

PYRANOIDE THYMIN-0².3'-CYCLONUCLEOSIDE

G. Etzold, R. Hintsche und P. Langen

Institut für Biochemie

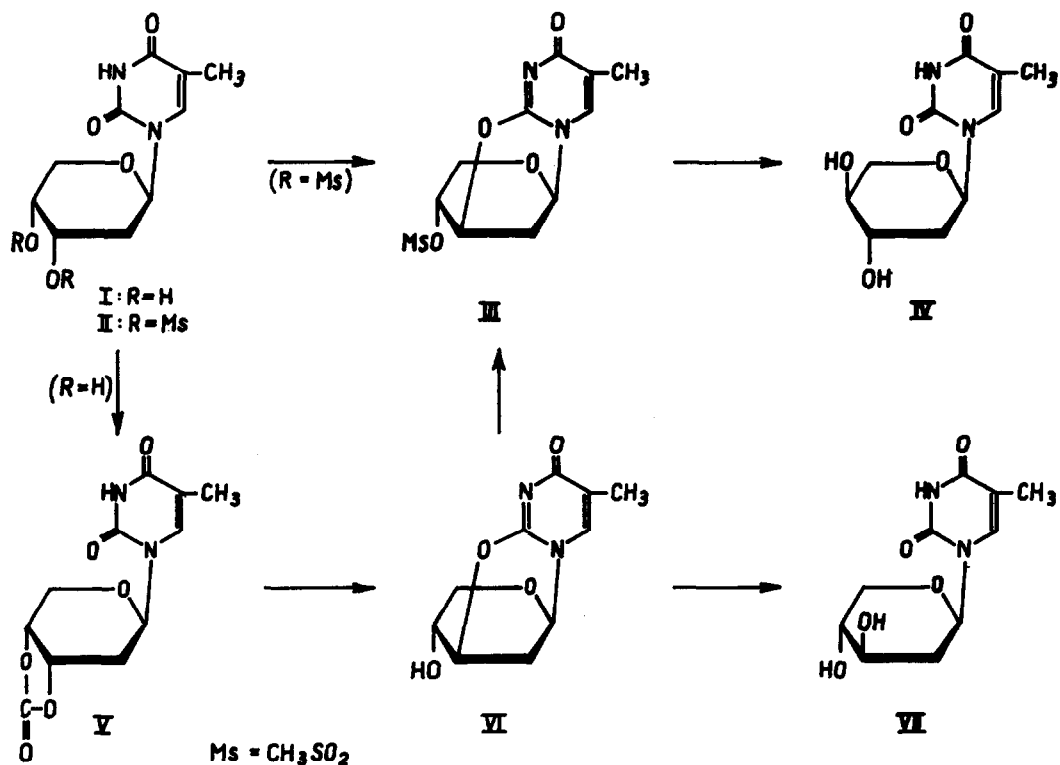
Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Buch

(Received in Germany 17 August 1967)

Während über die Darstellung und Reaktivität von Cyclonucleosiden mit furanoidem Lactolring zahlreiche Untersuchungen vorliegen (1), ist in der Pyranose-Reihe bisher nur die Bildung eines 2.2'-Anhydronucleosids[■] aus einem 2'-O-Mesyl-glucopyranosyl-uracil-Derivat mit C₂H₅ONa beschrieben worden (2). Um einerseits die anomere Konfiguration der kürzlich dargestellten Thymin-2'-desoxy-pentapyranoside (3-5) auf chemischem Wege abzusichern und andererseits reaktionsfähige Zwischenprodukte für Umwandlungsreaktionen am Zuckerteil des intakten Nucleosids zu erhalten, haben wir die Überführbarkeit der anomeren 1-(2'-Desoxy-D-ribopyranosyl)-thymine (I, VIII) (3,4) in Cyclonucleoside untersucht. Nach den Atommodellen sollte der Ringschluß nur bei β-Konfiguration möglich sein.

Bei der Umsetzung von I mit Diphenylcarbonat in Dimethylformamid (DMF) in Gegenwart von NaHCO₃ (6) ließ sich bei 130° nach 35 Min. in 80-proz. Ausb. der cyclische Kohlensäureester V (Fp. 210° (Zers.), [α]_D²⁰ -94° in Pyridin) isolieren. Bei stärkerem Erhitzen (1-1.5 Stdn. Rückfluß) führt die Reaktion unter CO₂-Abspaltung weiter zum 0².3'-Cyclonucleosid VI (Ausb. 70 %, Fp. 273-277° (Zers.), [α]_D²⁰ -46° in H₂O). VI zeigt das für Pyrimidin-cyclonucleoside charakteristische UV-Spektrum (2) (in H₂O λ_{max} 228 und 249 nm, Schulter bei 267 nm, λ_{min} 236 nm).

■ Für diese Verbindungsklasse sind sowohl die Bezeichnungen "Cyclonucleoside" als auch "Anhydronucleoside" gebräuchlich.



