

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

74. JAHRGANG

NR. 20 · SEITE 767–794

21. OKTOBER 1962

Chemische Synthese von Nucleosiden

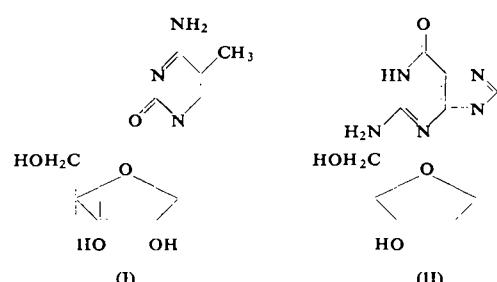
VON DR. T. L. V. ULRICH [1]

TWYFORD LABORATORIES LTD., LONDON (ENGLAND)

Die wichtigsten Entwicklungen auf dem Gebiet der chemischen Nucleosid-Synthese in den letzten Jahren waren die Anwendung des Quecksilbersalz-Verfahrens auf Purine und Pyrimidine sowie die Isolierung relativ stabiler, kristalliner 2'-Desoxyribofuranosyl-halogenide. Als Ergebnis läßt sich heute fast jedes beliebige Nucleosid synthetisieren. Frühere Synthesen, die auf älteren Verfahren oder auf der Umwandlung von Nucleosiden in einander beruhen, spielten bei der Strukturaufklärung der Nucleoside (und damit auch der Nucleinsäuren) eine bedeutende Rolle.

Einleitung

In den Nucleinsäuren sind die Zuckerreste, D-Ribose oder 2-Desoxy-D-ribose, β -glykosidisch an N-3 der Pyrimidine oder an N-9 der Purine gebunden [2]. Beispiele dafür sind 5-Methylcytidin (I) und 2'-Desoxyguanosin (II).



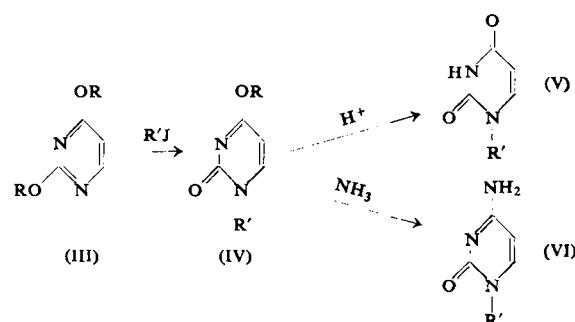
Strukturaufklärung und Synthese der Nucleoside waren wichtige Schritte bei der Strukturaufklärung der Nucleinsäuren. Neue Syntheseverfahren, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, ermöglichen die Darstellung natürlicher 2'-Desoxyribonucleoside sowie von analogen und radioaktiv markierten Verbindungen für biologische Untersuchungen. Im folgenden werden vor allem

solche Verfahren beschrieben, die sich als besonders brauchbar erwiesen oder neue Kenntnisse über die Chemie der Nucleoside erbracht haben.

1. Synthese von Ribonucleosiden

1.1 Verfahren von Hilbert und Johnson

Als erstes natürliches Nucleosid wurde 1947 das Cytidin von Todd und Mitarbeitern [3] synthetisiert. Sie verwendeten das Verfahren von Hilbert und Johnson, das auf der Beobachtung [4] beruht, daß ein Dialkoxypyrimidin (III) bei Raumtemperatur mit einem Mol Alkyljodid ($R'J$) zu einem N(3)-Alkylpyrimidin (IV) reagiert. Der Alkylrest R' wird also von dem N-Atom gebunden, an



[1] Nach einem Vortrag im Max-Planck-Institut für Virusforschung in Tübingen, September 1961.

