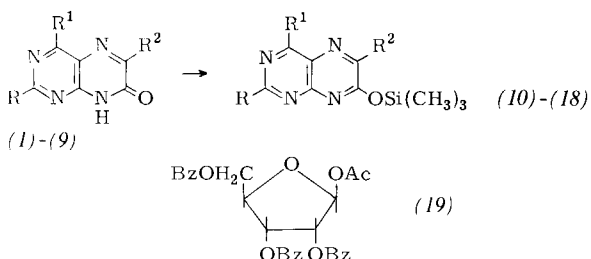


Synthese von 4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin- N-8-β-D-ribosiden – Strukturanaloga des Adenosins^[**]

Von Manfred Ott und Wolfgang Pfeleiderer^[*]

Bei der direkten Glykosidierung von 7-Oxo-7,8-dihydropteridinen nach der „Silyl-Methode“ haben wir festgestellt,



| | R | R ¹ | R ² |
|------|---|--------------------------------------|---|
| (1) | H | (CH ₃) ₂ N | H |
| (2) | H | NH ₂ | H |
| (3) | CH ₃ S | (CH ₃) ₂ N | H |
| (4) | CH ₃ S | NH ₂ | H |
| (5) | CH ₃ S | NH ₂ | CO ₂ C ₂ H ₅ |
| (6) | C ₆ H ₅ CH ₂ S | NH ₂ | CO ₂ C ₂ H ₅ |
| (7) | CH ₃ S | NH ₂ | CO ₂ CH ₃ |
| (8) | N(CH ₃) ₂ | H | H |
| (9) | NH ₂ | H | H |
| (10) | H | (CH ₃) ₂ N | H |
| (11) | H | (CH ₃) ₃ SiNH | H |
| (12) | CH ₃ S | (CH ₃) ₂ N | H |
| (13) | CH ₃ S | (CH ₃) ₃ SiNH | H |
| (14) | CH ₃ S | (CH ₃) ₃ SiNH | CO ₂ C ₂ H ₅ |
| (15) | C ₆ H ₅ CH ₂ S | (CH ₃) ₃ SiNH | CO ₂ C ₂ H ₅ |
| (16) | CH ₃ S | (CH ₃) ₃ SiNH | CO ₂ CH ₃ |
| (17) | (CH ₃) ₂ N | H | H |
| (18) | (CH ₃) ₃ SiNH | H | H |

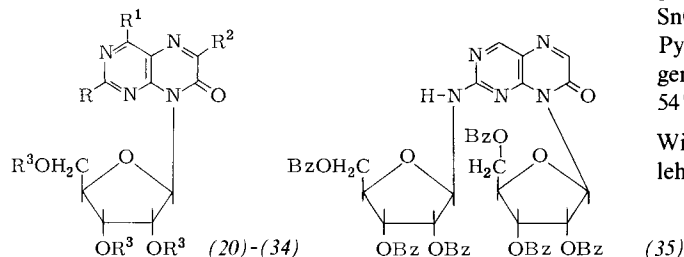


Tabelle. Übersicht über die Verbindungen (20) bis (34).

