

Darstellung von 3-Methyl-3-phenyl-1-(β -D-ribofuranosyl)-2,5-pyrrolidindion, einem Analogon von Mesuximid

Hermann Frister und Eckhard Schlimme*

Universität-GH Paderborn, Laboratorium für Biologische Chemie im Fachgebiet Organische Chemie,
Warburger Straße 100, D-4790 Paderborn

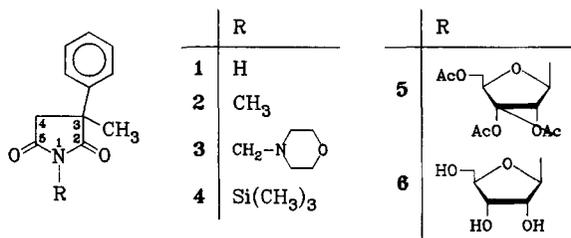
Eingegangen am 6. Februar 1985

Synthesis of 3-Methyl-3-phenyl-1-(β -D-ribofuranosyl)-2,5-pyrrolidinedione, an Analogue of Mesuximide

Reaction of (3*RS*)-3-methyl-3-phenyl-1-(trimethylsilyl)-2,5-pyrrolidinedione (**4**) at position 1 with 1,2,3,5-tetra-*O*-acetyl- β -D-ribofuranose in acetonitrile in the presence of tin tetrachloride yields **6**. The analogous 1-alkyl derivatives **2** and **3** are used as antiepileptics. The *N*-silylation in **4** and the ribosylation site in **6** were proved by ^1H , ^{13}C , and ^{29}Si NMR spectroscopy.

Die Succinimid-Derivate Mesuximid **2** (Petinutin[®], Celontin[®]) und **3** (Perlepsin[®]) gehören zur Gruppe therapeutisch genutzter Verbindungen, die als Antiepileptika bzw. Antikonvulsiva vor allem bei der Behandlung von Petitmal-Epilepsien und psychomotorischen Anfällen eingesetzt werden^{1–3}). Die Ribosylierung von **1** zu **6**, d. h. die Einführung einer hydrophilen physiologisch wirksamen Gruppe an Stelle lipophiler *N*-Alkyl-Reste wie in **2** und **3**, könnte zu einer Änderung der pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften führen, zumal die Biotransformation von **6** vermutlich über eine Entribosylierung verläuft und nicht wie bei den *N*-Alkyl-Derivaten **2** und **3** über Entalkylierungsschritte.

3-Methyl-3-phenyl-2,5-pyrrolidindion (**1**) ist aufgrund seiner Lactamstruktur Lewis-Säure-katalysierten β -*N*-Glycosylierungen entsprechend der von *Vorbrüggen* modifizierten Silyl-Hilbert-Johnson-Reaktion zugänglich^{4–10}).



Zunächst wurde **1** mit Trifluor-*N*-(trimethylsilyl)acetimidensäure-(trimethylsilyl)ester in Acetonitril bei Raumtemp. zur *N*-silylierten Verbindung **4** umgesetzt, was durch die Lage des ^{29}Si -Signals bei $\delta = 14.8$ bewiesen wird. Weiterhin sind im ^1H -NMR-Spektrum die 4 Signale eines Zweispin-Systems vom AB-Typ im Bereich von $\delta = 2.75–3.08$ für die geminalen diastereotopen 4-H-Protonen zu beobachten, wobei der hohe Wert der geminalen Kopp-

lungskonstante von $J = 18.2$ Hz durch den Einfluß des benachbarten π -Orbitals erklärt werden kann. Für alle Protonen werden nur sehr geringe Verschiebungsunterschiede zwischen den Verbindungen **1** und **4** festgestellt. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist für die C-2- bzw. C-5-Carbonylkohlenstoffatome eine Tieffeldverschiebung um 4.24 bzw. 4.21 ppm zu beobachten. Die Zuordnung von C-2 und C-5 in **1** und **4** erfolgte durch ^{13}C -NMR-Gated-Decoupling-Spektroskopie der Ausgangsverbindung **1**. Dabei trat bei $\delta = 181.66$ ein Singulett auf, das C-2 zugeordnet wird, da hier eine $^2J_{\text{C,H}}$ -Kopplung ausgeschlossen ist. Entsprechend trat für C-5 ein Triplett bei $\delta = 176.09$ auf mit $^2J_{\text{C,H}}$ -Kopplungskonstanten von 6.3 bzw. 6.5 Hz.

