

Notizen

Nucleoside, XXVI¹⁾

Eine neue Umwandlung von N-heterocyclischen Diribosiden in Monoriboside

Kazuharu Ienaga und Wolfgang Pfeleiderer*

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 13. Dezember 1976

Nucleosides, XXVI¹⁾

A New Transformation of N-Heterocyclic Diribosides into Monoribosides

The utility of 1,3-diribosides of the lumazine- (1) and alloxazine series (5, 6) in *N* → *N*-transglycosidations has been investigated. The diribosides undergo a HgBr₂-catalysed conproportionation reaction with the free aglycones to form the *N*-1- (3, 9, 10) and *N*-3-monoribosides (4, 11, 12) in a 3:1-ratio. A mechanism is discussed which suits all experimental facts.

Nucleosid-Synthesen nach der „Silyl-Methode“²⁾ haben in der Lumazin-^{3,4)} und Alloxazin-Reihe¹⁾ gelehrt, daß die modifizierte *Hilbert-Johnson-Reaktion*⁵⁾ bei Gegenwart von zwei unterschiedlichen Lactam-Funktionen nicht nur die Bildung der beiden möglichen *N*-1- und *N*-3-Monoriboside begünstigt sondern meist in untergeordnetem Maße auch die 1,3-Diriboside entstehen läßt. Bei Anwendung eines Überschusses an Zuckerkomponente tritt die Disubstitution in den Vordergrund, und die 1,3-Diriboside werden in hoher Ausbeute erhalten⁴⁾. Da dieser Nucleosid-Typ nur vereinzelt beschrieben⁶⁾ und chemisch kaum untersucht ist, haben uns seine Reaktionen und Verwendbarkeit für synthetische Zwecke in erster Linie für Transglycosidierungen interessiert.

Unter den *N* → *N*-Transglycosidierungen, die bislang lediglich Monoriboside umfassen, sind zwei Arten bekannt geworden, die einmal in einer Wanderung des *N*-3-Ribosylrestes zum Purin-*N*-9-nucleosid⁷⁾ und zum andern in der Übertragung des Kohlenhydratteils in Pyrimidin-nucleosiden auf verschiedene Purinbasen^{7,8,9)} bestehen. In beiden Fällen läuft die Reaktion nach einem intermolekularen Mechanismus ab^{7,10)}, der säure- bzw. schwermetallsalz-katalysiert

¹⁾ XXV. Mittel.: K. Ienaga und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 110, 3449 (1977), vorstehend.

²⁾ L. Birkofer, A. Ritter und H. P. Kühthau, Chem. Ber. 97, 934 (1964); L. Birkofer und A. Ritter, Angew. Chem. 77, 414 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 4, 417 (1965).

³⁾ G. Ritzmann und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 106, 1401 (1973).

⁴⁾ G. Ritzmann, K. Ienaga und W. Pfeleiderer, Liebigs Ann. Chem. 1977, im Druck.

⁵⁾ G. E. Hilbert und T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 52, 4489 (1930); J. Pliml und M. Prystas, Adv. Heterocycl. Chem. 8, 115 (1967).

⁶⁾ A. Długajczyk und J. J. Eiler, Biochim. Biophys. Acta 119, 11 (1966); U. Niedballa und H. Vorbrüggen, J. Org. Chem. 39, 3660 (1974).

⁷⁾ M. Miyaki und B. Shimizu, Chem. Pharm. Bull. 18, 732 (1970).