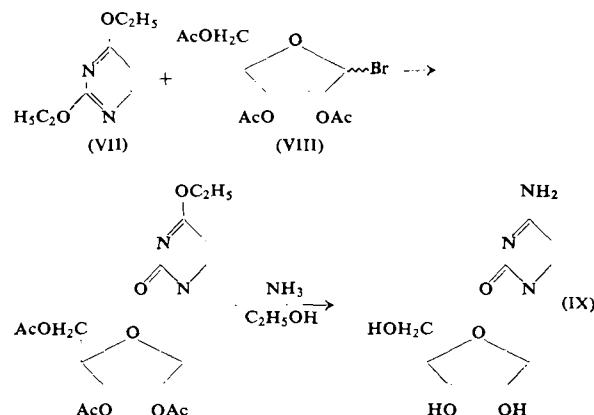
[2] Ausführliche Zusammenfassung: D. M. Brown u. T. L. V. Ulbricht in M. Florkin u. E. Stotz: Comprehensive Biochemistry. Elsevier, Amsterdam, Bd. 2, im Druck.

[3] G. A. Howard, B. Lythgoe u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1052 (1947).

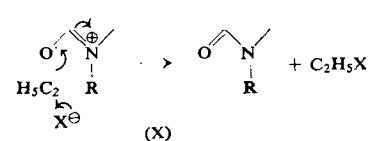
[4] G. E. Hilbert u. T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 52, 2001 (1930).

dem in den Nucleosiden der Zuckerrest steht. Behandelt man das 3-Alkylpyrimidin (IV) mit Säure, so entsteht das Uracil-Derivat (V), mit alkoholischem Ammoniak bildet sich das Cytosin-Derivat (VI).

Acetobromglucose reagiert wie das Alkyljodid, und man erhält die β -D-Glucopyranoside des Uracils [5] und Cytosins [6]. Zur Synthese von Cytidin [3] wurden 2,6-Diäthoxypyrimidin (VII) und 1-Brom-2,3,5-triacetyl-ribofuranose (VIII) miteinander umgesetzt. Entacytylierung des Produktes mit alkoholischem Ammoniak er gab Cytidin (IX).



Die Reaktionen von Dialkoxyprymidinen mit Halogen-Verbindungen oder mit Säuren (unter Entalkylierung) verlaufen prinzipiell nach dem gleichen Mechanismus [7]. Erster Schritt ist die Addition eines Protons, eines Alkyl- oder eines Glykosyl-Restes an ein N-Atom. Ihm schließt sich der Angriff der Halogenid-Ions an (X).



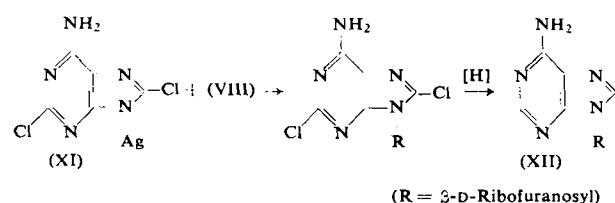
Zur Hydrolyse der Alkoxyprymidine sind keine starken Säuren nötig. Sie gelingt glatt mit Natriumjodid in Essigsäure [7]. Auch die Spaltung von O,2'-Cyclouridin (gleichfalls ein Alkoxyprymidin) mit Jodid-Ionen erfordert die Anwesenheit von Säure [8] (siehe Abschnitt 3.2).

1.2 Verfahren von Fischer und Helferich

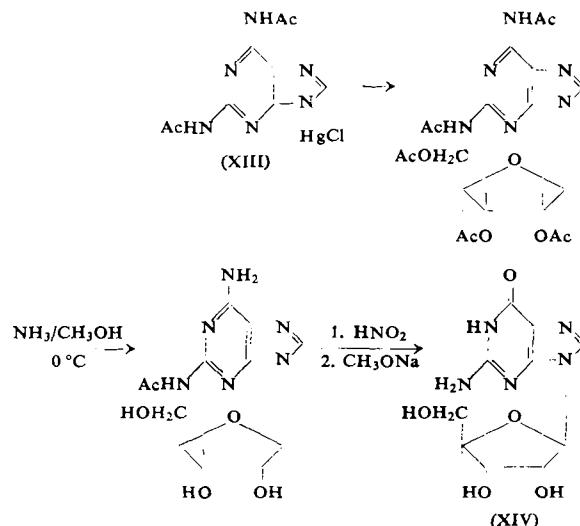
Nach *Fischer* und *Helferich* [9] können Purinnucleoside aus dem Silbersalz des 2,8-Dichloradenins (XI) und einem Halogenzucker synthetisiert werden. *Todd* und Mitarbeiter [10] verwendeten als Halogenzucker die 1-Brom-