Durch Umsetzung des *N*-Silylderivats **4** mit 1,2,3,5-Tetra-*O*-acetyl- β -D-ribofuranose in Acetonitril bei ca. 35°C mit SnCl_4 gelang die Glycosylierung zu **5**, was durch die chemischen Verschiebungen des 1'-H-Protons bei $\delta = 5.52$ und des C-1'-Kohlenstoffs bei $\delta = 83.7$ belegt wird. Die Signale der C-2- und C-5-Carbonylkohlenstoffatome wurden mit $\delta = 179.3$ (C-2) bzw. $\delta = 173.6$ (C-5) um ca. 6.5 ppm hochfeldverschoben gegenüber denen des *N*-Silylderivats **4** gemessen. Da auch hier NMR-spektroskopisch kein *O*-ribosidisch verknüpftes Nucleosid zu beobachten war, ist **5** durch Transribosylierung entstanden, die bei Umsetzung mit überschüssigem peracetyliertem Zucker gemäß Lit.⁸⁾ eintreten kann.

Die vier Signale der geminalen diastereotopen 4-H-Protonen sowie das Singulett der Methylgruppe zeigen bei **5** eine geringe Aufspaltung. Dieser Befund deutet auf das Vorliegen von Diastereomeren (Signalverhältnis mit 1:1) hin, zumal racemisches **1** eingesetzt wurde. Entsprechend konnten im ^{13}C -NMR-Spektrum für einige Kohlenstoffatome Doppelsignale beobachtet werden. Anhand eines Kalottenmodells konnte gezeigt werden, daß bei der (3*S*)-Konfiguration der Phenylring des Aglycons in räumlicher Nähe des acetylierten Ribose-Ringes liegt und somit einen abschirmenden Effekt ausübt. Demzufolge wurden die Hochfeldsignale dem (3*S*)-Isomeren zugeordnet. Bei der (3*R*)-Konfiguration kann die Phenylgruppe keinen abschirmenden Effekt auf die Ribose ausüben.

Entacylierung von **5** zur Zielverbindung **6** vollzogen wir erfolgreich in methanolischer Salzsäure, um eine Ringöffnungsreaktion¹¹⁾ im basischen Milieu auszuschließen. Das Signal des 1'-H-Protons tritt bei **6** erwartungsgemäß bei $\delta = 5.38$ auf. Die Aufspaltung dieses Dubletts beweist ebenso wie das Doppelsignal für den C-1'-Kohlenstoff bei $\delta = 87.3$ [(3*R*)-Isomer] und $\delta = 87.1$ [(3*S*)-Isomer] das Vorliegen von Diastereomeren.

Frau Rita Wissmann danken wir für die Aufnahme der NMR- und Herrn E. Jonk für die der Massenspektren sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

^1H -NMR-, ^{13}C -NMR- und ^{29}Si -NMR-Spektren: Bruker-Gerät WM 250 F8; δ -Werte relativ zu Tetramethylsilan (TMS). Die Zahl der Protonen wurde durch Off-resonance-Entkopplung ermittelt. — Massenspektren: Varian-MAT-331-A-Spektrometer. — Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor Beller, Göttingen. — DC: Aluminiumfolie mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), Dichlormethan/Methanol (9:1). — Säulenchromatographie wurde an Kieselgel 60 (230–400 mesh ASTM; Merck) durchgeführt. — Das verwendete Acetonitril wurde über CaH_2 getrocknet.

