

BEITRÄGE ZUR PYRIMIDINNUCLEOSIDSYNTHESE
UND ZUR O→N GLYCOSYLWANDERUNG

G. Schmidt

Institut für Zellphysiologie der Deutschen Akademie
der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Buch

J. Farkaš

Institut für Organische Chemie und Biochemie der
Tschechoslovakischen Akademie der Wissenschaften, Prag

(Received in Germany 17 July 1967)

Nachdem wir auf den allgemeinen Charakter der durch Lewissäuren katalysierten O→N Glycosylwanderung hingewiesen haben (1), und D.Thacker und T.L.V.Ulbricht ebenfalls über derartige Ergebnisse berichteten (2), können wir jetzt einige Angaben zum Reaktionsmechanismus machen.

Wir haben festgestellt, daß die O→N Umglycosidierung allein durch Säuren katalysiert werden kann, wenn das Säureanion nicht dazu neigt, mit dem 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranosylkation (Acetoglycosylkation) eine kovalente Bindung einzugehen. So konnten wir die O→N Glycosylwanderung am 2,4-Bis-(tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)-5-methylpyrimidin (I) in Acetonitril von 30° innerhalb einer Stunde durch den Zusatz von 1/100 der äquimolekularen Menge an 70 %iger HClO₄ erreichen.

Eine besondere Bedeutung kommt dabei der Reinheit des verwendeten Lösungsmittels zu. Wir mußten feststellen, daß das von uns zur O→N Umglycosidierung bisher verwendete Acetonitril, das nach den üblichen Methoden (3) durch mehrmalige Destillation über P₄O₁₀ und K₂CO₃ gereinigt wurde, noch beträchtliche Mengen H-acider Verbindungen enthält. Diese werden in Gegenwart von Lewisäuren im Sinne von H.Meerwein (4) zu starken Protonensäuren und können so

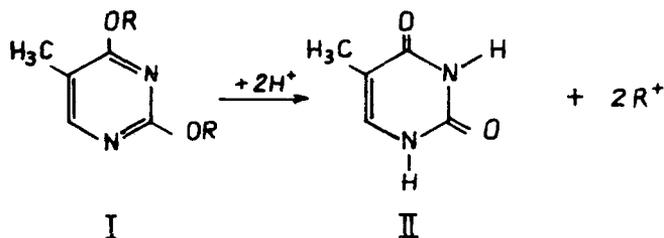
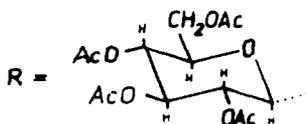
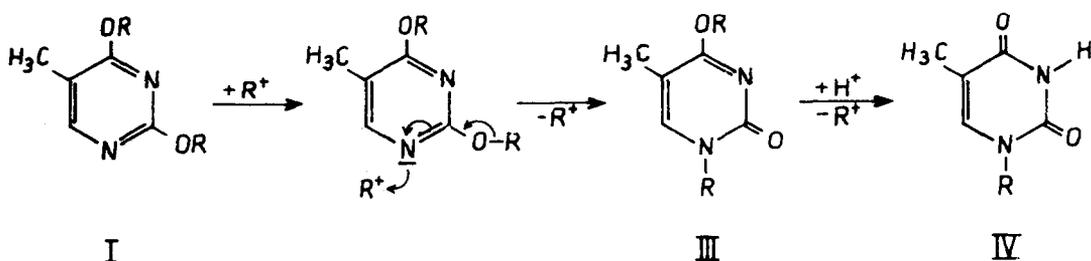
zu Protonenkatalysen Anlaß geben. Zur vollständigen Beseitigung dieser Verunreinigungen haben wir dieses vorgereinigte Acetonitril mit frisch zerstoßem, kristallinem CaH_2 und danach nochmals mit P_4O_{10} behandelt und jeweils zweimal fraktioniert (5).

