

### 130. Synthese der beiden anomeren 2-Desoxy-D-ribofuranoside des 2(1H)-Pyridons

von U. Séquin und Ch. Tamm

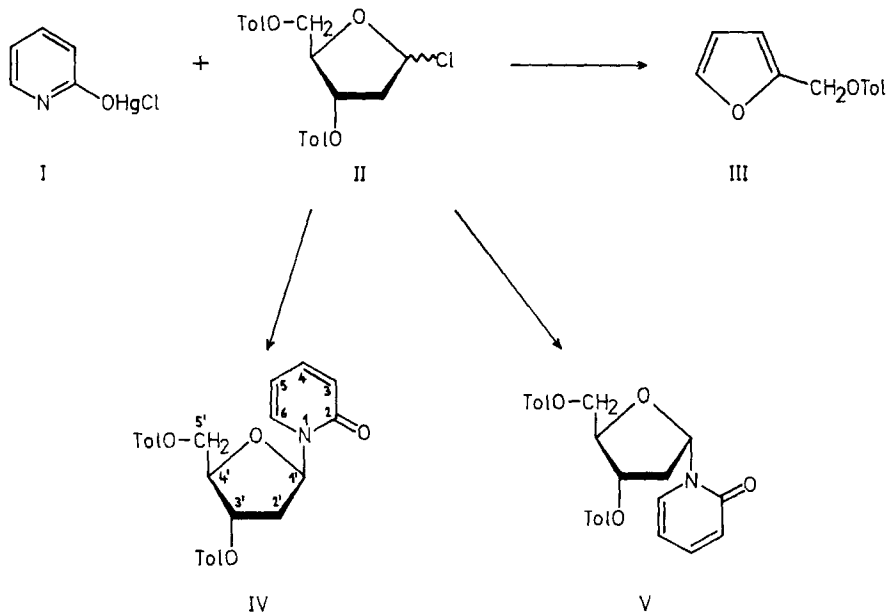
Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(9. V. 69)

**Summary.** The di-*p*-toluylates IV and V of the two anomeric 2-deoxy-D-ribofuranosyl-2(1H)-pyridones were synthesized. IV and V were characterized by their IR-, UV- and mass spectra. The configuration was established by NMR. spectroscopy. The specific rotations show that IV and V represent exceptions to HUDSON's rule of isorotation.

Als Ausgangsmaterial für synthetische Versuche benötigten wir die beiden anomeren 2-Desoxy-D-ribofuranoside des 2-Pyridons. Eine soeben von WAGNER & HELLER [1] erschienene Mitteilung veranlasst uns, früher als beabsichtigt, über die erzielten Resultate zu berichten.

Vor einigen Jahren hatten UKITA *et al.* [2] und PISCHEL & WAGNER [3] analoge N-Glykoside der D-Ribose hergestellt. In Anlehnung an diese Versuche setzten wir 2-Hydroxypyridin-quecksilber(II)-monochlorid (I) [2], das durch Umsatz von 2-Pyridon und  $\text{HgCl}_2$  in alkalischer Lösung erhalten wurde, mit einem Äquivalent 3,5-Di-O-*p*-toluyl-2-desoxy-D-ribofuranosylchlorid (II) [4] in siedendem Toluol um. Um das eventuell gebildete O-Glykosid in das N-Glykosid überzuführen, wurde das



Tol =  $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO-}$

Reaktionsgemisch anschliessend mit  $\text{HgBr}_2$  erhitzt [5]. Die chromatographische Trennung des Rohprodukts an einer Kieselgelsäule ergab drei Produkte, nämlich Furfuryltoluylat (III) und die beiden gewünschten anomeren Nucleoside IV und V. Die Ausbeute an IV und V (12% bzw. 10% bezogen auf eingesetztes II) ist relativ gering, da sich die Halogenose in Lösung sehr rasch zersetzt, was schon PRYSTAŠ *et al.* [6] beobachtet haben. Das Furfuryl-*p*-toluylat (III) wurde durch den Vergleich mit einer Probe, die durch Umsatz von Furfurylalkohol mit *p*-Toluylchlorid bereitet worden war, identifiziert (vgl. Exper. Teil). — Die beiden Nucleoside zeigten praktisch gleiche IR-, UV- und Massenspektren. Sie unterschieden sich nur im NMR.-Spektrum und in der optischen Drehung. Dies deutete auf das Vorliegen von zwei anomeren Verbindungen. Ihre Konstitution wurde wie folgt bewiesen.