| Reaktion | R | R ¹ | R ² | R ³ | Ausb. (%) | Fp (°C) |
|------------------------|---|-----------------------------------|---|----------------------------------|-----------|-------------|
| (10) + (19) → (20) | H | (CH ₃) ₂ N | H | C ₆ H ₅ CO | 27 | 168–170 |
| (11) + (19) → (21) | H | NH ₂ | H | C ₆ H ₅ CO | 16 | 95–110 [a] |
| (12) + (19) → (22) | CH ₃ S | (CH ₃) ₂ N | H | C ₆ H ₅ CO | 52 | 80–100 [a] |
| (13) + (19) → (23) | CH ₃ S | NH ₂ | H | C ₆ H ₅ CO | 75 | 100–110 [a] |
| (14) + (19) → (24) | CH ₃ S | NH ₂ | CO ₂ C ₂ H ₅ | C ₆ H ₅ CO | 60 | 106 |
| (15) + (19) → (25) | C ₆ H ₅ CH ₂ S | NH ₂ | CO ₂ C ₂ H ₅ | C ₆ H ₅ CO | 23 | 187–188 |
| (16) + (19) → (26) | CH ₃ S | NH ₂ | CO ₂ CH ₃ | C ₆ H ₅ CO | 54 | 102–110 |
| (17) + (19) → (27) | (CH ₃) ₂ N | H | H | C ₆ H ₅ CO | 96 | 175–177 |
| (18) + (19) → (28) [b] | NH ₂ | H | H | C ₆ H ₅ CO | 21 | 95–103 [a] |
| (20) → (29) | H | (CH ₃) ₂ N | H | H | 54 | 158–160 |
| (21) → (30) | H | NH ₂ | H | H | 43 | 120–125 |
| (22) → (31) | CH ₃ S | (CH ₃) ₂ N | H | H | 62 | 182 |
| (23) → (32) | CH ₃ S | NH ₂ | H | H | 86 | 203–205 |
| (26) → (33) | CH ₃ S | NH ₂ | CO ₂ CH ₃ | H | 28 | 144–146 |
| (28) → (34) | NH ₂ | H | H | H | 75 | 253 |

[a] Amorph. [b] Daneben 4.5% (35).

[*] Dr. M. Ott und Prof. Dr. W. Pfeleiderer
Fachbereich Chemie der Universität
775 Konstanz, Postfach 733

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

daß die gewählten Reaktionsbedingungen bei den Umsetzungen der 7-Trimethylsilyloxypteridin-Derivate mit Halogenosen in siedendem Benzol unter der katalytischen Wirkung von Hg-Salzen^[1] nicht generell optimale Ausbeuten erbringen. Insbesondere das Fehlen von Elektronendonorsubstituenten in 2-Stellung führt zu niedrigen Ausbeuten an N-8-Ribosiden. Während sich z. B. das 2-Dimethylamino-7-trimethylsilyloxypteridin (17)^[2] mit 49% Ausbeute im gewünschten Sinne umsetzt, ergibt das isomere 4-Dimethylamino-Derivat (10) nur 27% Ausbeute. Geht man schließlich vom 4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin (2) aus und setzt sein Bis(trimethylsilyl)-Derivat (11) in entsprechender Weise um, so war es bislang noch nicht möglich, das N-8-Ribosid (21) zu erhalten.

Als günstige Variante erwies sich jetzt die kombinierte „Silyl-Schmelzkondensations-Methode“, bei welcher die 7-Trimethylsilyloxy-pteridine (10)–(18) mit einem vollständig acylierten Zucker [1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose (19)] in Gegenwart einer Lewis-Säure (am besten ZnCl₂) bei 140 bis 170°C zusammengeschmolzen werden (Tab.).

(11) ergab auf diesem Wege 16% Ausbeute an (21), welches durch Entbenzoylierung in das Strukturanalogon des Adenosins, das 4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin-N-8-β-D-ribofuranosid (30), übergeführt werden konnte. Die Anwesenheit von 2-Alkylthio-Substituenten wirkt sich erwartungsgemäß recht günstig aus, denn die Mono- oder Bis(trimethylsilyl)-Derivate (12)–(16) der 4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridine (3)–(7) setzen sich recht glatt unter bevorzugter N-8-Ribosidierung um, wobei die glykosidische Verknüpfung von Aglykon und Zuckerrest sterisch kontrolliert^[3] ist und zu den β-Ribosiden (22)–(26) führt. Interessant ist auch die Feststellung, daß Umsetzungen in Acetonitril bei Raumtemperatur in Gegenwart von SnCl₄ – unter Bedingungen, wie sie Vorbrüggen^[4] in der Pyrimidinreihe bevorzugt – keine direkten Vorteile bringen; z. B. entstand (26) aus (16) und (19) in ebenfalls 54% Ausbeute.