In dem so gereinigten Acetonitril ist I in Gegenwart der zweifach molaren Menge HgBr_2 bei Zimmertemperatur über mehrere Tage völlig beständig. Eine O \rightarrow N Glucosylwanderung innerhalb einer Stunde erfolgt erst, wenn man zu dem Ansatz bei 30°C ungefähr 1/100 der äquimolekularen Menge an 22 %iger HCl in Tetrahydrofuran zusetzt (6).

Wir nehmen daher an, daß es sich zunächst hierbei um eine protonenkatalysierte Spaltung der O-glycosidische Bindung handelt (Reaktion A), während die Lewissäure das Halogenidanion unter Komplexbildung bindet (7). Die entstehenden Acetoglucoosylkationen werden durch das nucleophile I in einer Hilbert-Johnson-Reaktion (8,9) umgesetzt (Reaktion B), wobei wieder Acetoglucoosylkationen frei werden, die erneut eine Hilbert-Johnson-Reaktion eingehen. Es entsteht als Primärprodukt 1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-5-methyl-2(1H)-pyrimidon (III), das wir papierchromatographisch nachweisen konnten und das unter Abspaltung des sehr labilen Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-restes in 4-Stellung des Pyrimidinringes in das 1-(Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-thymin (IV) übergeht.

Die starken Lewissäuren, wie zum Beispiel BF_3 (10) und SnCl_4 , mit denen wir eine O \rightarrow N Glucosylwanderung ohne Säurezusatz erreichen konnten, enthalten immer Spuren von Halogenwasserstoff, und wir glauben, daß auch für diese Lewissäuren der vorgeschlagene Mechanismus gilt.

Weiterhin läßt sich die O \rightarrow N Glucosylwanderung auslösen durch Zugabe von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-bromid (V), aus dem durch HgBr_2 die reaktiven Acetoglucoosylkationen (7) gebildet werden. In Abwesenheit von Lewissäuren verläuft die Umsetzung von I mit V erst bei höheren Temperaturen und außerdem wesentlich langsamer.

Reaktion AReaktion B

Ac = Acetyl

Wir nehmen an, daß bei den Protonen katalysierten O→N Glycosylwanderungen primär nur eine geringe Menge O-Glycosid durch Protonen aufgespalten wird. Dabei entsteht das Aglycon und ein peracyliertes Glycosylkation. Ob ein Zusatz von Lewissäuren erforderlich ist, hängt von den Eigenschaften des Anions der Säure ab. Die peracylierten Glycosylkationen lösen schon bei Zimmertemperatur, die peracylierten Halogenzucker dagegen erst bei höheren Temperaturen eine Reaktionskette von Hilbert-Johnson-Reaktionen (8,9) aus, die makroskopisch das Bild einer Umlagerung vortäuschen. Es entstehen hierbei in allen Fällen die 1,2-trans N-Glycoside (2,11).

Literatur

- 1) G.Schmidt, J.Farkas, Coll.czchoslov.chem.Comm. 31, 4442 (1966).
- 2) D.Thacker, T.L.V.Ulbricht, Chem.Comm. 122 (1967).
- 3) W.Bunge in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Band I/2, S. 828, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4.Auflage (1959).
- 4) H.Meerwein, Liebig's Ann.Chem. 455, 227 (1927).
- 5) J.F.Coetzee, G.P.Cunningham, D.K.McGuirre, G.R.Padmanabham, Anal.Chem. 34, 1139 (1962).
- 6) Analog wirken HBr in Eisessig und HCl in Methanol, nur ist erwartungsgemäß in diesen Fällen die Zersetzung zu Thymin (II) viel stärker.
- 7) B.Helferich, J.Zirner, Chem.Ber. 95, 2604 (1962).
- 8) T.B.Johnson, G.E.Hilbert, Science 69, 579 (1929).
- 9) J.Plíml, M.Prystaš, Adv. in Heterocyclic Chemistry 8, 115 (1967).
- 10) Als BF₃-Ätherat zugesetzt.
- 11) G.Wagner, Z.Chem. 6, 367 (1966).