Die Schwingung im IR.-Spektrum bei  $1660\text{ cm}^{-1}$  sowie das Maximum im UV.-Spektrum bei  $302\text{ nm}$  zeigen, dass die Verknüpfung zwischen der Desoxyribose und der Base N-glykosidisch ist. Bei O-Glykosiden fehlen diese Banden. Das UV.-Spektrum

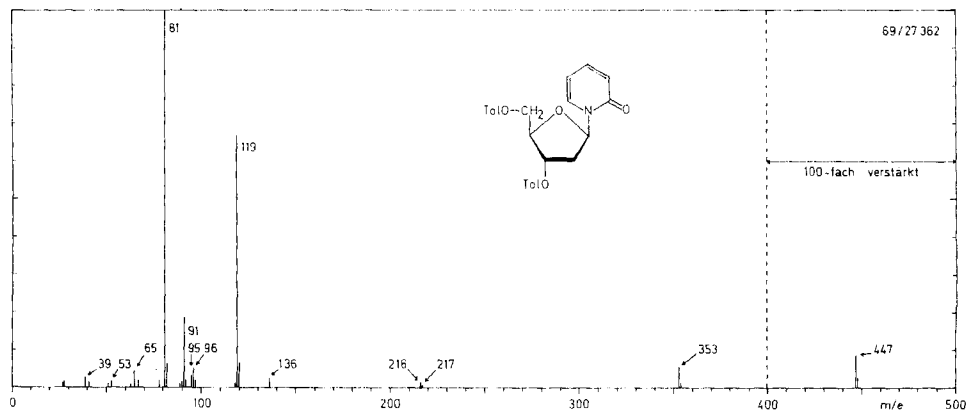


Fig. 1. Massenspektrum des  $\beta$ -Nucleosids IV

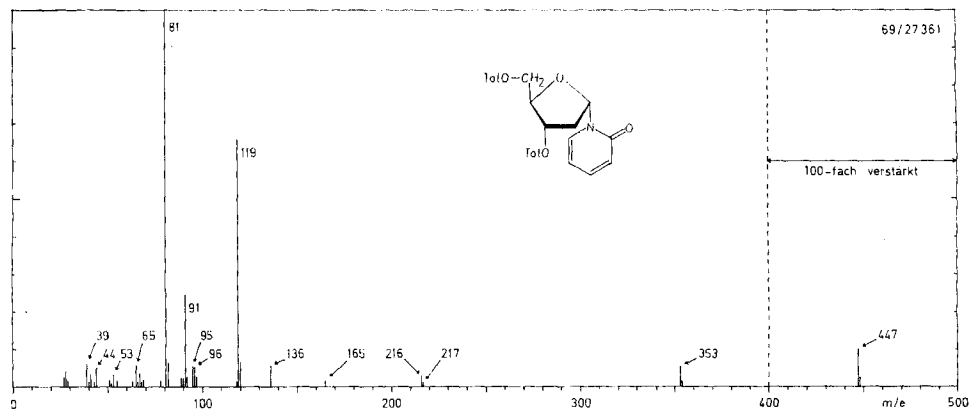
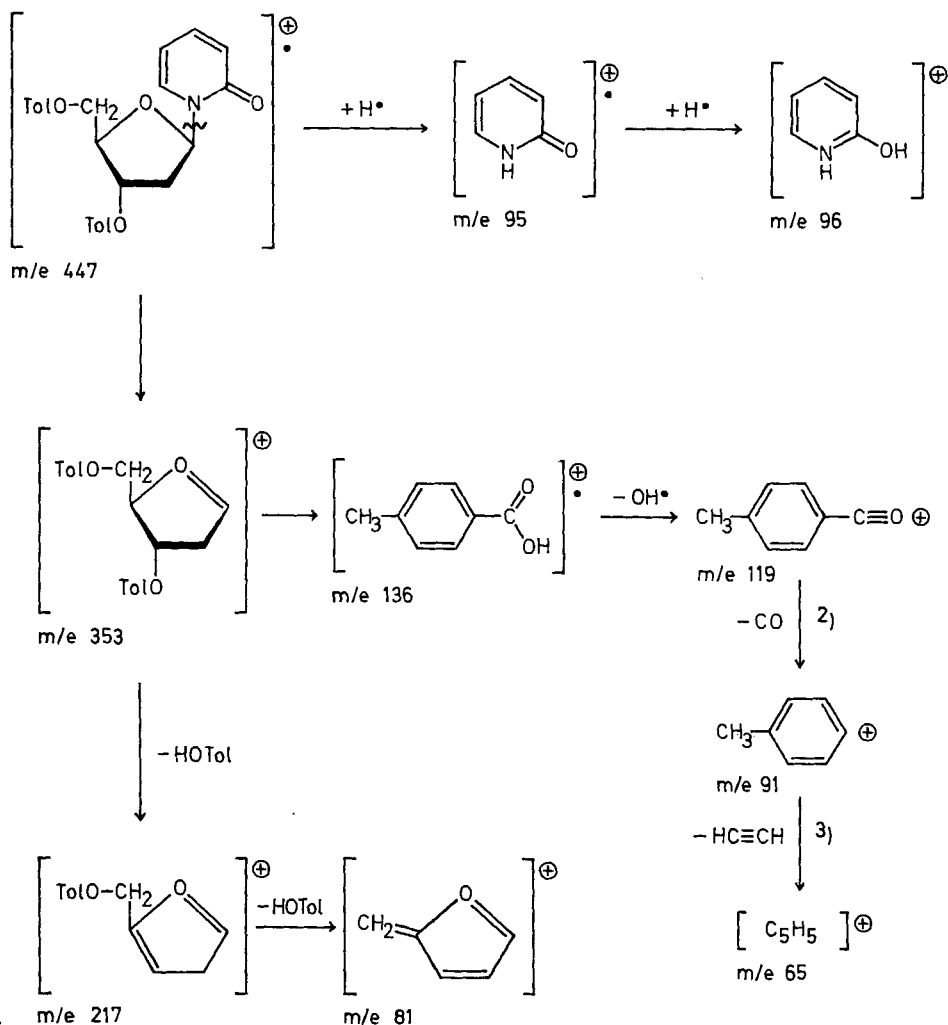


Fig. 2. Massenspektrum des  $\alpha$ -Nucleosids V

der Nukleoside stimmt auch gut mit dem des entsprechenden tribenzoylierten Ribosids [2] überein<sup>1)</sup>.

Aus den Massenspektren (vgl. Fig. 1 und 2) ist ersichtlich, dass die beiden Nucleoside unter Elektronenstoss ganz ähnlich wie Thymidin fragmentiert werden [8].



Das Molekel-Ion (m/e 447) zerfällt zuerst in einen Zucker- und einen Basenteil, wobei entweder dieser oder der Zuckerteil die Ladung trägt. Das geladene Zuckerfragment (m/e 353) zerfällt weiter unter schrittweiser Ausstossung von zwei Molekeln *p*-Toluylsäure. Es entstehen die Fragmente m/e 217 und 81 ("base peak"). Auch der Zerfall der Toluylsäure kann beobachtet werden. Es entstehen die Fragmente m/e 136, 119, 91,

<sup>1)</sup> Vgl. auch die UV.-Spektren von O- bzw. N-alkyliertem 2-Pyridon [7].

<sup>2)</sup> Dieser Zerfall wird vom Übergangssignal bei m/e 69,5 begleitet.

<sup>3)</sup> Dieser Zerfall wird vom Übergangssignal bei m/e 46,5 begleitet.