Wie günstig sich die geschilderte Methode auswirken kann, lehrt die Umsetzung von (17) mit (19), welche nahezu

quantitativ unter Ribosidierung an N-8 (27) ergibt. Bei der Reaktion von (18) mit (19) war die Aufarbeitung schwierig; es wurden neben 21% (28) noch 4.5% eines Diribosids der wahrscheinlichen Struktur (35) isoliert.

Die Darstellung der ungeschützten Pteridin-*N*-8- β -D-ribofuranoside (29)–(34) konnte mit meist gutem Erfolg durch Zemplen-Verseifung^[5] realisiert werden. Die angegebenen Konstitutionen und die Festlegung der Konfiguration der glykosidischen Bindung waren Gegenstand eingehender UV- und NMR-spektroskopischer Untersuchungen und dürfen als gesichert gelten.

Eingegangen am 24. August 1971 [Z 494d]

[1] E. Wittenburg, Chem. Ber. 101, 1095 (1968).

[2] W. Pfeleiderer, D. Autenrieth u. M. Schraner, Angew. Chem. 83, 971 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, Nr. 12 (1971).

[3] H. G. Fletcher, Trans. New York Acad. Sci. Ser. II, 30, 649 (1968).

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

[5] G. Zemplén, H. Geres u. J. Hadacsy, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1827 (1936).

Synthese von Lumazin- und Isopterin-*N*-1- β -D-ribofuranosiden und -(2-desoxyribofuranosiden) – Strukturanaloga des Uridins, Cytidins und Thymidins^[**]

Von Götz Ritzmann, Klaus Harzer und Wolfgang Pfeleiderer^[*]

Amidfunktionen in stickstoffheterocyclischen Ringsystemen sind ganz allgemein potentielle Reaktionszentren für Glykosidierungen. Jedoch war es bisher nicht möglich, diese Glykosidierung auf die Substitution von Pteridinen zu übertragen. Erst kürzlich ist es gelungen, unter den Bedingungen der erfolgreichen *N*-8-Substitution bei 7-Oxo-7,8-dihydropteridinen^[1] auch Lumazin (1) und Isopterin (2) sowie deren Derivate nach der Hilbert-Johnson-Birkofer-Methode zur Reaktion zu bringen. Um Strukturanaloga der Pyrimidin-nucleoside Uridin, Cytidin und Thymidin in der Pteridin-Reihe zu erhalten, haben wir die Ausgangssubstanzen (1)–(6) zunächst mit Hexamethyldisilazan (7)–(12) silyliert und diese mit den Halogenosen (13) und (14) durch Kochen in Benzol bei Gegenwart von HgO/HgBr₂^[3] umgesetzt. Sowohl das Lumazin (1) als auch das Isopterin (5) und ihre 6,7-Dimethyl- und 6,7-Diphenyl-Derivate werden dabei bevorzugt an *N*-1 glykosidiert.

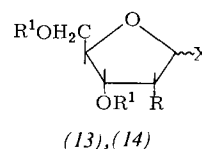
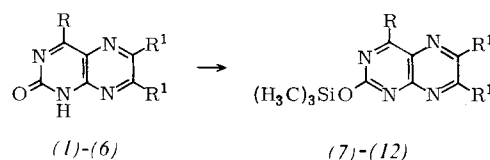
Die 2,4-Bis(trimethylsilyloxy)-pteridine (7), (8) und (9) geben mit (13) säulenchromatographisch auftrennbare Substanzgemische aus den *N*-1- β -D-Ribofuranosiden (15) bis (17) (Hauptprodukte) und den Lumazin-1,3-diribosiden (15a)–(17a) (Begleitsubstanzen). Die Isopterin-Derivate (10)–(12) reagieren entsprechend unter Substitution an *N*-1 zu (18)–(20) (Tab. 1).