- [5] G. E. Hilbert u. T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 52, 4489 (1930).
- [6] G. E. Hilbert u. E. P. Jansen, J. Amer. chem. Soc. 58, 60 (1936).
- [7] T. L. V. Ulbricht, J. chem. Soc. (London) 3345 (1961).
- [8] D. M. Brown, D. B. Parihar u. Sir A. Todd, J. chem. Soc. (London) 4242 (1958).
- [9] E. Fischer u. B. Helferich, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 210 (1914).
- [10] J. Davoll, B. Lythgoe u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 967 (1948).

2,3,5-triacetyl-ribofuranose (VIII). Entacytylierung und katalytische Enthalogenierung des Kondensationsproduktes führten zum Adenosin (XII).



Für die Umsetzung wurde das Dichloradenin verwendet, da freies Adenin basisch genug ist, um das Zucker-Derivat zu enthalogenieren. *Davoll* [11] fand, daß es einfacher ist, die Aminogruppe zu acylieren und beispielsweise N-Benzoyladenin zu verwenden. Er zeigte außerdem, daß man mit Chlorquecksilber(II)-salzen der Purine bessere Ausbeuten erhält als mit Silbersalzen. Mit diesen Modifikationen ist die Reaktion immer noch das beste allgemein brauchbare Verfahren zur Darstellung von Purinnucleosiden. Es sei am Beispiel der Synthese von Guanosin (XIV) aus dem Chlorquecksilber(II)-Salz des Diacetylaminopurins (XIII) [11] illustriert.



1.3 Anwendung des Quecksilber-Verfahrens auf Pyrimidine

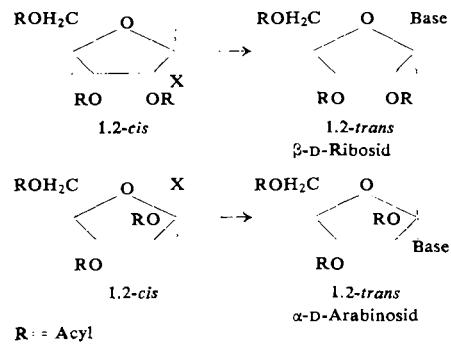
Fischer versuchte, Pyrimidinnucleoside aus Pyrimidinsilbersalzen zu synthetisieren [11a]. Er erhielt sehr labile Produkte, bei denen es sich zweifellos um O-Glykoside handelte. Die Synthese von Purinnucleosiden über die Quecksilbersalze führte zur Untersuchung der Quecksilber-Derivate von Pyrimidinen, die sich dann als sehr nützlich erwiesen. Man muß jedoch in jedem Fall erst prüfen, welches Quecksilber-Derivat zu verwenden ist: für die Darstellung von Thyminribosid ist es Dithyminyl-quecksilber [12], während man zur Synthese von Cytidin besser vom N(6)-Acetylcytosin-quecksilber ausgeht [13]. Uracil gibt kein brauchbares Quecksilber-Deri-

- [11] J. Davoll u. B. A. Lowy, J. Amer. chem. Soc. 73, 1650 (1951).
- [11a] E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 1377 (1914).
- [12] J. J. Fox, N. Yung, J. Davoll u. G. B. Brown, J. Amer. chem. Soc. 78, 2117 (1956).
- [13] J. J. Fox, N. Yung, I. Wempen u. I. L. Doerr, J. Amer. chem. Soc. 79, 5060 (1957).