65 und die Übergangssignale  $m/e$  69,5 und 46,5. Der Basenteil des Nucleosids stabilisiert sich durch schrittweise Aufnahme von zwei H-Atomen ( $m/e$  95 und 96):

Die Konfiguration an C-1 der beiden Nucleoside liess sich mit Hilfe der NMR.-Spektren (vgl. Fig. 3 und 4) bestimmen. Aus den von LEMIEUX & HOFFER [9] publizierten NMR.-Spektren von anomeren, ditoluylierten Desoxyribosiden ist ersichtlich, dass das Signal des H-Atoms an C-4' bei den  $\beta$ -Nucleosiden bei höherem Feld erscheint als bei den  $\alpha$ -Nucleosiden, und zwar so, dass es mit dem Signal der beiden H-Atome von C-5' praktisch zusammenfällt. Wir ordnen deshalb derjenigen Verbindung die  $\beta$ -Konfiguration zu, bei der das Signal bei 5,0 ppm fehlt, und die statt dessen bei 4,6 ppm ein Drei-Protonen-Signal aufweist.

Die Werte der optischen Drehung von  $-132^\circ$  für das  $\alpha$ -Nucleosid V und  $+42,0^\circ$  für das  $\beta$ -Anomere IV zeigen, dass hier erneut eine Ausnahme von der HUDSON'schen Isorotationsregel [10] vorliegt. Nach dieser Regel sollte in der D-Reihe das stärker positvdrehende Anomere die  $\alpha$ -Konfiguration besitzen (vgl. auch [9], [11]). Nach

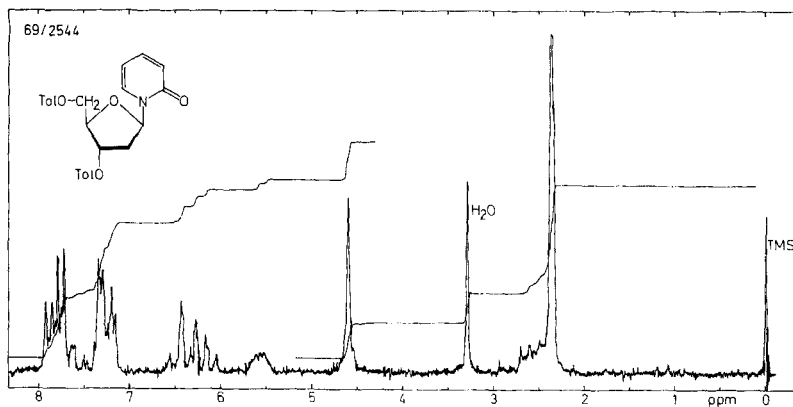


Fig. 3. NMR.-Spektrum des  $\beta$ -Nucleosids IV in  $(CD_3)_2SO$  <sup>4)</sup>

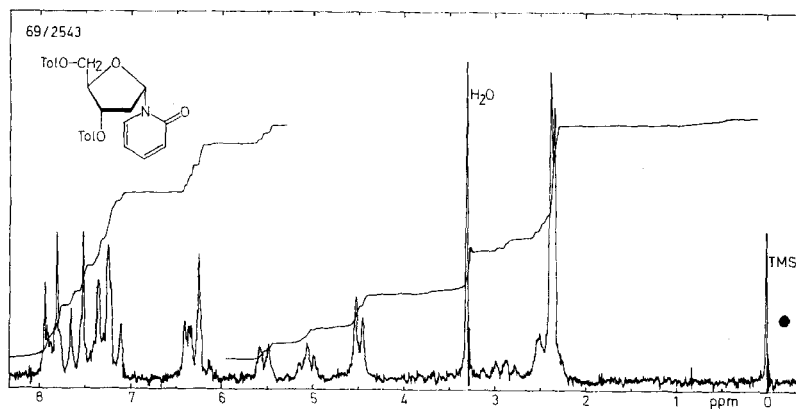


Fig. 4. NMR.-Spektrum des  $\alpha$ -Nucleosids V in  $(CD_3)_2SO$  <sup>4)</sup>

<sup>4)</sup> Chemische Verschiebungen in  $\delta$ -Werten, bezogen auf  $\delta = 0$  für Tetramethylsilan.

WAGNER & HELLER [1] kommt auch bei den freien Nucleosiden (nach Abspaltung der Estergruppierungen) dem stärker rechtsdrehenden Isomeren die  $\beta$ -Konfiguration zu. Damit ist die Konstitution der beiden Nucleoside IV und V gesichert.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die Unterstützung dieser Arbeit (Projekte Nr. 3675 und 4450).