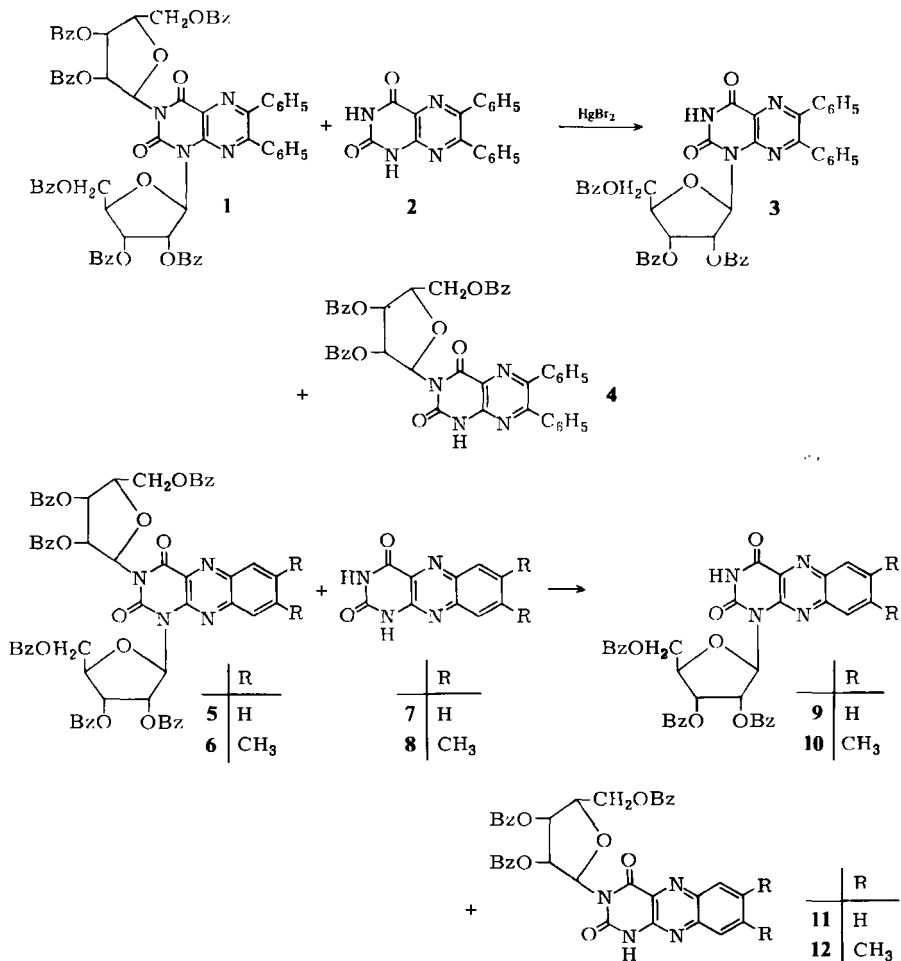
⁸⁾ B. Shimizu und K. Miyaki, Tetrahedron Lett. 1968, 855.

⁹⁾ M. Miyaki, A. Saito und B. Shimizu, Chem. Pharm. Bull. 18, 2459 (1970).

¹⁰⁾ B. Shimizu und M. Miyaki, Chem. Ind. (London) 1966, 664.

ist. Die experimentellen Fakten lassen erkennen, daß speziell die HgBr_2 -Katalyse besonders effektiv ist und eine freie N-H-Funktion am Pyrimidinteil des Ausgangsnucleosids keine notwendige Voraussetzung für die Glycosid-Übertragung ist.

Es war daher zu erwarten, daß die Lumazin- und Alloxazin-1,3-diriboside bei Gegenwart von HgBr_2 mit äquivalenten Mengen ihrer jeweiligen Aglycone unter Konproportionierung zu zwei Äquivalenten Monoribosid reagieren. Aus 6,7-Diphenyl-1,3-bis(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)lumazin (**1**) und 6,7-Diphenyllumazin (**2**) wurden nach zwei Tagen Kochen unter Rückfluß in Xylol/Nitrobenzol unter der katalytischen Wirkung von HgBr_2 6,7-Diphenyl-1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)lumazin (**3**) und sein *N*-3-Isomeres (**4**) in 68% bzw. 10% Ausbeute isoliert.