(3*RS*)-3-Methyl-3-phenyl-1-(trimethylsilyl)-2,5-pyrrolidindion (**4**): 1.0 g (5.29 mmol) (3*RS*)-3-Methyl-3-phenylsuccinimid (**1**) wurden in 30 ml Acetonitril gelöst und unter Argon mit 2.25 ml (8.5 mmol) Trifluor-*N*-(trimethylsilyl)acetimid-säure-(trimethylsilyl)ester versetzt. Der Reaktionsansatz wurde bei Raumtemp. 5 h gerührt und anschließend im Hochvak. eingedampft; Ausb. 1.58 g Rohprodukt als Öl (90% spektroskopisch rein). — ^{29}Si -NMR

(CDCl₃): δ = 14.84 [s, NSi(CH₃)₃]. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.19–7.36 (5H, C₆H₅), 2.75–3.08 (m, 2H, 4-H₂, J_{gem} = 18.2 Hz, δ_{4-H} = 3.03 und 2.79), 1.63 (s, 3H, CH₃), 0.41 [s, 9H, Si(CH₃)₃]. — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 185.72 (s, C-2), 180.12 (s, C-5), 142.28 (s, Phenyl-C-1), 128.47 (d, Phenyl-C-3,5), 126.88 (d, Phenyl-C-4), 125.25 (d, Phenyl-C-2,6), 49.56 (s, C-3), 46.77 (t, C-4), 25.28 (q, 3-CH₃), 1.04 [q, Si(CH₃)₃]. — ¹³C-NMR (CDCl₃; Gated-Decoupling-Technik, Bereich δ = 170–186) von 1: δ = 181.66 (s, C-2), 176.09 (t, C-5, $J_{C-5,4-H}$ = 6.3 und 6.5 Hz).

(3*RS*)-3-Methyl-3-phenyl-1-(2,3,5-tri-*O*-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-2,5-pyrrolidindion (5): 1.4 g (4.22 mmol) **4** wurden in 20 ml Acetonitril gelöst und unter Argon mit 2.02 g (6.2 mmol) 1,2,3,5-Tetra-*O*-acetyl- β -D-ribofuranose sowie einer Lösung von 2.1 ml (17.96 mmol) Zinntetrachlorid in 30 ml Acetonitril versetzt und 18 h bei 35–40°C gerührt. Nach Zusatz von 20 ml Eis/Wasser und 10min. Rühren wurde der Reaktionsansatz 3 × mit 25 ml Chloroform extrahiert und die gewonnene organische Phase mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und mit MgSO₄ getrocknet. Nach dem Eindampfen erfolgte die säulenchromatographische Auftrennung über Kieselgel [Dichlormethan/Ethylacetat (9:1)]; Ausb. 920 mg (48%) glasiger Feststoff. — DC: R_F = 0.86. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.11–7.20 (m, 5H, C₆H₅), 5.59–5.67 (m, 1H, 2'-H), 5.52 (d, 1H, 1'-H, $J_{1,2}$ = 3.4 Hz), 5.35–5.43 (m, 1H, 3'-H), 3.93–4.32 (m, 3H, 4'-H, 5'-H), 2.68–2.95 (m, 2H, 4-H), 1.87–1.92 (m, 9H, 2', 3', 5'-Acetyl), 1.54–1.56 (m, 3H, CH₃). — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 179.26 (s, C-2), 173.60 (s, C-5, 3R), 173.55 (s, C-5, 3S), 170.01 (s, C-5'-Acetyl), 169.13 (s, C-2'- oder C-3'-Acetyl), 168.93 (s, C-2'- oder C-3'-Acetyl), 141.51 (s, Phenyl-C-1, 3R), 141.31 (s, Phenyl-C-1, 3S), 128.66 (d, Phenyl-C-3,5), 127.26 (d, Phenyl-C-4), 125.36 (d, Phenyl-C-2 oder Phenyl-C-6), 125.32 (d, Phenyl-C-2 oder Phenyl-C-6), 83.65 (d, C-1'), 79.24 (d, C-4'), 71.43 (d, C-3', 3R), 71.29 (d, C-3', 3S), 70.41 (d, C-2', 3R), 70.35 (d, C-2', 3S), 62.59 (t, C-5', 3R), 62.44 (t, C-5', 3S), 47.42 (s, C-3, 3R), 47.34 (s, C-3, 3S), 44.80 (t, C-4, 3R), 44.72 (t, C-4, 3S), 25.06 (q, 3-CH₃, 3R), 24.80 (q, 3-CH₃, 3S), 20.18 (q, C-5'-Acetyl), 19.83 (q, C-2', C-3'-Acetyl). — MS (EI): m/z = 284 (M⁺ – C₆H₅ – 2 Acetyl), 259 (M⁺ – Aglycon), 216 (M⁺ – Aglycon – Acetyl), 173 (M⁺ – Aglycon – 2 Acetyl), 130 (M⁺ – Aglycon – 3 Acetyl), 96 (Aglycon – C₆H₅ – CH₃).