**Experimentelles.** – 1. *Allgemeines.* Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze etwa  $\pm 2^\circ$ . Substanzproben zur Elementaranalyse wurden ca. 16 Std. bei  $100^\circ/0,02$  Torr getrocknet. Die Elementaranalysen verdanken wir dem Mikrolabor der Firma SANDOZ AG., Basel, (Dr. W. SCHÖNIGER) und dem mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (E. THOMMEN). Die IR.-Spektren wurden mit dem PERKIN-ELMER-IR.-Gitterspektrometer, Modell 125, die UV.-Spektren mit einem BECKMAN-UV.-Spektrophotometer, Modell DK2, und die NMR.-Spektren mit einem VARIAN-Spektrometer, Modell A-60, im Spektrallaboratorium des Instituts (K. AEGERTER) aufgenommen. Das Aufnehmen der Massenspektren besorgte freundlicherweise Herr Dr. W. VETTER, (F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel) mit einem MS-9 der Firma AEI, Manchester, bei 70 eV. Die optischen Drehungen wurden mit einem PERKIN-ELMER-Polarimeter, Modell 141, bei ca.  $24^\circ$  gemessen. Zur Säulenchromatographie diente Kieselgel der Firma E. MERCK AG., Darmstadt (Korngrösse 0,05–0,20 mm). Das Eindampfen von Lösungen erfolgte im Rotationsverdampfer bei  $35^\circ/14$  Torr.

2. *2-Hydroxypyridin-quecksilber(II)-monochlorid (I).* Das nach UKITA *et al.* [2] erhaltene Rohprodukt wurde durch rasches, kräftiges Kochen in viel Wasser, Filtrieren der heissen Lösung und Kühlen in Eiswasser umkristallisiert: Feine, fast farblose Blättchen vom Smp.  $203\text{--}208^\circ$  (Zers.).

$C_5H_4ClHgNO$  (330,1) Ber. C 18,2 H 1,2 N 4,2% Gef. C 17,9 H 1,6 N 4,2%

3. *3,5-Di-O-p-toluyll-2-desoxy-D-ribofuranosylchlorid (II).* Das nach HOFFER [4] hergestellte Präparat kristallisierte in farblosen Nadeln vom Smp.  $108\text{--}111^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +61^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,023$  in Dimethylformamid). Ein aus einem weiteren Versuch erhaltenes Präparat zeigte  $[\alpha]_D^{25} = +84^\circ \pm 2^\circ$  (nach 3 Min.);  $+68^\circ \pm 2^\circ$  (nach 2,5 Std.);  $+55^\circ \pm 2^\circ$  (nach 19 Std.). Daraus lässt sich schliessen, dass die beiden anomeren Chloride nicht jedesmal im gleichen Verhältnis entstehen. Diese Werte stimmen auch nicht mit dem von HOFFER [4] überein.

Die Umkristallisation des Rohproduktes aus Toluol gelang nur mit schlechter Ausbeute und bewirkte keine Reinigung. Die Mutterlaugenrückstände enthielten jeweils grosse Mengen an Furfuryl-*p*-toluylat. Für die weiteren Schritte wurde daher das Rohprodukt verwendet.

Das IR.-Spektrum von II (fest in KBr) zeigte u. a. eine starke Bande bei  $1715\text{ cm}^{-1}$  (C=O; Ester). NMR.-Spektrum in  $(CD_3)_2SO$ : Multipletts bei 6,42 ppm (1H an C-1), 5,53 ppm (1H an C-3), 4,83 ppm (1H an C-4), 4,60 ppm (2H an C-5) und bei 2,73 ppm (2H an C-2), sowie die Signale der Toluylreste.