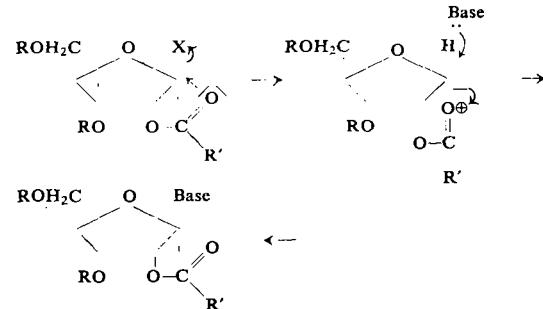
vat, und Uridinribosid ist daher nach diesem Verfahren nicht synthetisiert worden. Den Mechanismus der Reaktion, die sich auch zur Synthese von Desoxyribonucleosiden eignet, diskutieren wir im Abschnitt 3.3 (S. 770).

2. Stereochemie der Nucleosidsynthese [14]

Acetobromglucose hat an C-1 α -Konfiguration. Die Nucleosidsynthese mit diesem Zucker führt zu Verbindungen mit β -Konfiguration, was leicht mit der Annahme zu erklären ist, daß die Reaktion unter einmaliger, normaler Inversion an C-1 des Zuckers verläuft. Dagegen dienten für alle soeben beschriebenen Synthesen natürlicher β -Nucleoside sirupöse Ribofuranosyl-halogenide als Ausgangsmaterial, bei denen es sich mit ziemlicher Sicherheit um Gemische aus den α - und β -Formen handelte. Bei der Synthese des Puromycins [15] gab ein kristalliner β -Halogenzucker ausschließlich das β -Nucleosid. Um diese Beobachtungen zu erklären, nahm Baker [16] an, daß die Kondensation eines Purin-Schwermetallsalzes mit einem acylierten Glykosyl-halogenid unabhängig von der ursprünglichen Konfiguration an C-1,C-2 des Zuckers zu einem Nucleosid mit 1,2-trans-Konfiguration im Zucker führt, d. h. zu einem β -Ribosid. Hat der Halogenzucker 1,2-cis-Konfiguration, so reagiert er mit dem Purin in einer S_N2 -Reaktion unter Inversion an C-1. Das entstehende Nucleosid hat dann 1,2-trans-Konfiguration, die, in Abhängigkeit vom Zucker, α - oder β -Konfiguration sein kann.



Halogenzucker mit 1,2-trans-Konfiguration reagieren in zwei S_N2 -Reaktionen, von denen die erste intramolekular unter Beteiligung der 2-Acyloxygruppe verläuft:



[14] Weitere Beispiele und ausführlichere Diskussion siehe [2].

[15] B. R. Baker, J. P. Joseph u. R. E. Schaub, J. Amer. chem. Soc. 77, 5905, 5911 (1955).

[16] B. R. Baker in: G. E. W. Wolstenholme u. C. M. O'Connor: The Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of the Purines. J. u. A. Churchill, London 1957.

Die Bildung eines β -Ribosids aus einem β -Ribosederivat hängt also von der Anwesenheit einer 2-Acyloxygruppe ab. Fehlt diese Gruppe oder kann sie nicht frei reagieren, so ist als Produkt ein Gemisch aus α - und β -Ribosiden zu erwarten. Dem entspricht beispielsweise, daß man bei der Synthese von Adenosin aus 5-O-Benzoyl-D-ribofuranosyl-1-bromid-2,3-carbonat natürliches Adenosin neben seinem α -Anomer enthält [17] und daß ähnliche Gemische bei der Darstellung von 2'-Desoxyribosiden aus 2-Desoxyribose entstehen (siehe unten).

