14}H_{16}N_2O_5$ (292.3) Ber. C 56.83 H 5.54 N 9.51 Gef. C 57.53 H 5.52 N 9.59

[84/71]