

Tabelle. Übersicht über die Verbindungen (12) bis (25) sowie (17a) und (18a). Wenn nicht anders vermerkt, wurden (12) bis (19) analog [5] und (20) bis (25) nach [9] erhalten.

Reaktion	Ausb. (%) [a]	Fp (°C)	R	R ¹	R ²	Zuckerrest
(5) + (9) → (12)	41	78–90 [b]	H	H	H	1-β-(9)
(5) + (10) → (13)	7.5	182–186	H	H	H	1-β-(10)
(6) + (9) → (14)	49	174–177	(CH ₃) ₂ N	H	H	1-β-(9)
(8) + (9) → (15)	36	93–99 [b]	NH ₂	(CH ₃) ₂ N	H	1-β-(9)
(6) + (11) → (16)	7.5	81–93 [b]	(CH ₃) ₂ N	H	H	1-α,β-(11)
(6) + (10) → (17)	2	184–190	(CH ₃) ₂ N	H	H	1-β-(10)
+ (17a)	3	98–110 [b]	(CH ₃) ₂ N	H	H	1-β-(10)
(7) + (9) → (18)	5	[b]	(CH ₃) ₂ N	H	CH ₃	1-β-(9)
+ (18a)	8	114–117	(CH ₃) ₂ N	H	CH ₃	1-β-(9)
(8) + (9) → (19) [c]	4	83–92 [b]	NH ₂	(CH ₃) ₂ N	H	1-α-(9)
(14) → (20)	59	195–198	(CH ₃) ₂ N	H	H	1-β-D-ribofuranosyl
(16) → (21)	39	172–174	(CH ₃) ₂ N	H	H	1-α,β-D-2-desoxyribofuranosyl
(17) + (17a) → (22)	57	133–155	(CH ₃) ₂ N	H	H	1-β-D-glucopyranosyl
(18) + (18a) → (23)	20	186–188	(CH ₃) ₂ N	H	CH ₃	1-β-D-ribofuranosyl
(15) → (24)	75	233 (Zers.)	NH ₂	(CH ₃) ₂ N	H	1-β-D-ribofuranosyl
(19) → (25)	43	203	NH ₂	(CH ₃) ₂ N	H	1-α-D-ribofuranosyl

[a] Ausbeuten bezogen auf reine isolierte Verbindungen.

[b] Amorph.

[c] Ohne Katalysator bei Raumtemperatur in Acetonitril; daneben entsteht (15).

„Wittenburg-Bedingungen“^[5] – mehrstündig Kochen in Benzol bei Gegenwart von HgO/HgBr₂ (Tab.).

(5) lieferte mit (9) bzw. (10) unter N-8-Glykosidierung das 7-Oxo-7,8-pteridin-N-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosid) (12) bzw. -N-8-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosid) (13). (6) und (8) reagieren mit (9) entsprechend unter sterischer Kontrolle^[8] zu den N-8-β-D-Ribosiden (14) bzw. (15), während aus (6) und (11) erwartungsgemäß das N-8-α,β-Anomerengemisch (16) erhalten wurde. Mit α-Acetobromglucose (10) resultierte in 66% Ausbeute das Isomerengemisch (17) und (17a), welches sich nur durch sehr mühsame und verlustreiche Schichtchromatographie in seine reinen Komponenten zerlegen ließ. Analog setzt sich (7) mit (9) in 77% Ausbeute zum Isomerengemisch (18) und (18a) um, dessen Auf trennung ähnlich schwierig war. Eine weitere interessante Reaktion wurde zwischen (8) und (9) in Acetonitril ohne Katalysator bei Raumtemperatur beobachtet. Man findet hier das durch präparative Schichtchromatographie trennbare N-8-α,β-Anomerengemisch (19) und (15) in 4 bzw. 16% Ausbeute.

- [1] W. Pfeiderer u. E. Böhler, Chem. Ber. 99, 3022 (1966); H. Rokos u. W. Pfeiderer, ibid. 104, 748, 770 (1971); D. Autenrieth, H. Schmid, K. Harzer, M. Ott u. W. Pfeiderer, Angew. Chem. 83, 970 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, Nr. 12 (1971).
- [2] W. Pfeiderer u. M. Schranner, Chem. Ber. 104, 1915 (1971).
- [3] L. Birköfer, A. Ritter u. H. P. Kühltau, Chem. Ber. 97, 934 (1964); L. Birköfer u. A. Ritter, Angew. Chem. 77, 414 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 417 (1965).
- [4] G. E. Hilbert u. T. B. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. 52, 4489 (1930); J. Pliml u. M. Prystas, Advan. Heterocycl. Chem. 8, 115 (1967).
- [5] E. Wittenburg, Chem. Ber. 101, 1095, 1614 (1968).
- [6] U. Niedballa u. H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 82, 449 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 461 (1970); H. Vorbrüggen u. U. Niedballa, Tetrahedron Lett. 1970, 3571; M. W. Winkley u. R. K. Robins, J. Chem. Soc. C 1969, 791; M. W. Winkley, ibid. C 1970, 1365.
- [7] G. R. Revankar u. L. B. Townsend, J. Heterocycl. Chem. 5, 785 (1968); R. L. Tolman, G. L. Tolman, R. K. Robins u. L. B. Townsend, ibid. 7, 799 (1970); J. T. Witkowski u. R. K. Robins, J. Org. Chem. 35, 2635 (1970); B. L. Currie, R. K. Robins u. M. J. Robins, J. Heterocycl. Chem. 7, 323 (1970); B. L. Currie, M. J. Robins u. R. K. Robins, ibid. 8, 221 (1971); M. W. Winkley, G. F. Judo u. R. K. Robins, ibid. 8, 237 (1971).
- [8] H. G. Fletcher, Trans. New York Acad. Sci. Ser. II, 30, 649 (1968).
- [9] G. Zemplén, A. Geres u. J. Hadacsy, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1827 (1936).