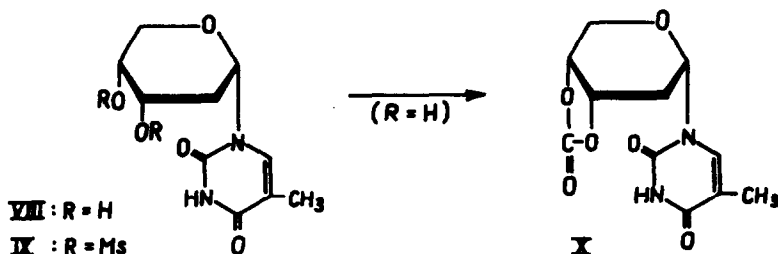
Durch n NaOH wird VI in über 90-proz. Ausb. zu 1-(2'-Desoxy-β-D-xylopyranosyl)-thymine (VII) hydrolysiert, dessen Identität durch Vergleich mit dem auf anderen Wege hergestellten VII (5) gesichert wurde. Die Brückenbildung hat demnach ausschließlich am C-3' stattgefunden, obwohl nach den Atommodellen auch ein spannungsfreies $0^2.4'$ -Cyclonucleosid möglich ist, in dem allerdings zum Unterschied vom $0^2.3'$ -Derivat (1C- oder 2B-Konformation) der Laetolring nur in der energiereicheren B1-Konformation fixiert sein kann.

Bei dem Versuch, das 3'.4'-Dimesyl-Derivat II (3,4) mit einem der in der furanoiden Reihe gebräuchlichen Kondensationsmittel, wie NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, C₂H₅ONa, NH₃ oder N(C₂H₅)₃, in Wasser oder Alkohol sowie mit Pyridin in Dioxan, mit CH₃COONa in DMF oder mit basischen Ionenaustauschern

und Pufferlösungen zu cyclisieren, wurden unter verschiedensten Bedingungen stets mehrere Produkte nebeneinander erhalten. Dagegen liefert II mit 1 Äquiv. K-tert.-Butylat in DMF bei 100° einheitlich ein 4'-O-Mesyl-O².3'-cyclonucleosid (III, Fp. 203-204° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} -79^\circ$ in H₂O, UV-Spektrum wie VI). Die Struktur von III konnte durch die Bildung eines identischen Produkts bei der Umsetzung von VI mit Mesylchlorid in Pyridin bewiesen werden.

III ist wesentlich reaktionsfähiger als analoge Mesyl-cyclonucleoside der Furanose-Reihe. Bereits in wässriger Lösung wandelt es sich bei 100° quantitativ in das bisher unbekannte 1-(2'-Desoxy- α -L-xylopyranosyl)-thymidin (IV, Fp. 223-226°, $[\alpha]_D^{20} +21^\circ$ in H₂O) um, sofern die freiwerdende Methansulfonsäure durch suspendiertes CaCO₃ ständig neutralisiert wird. IV verbraucht 1 Moläquiv. Perjodat und ist mit 1-(2'-Desoxy- α -D-xylopyranosyl)-thymidin ($[\alpha]_D^{20} -20.3^\circ$) (5) spiegelbildisomer. Der Reaktionsverlauf dieser zweifachen Epimerisierung ist ungeklärt. Auch II epimerisiert in Wasser/CaCO₃ (100°, 4 Tage) einheitlich zu IV, wobei III als Zwischenprodukt isoliert werden kann.

Das α -Anomere VIII bildet mit Diphenylcarbonat/NaHCO₃ in DMF bei 140° ebenfalls einen cyclischen Kohlensäureester (X, Ausb. 85 %, Fp. 250-255° (Zers.) $[\alpha]_D^{20} -62^\circ$ in Pyridin).



In Übereinstimmung mit den Atommodellen, nach denen in der α -D-Konfiguration eine Cyclonucleosid-Bildung durch S_N2 -Angriff der $C^2=O$ -Gruppe des Thyminrestes am Lactolring sterisch nicht möglich ist, tritt bei stärkerem Erhitzen von I lediglich Zersetzung ein. Das α -Dimethyl-Derivat IX (3,4) bleibt unter den Bedingungen, die das entsprechende β -Anomere II in das Cyclonucleosid III umwandeln, unverändert.

Die Reinheit aller Verbindungen wurde dünnschichtchromatographisch mit den an anderer Stelle (4) beschriebenen Systemen kontrolliert und durch Elementaranalyse gesichert.

LITERATUR

1. A. M. Michelson, The Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, S. 15. Academic Press, London (1963).
2. K. A. Watanabe und J. J. Fox, J.Org.Chem. **31**, 211 (1966).
3. G. Etzold und P. Langen, Naturwissenschaften **53**, 178 (1966).
4. G. Etzold, R. Hintze und P. Langen, Chem.Ber., im Druck.
5. E. Wittenburg, G. Etzold und P. Langen, Chem.Ber., im Druck.
6. A. Hampton und A. W. Nichol, Biochemistry **5**, 2076 (1966).