$C_{21}H_{21}ClO_5$  (388,8) Ber. C 64,86 H 5,44% Gef. C 65,47 H 5,60%

4. *Umsetzung von 3,5-Di-O-p-toluyll-2-desoxy-D-ribofuranosylchlorid (II) mit 2-Hydroxypyridin-quecksilber(II)-monochlorid (I).* 564 mg (1,71 mMol) 2-Hydroxypyridin-quecksilber(II)-monochlorid (I) wurden in einem 100-ml-Kolben mit Magnetrührer, Rückflusskühler und Wasserabscheider in 60 ml trockenem Toluol aufgeschlämmt. Allfälliges restliches Wasser wurde durch Destillation von 15 ml Toluol über den Wasserabscheider entfernt. Nach Zugabe von 654 mg (1,68 mMol) 3,5-Di-O-*p*-toluyll-2-desoxy-D-ribofuranosylchlorid (II) trat nach 2–3 Min. vollständige Lösung ein. Unter heftigem Rühren wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht, dann mit 641 mg (1,78 mMol)  $HgBr_2$  versetzt und weitere 4 Std. gekocht. Nach Stehen über Nacht waren feine Nadeln auskristallisiert (nicht weiter untersucht; vermutlich  $Hg$ -Salze). Der ganze Kolbeninhalt wurde hierauf mit 50 ml frisch bereiteter 30-proz. KJ-Lösung ausgeschüttelt und mit 10 ml Wasser gewaschen, die organische Phase mit  $K_2CO_3$  getrocknet, filtriert und eingedampft: 577 mg farbloser Sirup, der an 60 g Kieselgel chromatographiert wurde. Eluiert wurde mit Methylenchlorid mit steigenden Mengen Methanol in Fraktionen von je 50 ml.

Die Fraktionen 2–3 (eluiert mit reinem Methylenchlorid) ergaben 184 mg Furfuryl-*p*-toluylat (III). Nach zweimal Umkristallisieren aus Petroläther resultierten 95 mg farblose Prismen vom Smp.  $49,5\text{--}51,5^\circ$ . Zum Vergleich wurde aus Furfurylalkohol durch Verestern mit *p*-Toluylchlorid

in abs. Pyridin eine Probe Furfuryl-*p*-toluylat hergestellt. Smp. 50–51°, Misch-Smp. der beiden Proben 48,5–50,5°. Die NMR.-Spektren der beiden Präparate (in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) waren identisch.

Die Fraktionen 4–26 (eluiert mit Methylenchlorid-Methanol-(1000:0 bis 995:5)) ergaben 177 mg verunreinigtes Furfuryl-*p*-toluylat (III), das nicht weiter aufgearbeitet wurde.

Die Fraktionen 27–33 (eluiert mit Methylenchlorid-Methanol-(995:5)) ergaben 92 mg rohes  $\beta$ -Nucleosid IV (12,3% bezogen auf II). Zweimaliges Umkristallisieren aus Äther-Petroläther ergab 60 mg (8%) reines 1-(3',5'-Di-O-*p*-toluyl-2-desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-2(1H)-pyridon (IV) in fast farblosen Prismen vom Smp. 113,5–115,5°.  $[\alpha]_D^{24} = +4,20^\circ \pm 2^\circ$ ;  $[\alpha]^{24}(\lambda) = +45^\circ$  (578 nm),  $+54^\circ$  (546 nm),  $+138^\circ$  (436 nm),  $+451^\circ$  (365 nm) ( $c = 1,320$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). UV.-Spektrum in Äthanol: Maxima bei 238,5 nm ( $\epsilon = 34750$ ), 283 nm (4775) und 302 nm (5834) und Schulter bei 276 nm (4217). IR.-Spektrum (fest in KBr): Banden bei 1725  $\text{cm}^{-1}$  (C=O; Ester) und 1670  $\text{cm}^{-1}$  (C=O des Pyridonringes). NMR.-Spektrum in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : Multiplett bei 7,54 ppm (2H von C-4 und C-5 (Pyridonring)), teilweise verdeckt durch die Signale der aromatischen Protonen der Toluylreste), Multiplett bei 6,3 ppm (3H von C-3, C-6 (Pyridonring) und C-1'), Multiplett bei 5,55 ppm (1H an C-3'), verbreitertes Singulett bei 4,60 ppm (3H von C-4' und C-5'), Multiplett bei 2,55 ppm (2H an C-2'), sowie die Signale der Toluylreste.

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_6$  (447,5) Ber. C 69,8 H 5,6 N 3,13% Gef. C 69,5 H 5,8 N 3,0/3,0%

Die Fraktionen 34–43 (eluiert mit Methylenchlorid-Methanol-(995:5 bis 990:10)) ergaben 3 mg verunreinigtes  $\beta$ -Nucleosid IV, das nicht weiter aufgearbeitet wurde.