Durch Entacylierung mit Natriummethanolat nach Zemplén^[9] lassen sich die freien N-8-Glykoside (20)–(25) (Tab.) in meist guter Ausbeute erhalten, wobei infolge der Rückspaltung der 7-O-Glykoside in die Ausgangspteridine auch die O, N-Isomerengemische für ihre Gewinnung eingesetzt werden können. Die Konstitutionen der synthetisierten Produkte wurden durch UV-spektroskopischen Vergleich mit den entsprechenden N-8-Methyl- sowie 7-Methoxypteridinen sichergestellt, und für die Festlegung der Konfiguration der glykosidischen Bindung wurden eingehende NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt.

Eingegangen am 24. August 1971 [Z 494b]

Synthese von Isoxanthopterin-N-8-β-D-ribofuranosid – einem Strukturanalogen des Guanosins^{**}

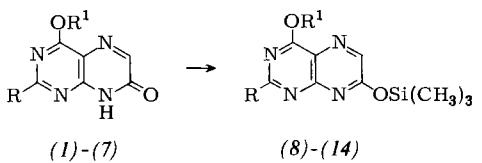
Von Helmut Schmid, Margarete Schranner und Wolfgang Pfeiderer^[†]

Die erfolgreiche direkte N-8-Glykosidierung^[11] von 7-Oxo-7,8-dihydropteridinen nach der „Silyl-Methode“ legt nahe, das Isoxanthopterin-N-8-β-D-ribofuranosid (29), ein Strukturanalogen des Guanosins, darzustellen. Zur Realisierung dieses Ziels haben wir zunächst die 2-Amino-4-alkoxy-7-oxo-7,8-dihydropteridine (1)–(6) in Form ihrer Trimethylsilyl-Derivate (8)–(13) auf ihr Verhalten gegenüber 1-Brom-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranose (15) untersucht.

Das vollständig blockierte 2-Dimethylamino-4-methoxy-7-oxo-7,8-dihydropteridin (1) liefert mit Hexamethyldisilazan das 7-Trimethylsilyloxy-Derivat (8), welches mit (15) durch Kochen in Benzol unter HgO/HgBr₂-Katalyse zu einem Gemisch von 56% N-8- (17) und 7% 7-O-(2,3,5-

[*] Dr. H. Schmid, M. Schranner und Prof. Dr. W. Pfeiderer
Fachbereich Chemie der Universität
775 Konstanz, Postfach 733

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.



R	R¹	R	R¹
(1) $(CH_3)_2N$	CH ₃	(8) $(CH_3)_2N$	CH ₃
(2) NH ₂	CH ₃	(9) $(CH_3)_3SiNH$	CH ₃
(3) NH ₂	CH(CH ₃) ₂	(10) $(CH_3)_3SiNH$	CH(CH ₃) ₂
(4) NH ₂	C ₅ H ₁₁	(11) $(CH_3)_3SiNH$	C ₅ H ₁₁
(5) NH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	(12) $(CH_3)_3SiNH$	CH ₂ C ₆ H ₅
(6) CH ₃ CONH	C ₅ H ₁₁	(13) CH ₃ CONH	C ₅ H ₁₁
(7) NH ₂	H	(14) $(CH_3)_3SiNH$	(CH ₃) ₃ Si

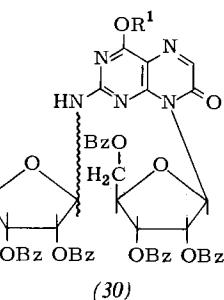
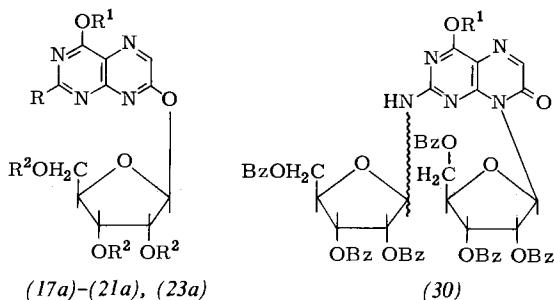
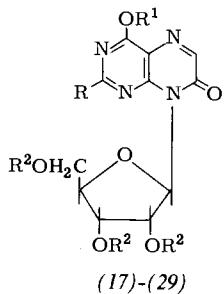
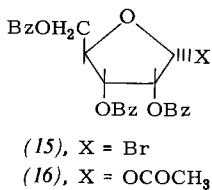


Tabelle. Übersicht über die Verbindungen (17) bis (29) sowie (17a) bis (21a) und (23a). R³ = 2,3,5-Tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl.