C₂₂H₂₅NO₉ (447.4) Ber. C 59.06 H 5.63 N 3.13 Gef. C 58.97 H 5.51 N 3.24

(3*RS*)-3-Methyl-3-phenyl-1-(β -D-ribofuranosyl)-2,5-pyrrolidindion (6): In 16 ml Methanol wurden 680 mg (1.51 mmol) **5** gelöst, mit 1.6 ml 6 N HCl versetzt und bei 45°C 5 h gerührt. Nach dem Eindampfen im Hochvak. konnten 420 mg schaumiger Rückstand gewonnen werden, dessen säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit einem Dichlormethan-Methanol-Gradienten (96:4→93:7) erfolgte; Ausb. 220 mg (47%) weißer, schaumiger Feststoff. — DC: R_F = 0.44. — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 7.27–7.38 (m, 5H, C₆H₅), 5.38 (d, 1H, 1'-H, $J_{1,2}$ = 4.76 Hz), 5.19–5.22 (m, 1H, 2'-OH), 5.02 (d, 1H, 3'-OH, J = 5.7 Hz), 4.63 (t, 1H, 5'-OH, J = 5.7 Hz), 4.50–4.56 (m, 1H, 4'-H), 4.02–4.06 (m, 1H, 3'-H), 3.72–3.78 (m, 1H, 2'-H), 3.35–3.57 (m, 2H, 5'-H), 3.04 (s, 2H, 4-H), 1.62 (s, 3H, CH₃). — ¹³C-NMR (CD₃OD): δ = 182.32 (s, C-2), 176.73 (s, C-5), 143.48 (s, Phenyl-C-1, 3R), 143.36 (s, Phenyl-C-1, 3S), 129.89 (d, Phenyl-C-3,5), 128.45 (d, Phenyl-C-4), 126.73 (d, Phenyl-C-2,6), 87.27 (d, C-1', 3R), 87.13 (d, C-1', 3S), 86.30 (d, C-4'), 72.41 (d, C-3', 3R), 72.26 (d, C-3', 3S), 72.14 (d, C-2'), 63.71 (t, C-5'), 48.87 (s, C-3, 3R), 48.76 (s, C-3, 3S), 45.86 (t, C-4), 25.29 (q, 3-CH₃, 3R), 25.24 (q, 3-CH₃, 3S). — MS (EI): m/z = 321 (M⁺), 189 (Aglycon), 132 (Ribose – H).

C₁₆H₁₉NO₆ (321.3) Ber. C 59.81 H 5.96 N 4.36 Gef. C 59.62 H 6.08 N 4.34

- ¹⁾ C. A. Miller und L. M. Lony, J. Am. Chem. Soc. **73**, 4895 (1951).
- ²⁾ P. J. Nicholls und T. C. Orton, Br. J. Pharm. **45**, 48 (1972).
- ³⁾ Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V., Rote Liste 1982.
- ⁴⁾ G. E. Hilbert und T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **52**, 4489 (1930).
- ⁵⁾ K. Niedballa und H. Vorbrüggen, Angew. Chem. **82**, 449 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **9**, 441 (1970).
- ⁶⁾ H. Vorbrüggen, U. Niedballa, K. Krolkiewicz, B. Bennua und G. Höfle in Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides (Edit. R. E. Harmon, R. K. Robins und L. B. Townsend), S. 251, Academic Press, New York — San Francisco — London 1978.
- ⁷⁾ F. W. Lichtenthaler, P. Voos und A. Heerd, Tetrahedron Lett. **1974**, 2141.
- ⁸⁾ J. L. Barascut, D. Molko und J. L. Imbach, J. Carbohydr. Nucleot. Nucleos. **7**, 185 (1980).
- ⁹⁾ E. Schlimme, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 1903.
- ¹⁰⁾ H. Frister, K. Kemper, K.-S. Boos und E. Schlimme, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 510.
- ¹¹⁾ H. Frister und E. Schlimme, unveröffentlichte Ergebnisse.

[26/85]