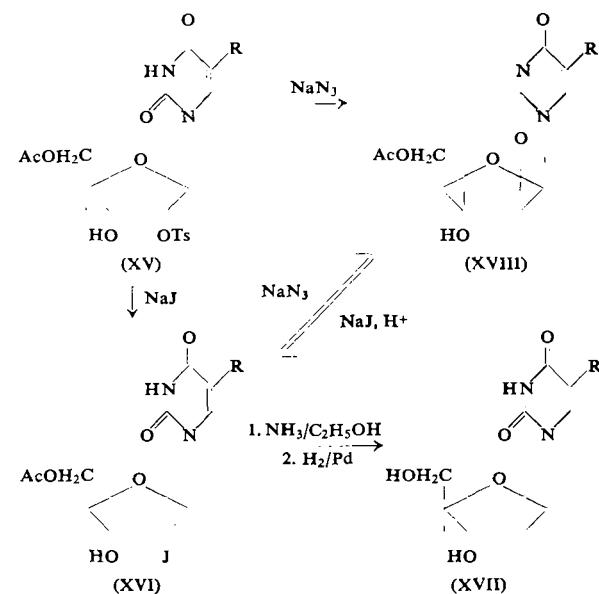
3. Synthese von Desoxyribonucleosiden

3.1 Spezielle Probleme

Es wurde soeben gezeigt, daß eine von 2-Desoxyribose-Derivaten ausgehende Synthese nicht stereospezifisch sein kann und ein Gemisch aus α - und β -Nucleosiden ergeben muß. Zudem war nach früheren Versuchen [2] zu erwarten, daß Desoxyribofuranosyl-halogenide unstabil und leicht zu enthalogenieren sein würden. Da 2-Desoxyribose eine schwer zugängliche Verbindung ist, versuchte man in einigen Laboratorien, Desoxyribonucleoside aus Ribonucleosiden darzustellen.

3.2 Synthese durch Umwandlung von Nucleosiden

In den Jahren 1957 und 1958 gelang es, 2'-Desoxyuridin, Thymidin und 3'-Desoxyadenosin aus Sulfonsäure-estern von Ribonucleosiden zu erhalten. Sekundäre Sulfonyloxygruppen an Zuckern gelten normalerweise als reaktionsträge. Die Regel von Oldham und Rutherford [18] besagt, daß solche Gruppen mit Natriumjodid in Aceton bei 100 °C nicht reagieren. Diese Umsetzung wird daher benutzt, um sekundäre von den reaktionsfähigeren primären Sulfonyloxygruppen zu unterscheiden.



[17] R. S. Wright, G. M. Tener u. H. G. Khorana, J. Amer. chem. Soc. 80, 2004 (1958).

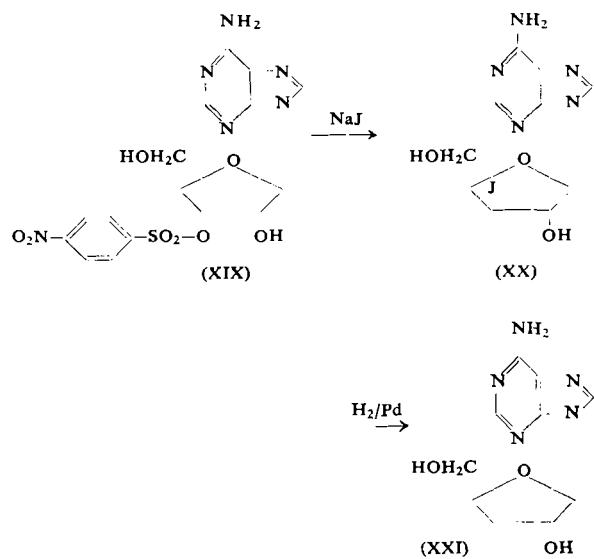
[18] J. W. H. Oldham u. J. K. Rutherford, J. Amer. chem. Soc. 54, 366 (1932).

den. Bereits der erste Versuch, 2'-O-Tosyluridin (XV, R = H) mit Natriumjodid in Acetonylacetone bei 100 °C umzusetzen, ergab jedoch mit hoher Ausbeute ein kristallines Desoxyjod-Derivat (XVI, R = H), aus dem durch Entacetylierung und katalytische Reduktion 2'-Desoxyuridin (XVII, R = H) entstand [19]. Ähnlich konnte Thymin-tosylat (XV, R = CH₃) in Thymidin (XVII, R = CH₃) umgewandelt werden.