Reaktion	Ausb. (%)	Fp (°C)	R	R¹	R²
(8) + (15) → (17)	56	84–92 [a]	(CH ₃) ₂ N	CH ₃	C ₆ H ₅ CO
+ (17a)	7	167	(CH ₃) ₂ N	CH ₃	C ₆ H ₅ CO
(9) + (15) → (18)	20	104–112 [a]	NH ₂	CH ₃	C ₆ H ₅ CO
+ (18a)	22	104–112 [a]	NH ₂	CH ₃	C ₆ H ₅ CO
(10) + (15) → (19)	24	98–106 [a]	NH ₂	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ CO
+ (19a)			NH ₂	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ CO
(11) + (15) → (20)	14	84–92 [a]	NH ₂	C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅ CO
+ (20a)	6	72–81 [a]	NH ₂	C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅ CO
(12) + (15) → (21)	14	193–194	NH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CO
+ (21a)	10	98–107	NH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CO
(13) + (15) → (22)	10	61–70 [a]	CH ₃ CONH	C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅ CO
(14) + (15) → (23)			NH ₂	H	C ₆ H ₅ CO
+ (23a)			NH ₂	H	C ₆ H ₅ CO
+ (24)	4	45–52 [a]	R ³ NH	R ³	C ₆ H ₅ CO
(21) → (25)	83	257	NH ₂	H	C ₆ H ₅ CO
(17) + (17a) → (26)	60	192	(CH ₃) ₂ N	CH ₃	H
(18) + (18a) → (27)	25	260 (Zers.)	NH ₂	CH ₃	H
(19) + (19a) → (28)	20	224	NH ₂	CH(CH ₃) ₂	H
(23) + (23a) + (24) → (29)	23	>300	NH ₂	H	H

[a] Amorph.

tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosid) (17a) reagiert. Entsprechend verhalten sich auch die Bis(trimethylsilyl)-Derivate (9)–(12). Die erhaltenen Isomeren wurden durch Schicht- oder Säulenchromatographie auf Kieselgel getrennt (Tab.).

Chromatographisch lassen sich als weitere Reaktionsprodukte Diriboside vom Typ (30) abtrennen, denen wir aufgrund der Tatsache, daß sie bei Methanolat-Behandlung

einen Riboserest verlieren, vorerst die angegebene Struktur zuschreiben.

Die „Vorbrüggen-Bedingungen“^[2] können in dieser Reihe ebenfalls mit Erfolg angewendet werden; so liefert (9) mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose (16) in Acetonitril bei Gegenwart von SnCl₄ (18) in 24% Ausbeute. Acylierung an der 2-Aminogruppe wie in (6) wirkt als Schutz dieser Funktion sowohl gegenüber Silylierung als auch gegenüber Glykosidierung. Aus (13) läßt sich (22) in 10% Ausbeute gewinnen.

Bei der Silylierung des Isoxanthopterins (7) reagieren die Aminogruppe und beide Amidfunktionen, und es bildet sich das im Hochvakuum destillierbare Tris(trimethylsilyl)-Derivat (14). Bei der Ribosidierung von (14) mit (15) entsteht ein komplexes Substanzgemisch, welches chromatographisch sauber in zwei Fraktionen zerlegt werden konnte. Die Hauptfraktion (54% Ausbeute) ist ein außerordentlich schwierig zu trennendes Gemisch von N-8- (23) und 7-O-Ribosid (23a), und in untergeordnetem Maße (4%) findet man in der zweiten Fraktion ein Isoxanthopterin-triribosid der vermutlichen Struktur (24). Infolge der Alkalilabilität der O- und der exocyclischen N-glykosidischen Bindung lassen sich (24) wie auch das Isomerengemisch (23) und (23a) durch Methanolat-Behandlung unter gleichzeitiger Entacylierung in das freie Isoxanthopterin-N-8-β-D-ribofuranosid (29) überführen. Diese Verbindung wird auch erhalten, wenn man (21) katalytisch mit Pd/H₂ zu (25) entbenzyliert und (25) anschließend entbenzoyliert.

Bei der Behandlung von (21) mit Methanolat beobachtet man nicht nur eine Entacylierung, sondern es wird gleichzeitig der Benzyloxy- gegen den Methoxyrest unter Bildung von (27) ausgetauscht. Ansonsten werden bei der Überführung der blockierten Derivate in die freien N-8-Riboside (26)–(29) keine anomalen Reaktionen festgestellt (Tab.). Struktur und Konfiguration der glykosidischen Bin-

dung wurden bei jeder Substanz durch UV- und NMR-spektroskopische Untersuchungen festgelegt und gesichert.

Eingegangen am 24. August 1971 [Z 494c]

[1] W. Pfleiderer, D. Autenrieth u. M. Schranner, Angew. Chem. 83, 971 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, Nr. 12 (1971).

[2] U. Niedballa u. H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 82, 449 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 461 (1970).