Setzt man (9) mit 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose in 1,2-Dichloräthan bei Raumtemperatur und Gegenwart von SnCl₄ um, so werden in jeweils 20% Ausbeute (17) und (17a) und als weiteres Reaktionsprodukt das Lumazin-*N*-3- β -D-ribofuranosid (27) erhalten. Die freien Pteridin-riboside (21)–(26), (23a) und (28) wurden in bekannter Weise durch Entacylierung mit Natrium-methanolat oder methanolischem Ammoniak dargestellt. Hierbei stellten wir auch fest, daß durch letzteres Reagens in (18) nicht nur die Benzoylgruppen verseift werden, son-

dern auch die 4-Dimethylaminogruppe gegen –NH₂ ausgetauscht wird (Tab. 1).

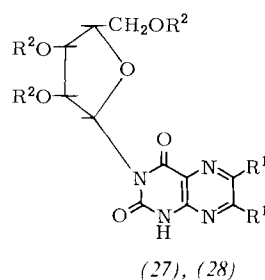
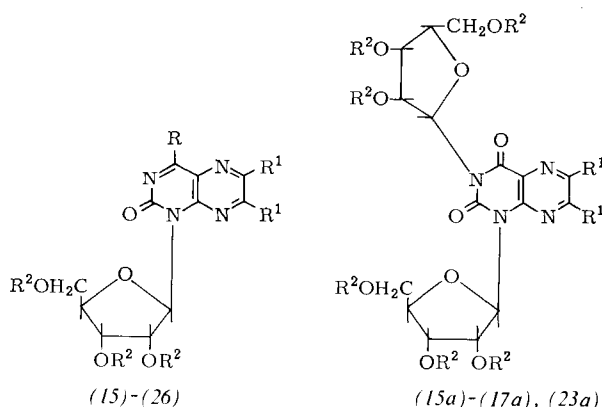
Die Lumazin- und Isopterin-(2-desoxyribofuranoside) (Tab. 2) lassen sich im Prinzip nach demselben Verfahren gewinnen, wenn man die silylierten Pteridin-Derivate mit 1-Chlor-3,5-di-*p*-toluyl(2-desoxy-D-ribofuranose) (14) in der üblichen Weise umsetzt. Erwartungsgemäß resultieren hierbei kompliziertere Reaktionsgemische, welche sich nur durch mühsame säulen- und schichtchromatographische Trennungen im präparativen Maßstab in ihre Komponenten zerlegen lassen. Auch konnten wir feststellen, daß in dieser Reihe die Produktverteilung stark von den Reaktionsbedingungen abhängt.

Als Hauptfraktionen werden in fast allen Fällen die *N*-1-(2-Desoxyribofuranoside) in Form ihrer Anomerengemische erhal-



| | R | R ¹ | | R | R ¹ |
|-----|----------------------------------|-------------------------------|------|--------------------------------------|-------------------------------|
| (1) | OH | H | (7) | (CH ₃) ₃ SiO | H |
| (2) | OH | CH ₃ | (8) | (CH ₃) ₃ SiO | CH ₃ |
| (3) | OH | C ₆ H ₅ | (9) | (CH ₃) ₃ SiO | C ₆ H ₅ |
| (4) | N(CH ₃) ₂ | H | (10) | N(CH ₃) ₂ | H |
| (5) | NH ₂ | H | (11) | (CH ₃) ₃ SiNH | H |
| (6) | NH ₂ | C ₆ H ₅ | (12) | (CH ₃) ₃ SiNH | C ₆ H ₅ |

| | X | R | R ¹ |
|------|----|-----------------------------------|--|
| (13) | Br | C ₆ H ₅ COO | C ₆ H ₅ CO |
| (14) | Cl | H | p-CH ₃ C ₆ H ₄ CO |



[*] Dr. G. Ritzmann, Dr. K. Harzer und Prof. Dr. W. Pfeleiderer
Fachbereich Chemie der Universität
775 Konstanz, Postfach 733

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