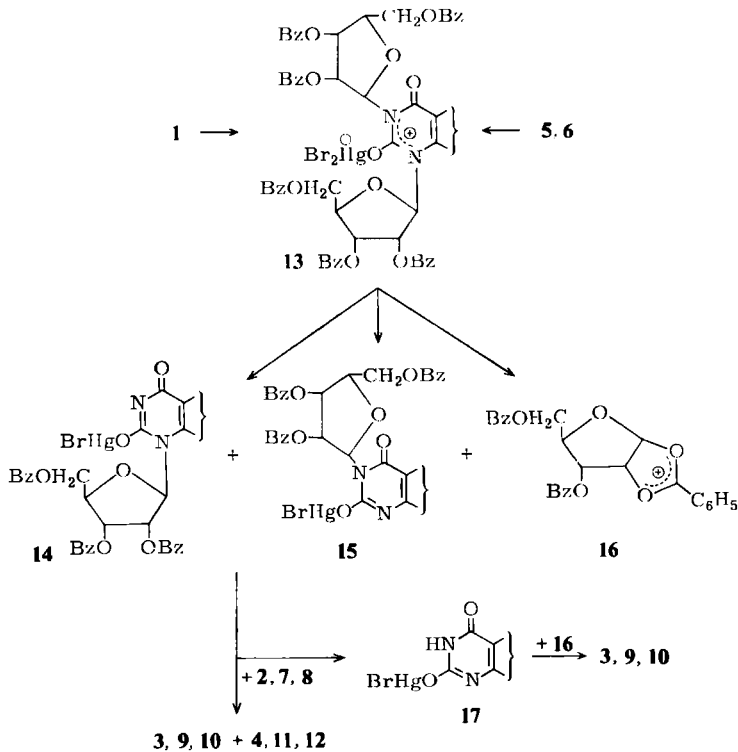


In Parallelversuchen wurde nachgewiesen, daß **3** und **4** unter den gewählten Reaktionsbedingungen stabil sind und weder mit noch ohne Base **2** irgendeine Veränderung innerhalb von 2 Tagen erleiden.

In der Alloxazinreihe isoliert man entsprechend aus der Umsetzung von 1,3-Bis(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)alloxazin (**5**) mit Alloxazin (**7**) nach 2 Tagen Kochen die isomeren

1- (9) und 3-(2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)alloxazine (11) in 71% und 19% Ausbeute, während mit den entsprechenden 7,8-Dimethyl-Derivaten 6 und 8 bei verkürzter Reaktionszeit das Ausbeuteverhältnis *N*-1- (10)/*N*-3-Monoribosid (12) nach 1 Tag schon 63%/11% beträgt. Daneben werden auch noch 21% Ausgangsmaterial 6 gefunden, was auf eine noch nicht vollständig beendete Umsetzung hinweist.

Aus den gefundenen Ausbeuten, die in Richtung auf ein 3:1-Verhältnis an *N*-1/*N*-3-Monoribosid weisen, läßt sich für die hier beschriebene Konproportionierung zwischen Diribosid und Aglycon folgender sinnvoller Reaktionsverlauf postulieren.



Die Diriboside 1, 5 bzw. 6 werden im ersten Schritt durch das HgBr_2 an der CO-Funktion in 2-Stellung zu 13 komplexiert, was eine Schwächung der glycosidischen Bindungen durch die induzierte positive Ladung bewirkt. Durch Nachbargruppenbeteiligung der jeweiligen 2'-*O*-Benzoylgruppen wurden ein Äquivalent Phenyloxonium-Ion 16 und zu jeweils gleichen Teilen die Quecksilber-monobromidsalze der *N*-1- (14) und *N*-3-Monoriboside (15) gebildet. 14. und 15 reagieren dann mit der freien heterocyclischen Base 2, 7 bzw. 8 irreversibel einerseits zu den beiden stabilen Nucleosiden 3 und 4, 9 und 11 bzw. 10 und 12 und andererseits zum Quecksilbermonobromid-Salz 17. Letzteres führt mit 16 zu einer selektiven *N*-1-Substitution, so daß insgesamt 1.5 Äquivalente *N*-1- und 0.5 Äquivalente *N*-3-Monoribosid entstehen. Gestützt wird dieser Mechanismus durch die Feststellung, daß in der Transglycosidierungsreaktion zwischen 7,8-Dimethyl-1,3-bis(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)alloxazin (6) und der silylierten Base 8, dem 7,8-Dimethyl-2,4-bis(trimethylsilyloxy)benzo[*g*]pteridin, durch das Fehlen der irreversiblen Schritte und die dadurch gegebene gegenseitige Umwandlung aller Produkte ineinander ein

stationäres Gleichgewicht angestrebt wird, das sich nach 1-tägiger Reaktionsdauer aus 24% **10**, 20% **12** und 46% Ausgangsprodukt **6** zusammensetzt.