Man würde normalerweise erwarten, daß sich die Jod-Verbindungen in einer S_N2-Reaktion bilden und daher *arabo*-Konfiguration haben. Die Aufklärung des Reaktionsverlaufes [8] ergab jedoch, daß es sich um Verbindungen mit *ribo*-Konfiguration (XVI) handelt: Bei der Umsetzung des Tosylates mit Natriumazid in Acetonylacetone entstand O,2'-Cyclouridin (XVIII), das mit Natriumjodid in Essigsäure (vgl. Abschnitt 1.1) das gleiche Jodid (XVI) bildet, das man aus (XV) direkt erhält. Reaktion des Jodids mit Natriumazid führt wieder zum Cyclonucleosid. Auch die direkte Umwandlung des Tosylates (XV) in das Jodid muß daher über ein Cyclonucleosid verlaufen sein, aus dem dann das Produkt (XVI) mit *ribo*-Konfiguration hervorgeht.

Varadarajan schlug vor, durch Überführung von 5-Methyl-2-thiouridin [21] in ein Thiocyclonucleosid und anschließende Hydrolyse und Entschwefelung über Raney-Nickel Thymidin darzustellen. Das Verfahren ergab Thymidin in geringer Ausbeute [22].

Die Reaktionsfähigkeit der 2'-O-Tosyluridin-Derivate ist also offenbar auf die intermediäre Bildung von Cyclonucleosiden zurückzuführen. Möglicherweise konnten sekundäre Sulfonyloxygruppen daher auch aus anderen Nucleosiden eliminiert werden, wenn man Ester verwendete, die einer nucleophilen Substitution leichter zugänglich sind. Die Umsetzung von p-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid mit 5'-O-Acetyladenosin ergab nach Entacetylierung zwei isomere Mono-(p-nitrobenzolsulfonyl)-adenosine, von denen eines (XIX) mit Natrium-



[19] D. M. Brown, D. B. Parihar, C. B. Reese u. Sir A. Todd, Proc. chem. Soc. (London) 321 (1957).

[20] D. M. Brown, D. B. Parihar, C. B. Reese u. Sir A. Todd, J. chem. Soc. (London) 3055 (1958).

[21] D. M. Brown, D. B. Parihar, Sir A. Todd u. S. Varadarajan, J. chem. Soc. (London) 3028 (1958).

[22] G. Shaw u. R. N. Warrener, J. chem. Soc. (London) 50 (1959).

jodid zu einem kristallinen Desoxyjod-Derivat (XX) reagierte. Dieses ließ sich quantitativ zu einem neuen Desoxynucleosid reduzieren, das sich als 3'-Desoxyadenosin (XXI) erwies [23].

Das 2'-Isomer der Verbindung (XIX) reagiert unterhalb seines Zersetzungspunktes weder mit Jodiden noch mit Bromiden. Dies mag auf die schlechte Zugänglichkeit des C-Atoms 2' in solchen Verbindungen zurückzuführen sein. Die erste Synthese des 2'-Desoxyadenosins [24] verlief über eine genial erdachte Reihe von Umlagerungen eines Adeninylosids, aber die Ausbeute war sehr gering und die direkte Synthese gelang bald danach (siehe Abschnitt 3.3). Eine Synthese des 3'-Desoxyadenosins ist gleichfalls beschrieben worden [25].