Die Fraktionen 44–51 (eluiert mit Methylenchlorid-Methanol-(990:10)) ergaben 74 mg rohes  $\alpha$ -Nucleosid V (9,8% bezogen auf II). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther, der wenig Methanol enthielt, resultierten 55 mg (7,3%) reines 1-(3',5'-Di-O-*p*-toluyl-2-desoxy- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)-2(1H)-pyridon (V) in filzigen Nadeln vom Smp. 157–158°.  $[\alpha]_D^{24} = -132^\circ \pm 2^\circ$ ;  $[\alpha]^{24}(\lambda) = -140^\circ$  (578 nm),  $-164^\circ$  (546 nm),  $-430^\circ$  (436 nm),  $-1360^\circ$  (356 nm) ( $c = 0,914$  in  $\text{CHCl}_3$ ). UV.-Spektrum in Äthanol: Maxima bei 238 nm ( $\epsilon = 34670$ ), 283 nm (4875), 302,5 nm (5915) und Schulter bei 276 nm (4290). IR.-Spektrum (fest in KBr): Banden bei 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O; Ester) und 1658  $\text{cm}^{-1}$  (C=O des Pyridonringes). NMR.-Spektrum in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : Multiplett bei 7,4 ppm (2H von C-4 und C-5 (Pyridonring)), teilweise verdeckt durch die Signale der aromatischen Protonen der Toluylreste), Multiplett bei 6,3 ppm (3H von C-3, C-6 (Pyridonring) und C-1'), Multiplett bei 5,54 ppm (1H an C-3'), Multiplett bei 5,07 ppm (1H an C-4'), Dublett bei 4,5 ppm (2H an C-5'), Multiplett bei 2,9 ppm (1H von C-2'), Multiplett bei 2,5 ppm (1H von C-2', teilweise durch die Signale der Methylgruppen der Toluylreste verdeckt), sowie die Signale der Toluylreste.

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_6$  (447,5) Ber. C 69,8 H 5,6 N 3,13% Gef. C 69,2 H 5,8 N 2,9/3,3%

Die Fraktionen 52–57 (eluiert mit Methylenchlorid-Methanol-(990:10 bis 900:100)) ergaben 2 mg gelbliches Öl, das verworfen wurde.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. WAGNER & D. HELLER, Z. Chem. 8, 415 (1968).
- [2] T. UKITA, R. FUNAKOSHI & Y. HIROSE, Chem. pharmaceut. Bull. 12, 828 (1964).
- [3] a) H. PISCHEL & G. WAGNER, Arch. Pharmaz. 300, 602 (1967). – b) H. PISCHEL & G. WAGNER, Z. Chem. 5, 227 (1965).
- [4] M. HOFFER, Chem. Ber. 93, 2777 (1960).
- [5] G. WAGNER & H. PISCHEL, Arch. Pharmaz. 295, 373 (1962).
- [6] M. PRYSTAŠ, J. FARKAŠ & F. ŠORM, Coll. czech. chem. Commun. 28, 3140 (1963).
- [7] H. SPECKER & H. GAWROSCHE, Ber. deutsch. chem. Ges. 75, 1338 (1942).
- [8] K. BIEMANN, "Mass Spectrometry (Organic Chemical Applications)", S. 351, McGraw-Hill Book Company, New York/San Francisco/Toronto/London 1962.
- [9] R. U. LEMIEUX & M. HOFFER, Canad. J. Chemistry 39, 110 (1961).
- [10] C. S. HUDSON, J. Amer. chem. Soc. 37, 66 (1909).
- [11] J. J. FOX & I. WEMPEN, Advances Carbohydrate Chemistry 14, 283 (1959), siehe Seite 340.

<sup>5)</sup> WAGNER & HELLER [1] fanden den Smp. 112–115° und  $[\alpha]_D^{20} = +41,2^\circ$  (Chloroform).

<sup>6)</sup> WAGNER & HELLER [1] fanden den Smp. 159° und  $[\alpha]_D^{20} = -134,5^\circ$  (Chloroform).