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

Experimenteller Teil

Transglycosidierung mit 6,7-Diphenyl-1,3-bis(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)lumazin (1): 0.6 g **1**, 0.16 g 6,7-Diphenyllumazin (**2**) und 0.2 g HgBr₂ werden in einem Gemisch von 10 ml Xylol und 15 ml Nitrobenzol unter Feuchtigkeitsausschluß 2 d unter Rückfluß erhitzt. Man engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 80 ml Chloroform, extrahiert zweimal mit einer 10proz. KI-Lösung, wäscht mit Wasser und trocknet dann die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Einengen auf ein kleines Volumen wird auf eine Kieselgelsäule aufgegeben und mit Chloroform/Aceton (9:1) entwickelt. Es werden zwei blau-fluoreszierende Fraktionen aufgefangen, von denen die erste nach Einengen 0.078 g (10%) **4** und die zweite Hauptfraktion 0.516 g (68%) **3** in Form amorpher Feststoffe liefern. Die Produkte sind chromatographisch einheitlich und wurden an Hand authent. Proben³⁾ spektroskopisch identifiziert.

Transglycosidierung mit 1,3-Bis(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)alloxazin (5): 0.22 g **5**, 0.045 g Alloxazin (**7**) und 0.08 g HgBr₂ werden in einem Gemisch von 4 ml Xylol und 6 ml Nitrobenzol unter Feuchtigkeitsausschluß 2 d unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit 10proz. KI-Lösung zur Entfernung der Quecksilbersalze behandelt, mit Wasser gewaschen und dann die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Es wird auf ein kleines Volumen eingengt, auf eine kleine präparative Kieselgelsäule aufgegeben und mit Chloroform/Ethylacetat (14:1) entwickelt. Zunächst wird hierbei das *N*-3-Ribosid **11** eluiert, das nach Einengen 0.051 g (19%) amorphen Feststoff liefert. Das *N*-1-Ribosid **9** wird anschließend durch Chloroform/Ethylacetat (9:1) von der Säule geholt und ergibt nach Einengen und Trocknen i. Vak. 0.198 g (71%) amorphes Festprodukt. **9** und **11** sind chromatographisch einheitlich und wurden an Hand authent. Proben¹⁾ spektroskopisch identifiziert.

Transglycosidierung mit 7,8-Dimethyl-1,3-bis(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)alloxazin (6)

a) 0.114 g **6**, 0.025 g 7,8-Dimethylalloxazin (**8**) und 0.05 g HgBr₂ werden in 2 ml Xylol/3 ml Nitrobenzol 1 d im Ölbad unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß auf 170°C erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog vorstehend. Bei der Säulenchromatographie wird zunächst eine sehr rasch wandernde Zone erhalten, die sich chromatographisch und UV-spektrometrisch als Ausgangssubstanz **6** erwies. Nach Einengen i. Vak. werden 0.024 g (21%) in Form eines festen amorphen Schaums erhalten. Aus der zweiten Fraktion gewinnt man durch Einengen 0.015 g (11%) *N*-3-Ribosid **12**, während sich das Hauptprodukt in der letzten Fraktion befindet. Nach Einengen erhält man 0.086 g (63%) festes amorphes *N*-1-Ribosid **10**. Identifizierung der Substanzen durch chromatographische und spektroskopische Vergleiche mit authent. Materialien¹⁾.

b) 0.09 g 7,8-Dimethylalloxazin (**8**) werden in Hexamethyldisilazan in der üblichen Weise¹⁾ silyliert. Das überschüssige HMDS wird abgezogen, der Rückstand in 2 ml Xylol/3 ml Nitrobenzol gelöst, 0.44 g **6** und 0.16 g HgBr₂ zugesetzt und dann 1 d unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt analog wie unter a) beschrieben und liefert 0.203 g (46%) **6**, 0.108 g (20%) **12** und 0.125 g (24%) **10** jeweils in Form amorpher Feststoffe. Identifizierung durch quantitat. UV-Spektren und chromatographische Vergleiche mit den authent. Substanzen¹⁾.

[518/76]