3.3 Direkte Synthese und der Mechanismus des Quecksilber-Verfahrens

Die Entwicklung eines brauchbaren Verfahrens zur Darstellung von 2-Desoxy-D-ribose [26] ermöglichte Nucleosidsynthesen mit Desoxyribofuranosyl-halogeniden. *Fletcher* [28] verwendete zur Adenosinsynthese, wie sie im Abschnitt 1.2 beschrieben wurde, rohe 1-Chlor-3,5-di-(p-nitrobenzoyl)-2-desoxyribofuranose (die sich später kristallisieren ließ) und erhielt 10 % 2'-Desoxyadenosin neben 19 % seines α -Anomers. Bei einer Synthese nach dem alten Verfahren von *Fischer* und *Helperich*, die von roher 1-Chlor-3,5-di-(O-acetyl)-2-desoxyribofuranose ausging, entstand nur das natürliche β -Isomer des 2'-Desoxyadenosins [27]. Das gleiche Verfahren wurde – unter Berücksichtigung der Substituenten am Puringerüst – zur Darstellung von 2'-Desoxyguanosin und 2'-Desoxyinosin verwendet.

Nach der Gewinnung kristalliner 1-Chlor-3,5-di-(O-p-chlorbenzoyl)- und -(O-p-methylbenzoyl)-2-desoxyribofuranose wurde es möglich, Pyrimidin-desoxyriboside nach dem Quecksilber-Verfahren herzustellen [29–31]. Man erhielt ein Gemisch aus α - und β -Thymidin, 2'-Desoxycytidin und andere Verbindungen.

Der Mechanismus dieser Reaktionen mit Quecksilber-Derivaten der Pyrimidine ist von Interesse, denn es ist merkwürdig, daß Silber- und Quecksilbersalze zu verschiedenen Produkten führen (vgl. S. 768). In diesem Zusammenhang erscheinen die folgenden Beobachtungen bedeutsam:

1. *Hoffer* [30] fand, daß Dithyminyl-quecksilber mit einem Desoxyribosyl-halogenid ein O-Glykosid ergibt, wogegen es mit Erfolg zur Synthese von Thyminribosid

[23] Sir A. Todd u. T. L. V. Ulbricht, J. chem. Soc. (London) 3275 (1960).

[24] C. D. Anderson, L. Goodman u. B. R. Baker, J. Amer. chem. Soc. 81, 3967 (1959).

[25] W. W. Lee, A. Benitez, C. D. Anderson, L. Goodman u. B. R. Baker, J. Amer. chem. Soc. 83, 1906 (1961).

[26] H. W. Diehl u. H. G. Fletcher, Jr., Arch. Biochem. Biophysics 78, 386 (1958).

[27] H. Venner, Chem. Ber. 93, 140 (1960).

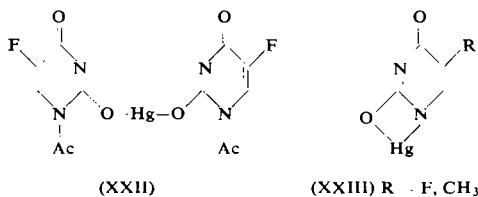
[28] R. K. Ness, D. L. MacDonald u. H. G. Fletcher, Jr., J. Amer. chem. Soc. 82, 3434 (1960).

[29] M. Hoffer, R. Duschinsky, J. J. Fox u. N. Yung, J. Amer. chem. Soc. 81, 4112 (1959).

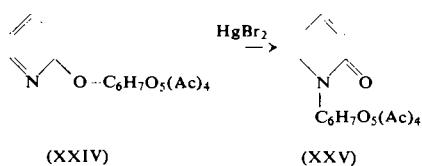
[30] M. Hoffer, Chem. Ber. 93, 2777 (1960).

[31] J. J. Fox, N. C. Yung, I. Wempen u. M. Hoffen, J. Amer. chem. Soc. 83, 4066 (1961).

verwendet werden konnte. Um Thymidin darzustellen, muß man vom Monothyminquecksilber, $C_5H_4N_2O_2Hg$, ausgehen, in dem zwei H-Atome eines Thymin-Moleküls durch ein Atom Quecksilber ersetzt sind. Man erhält diese Verbindung aus N(3)-Acetylthymin und Quecksilber(II)-acetat. Bei der Darstellung des entsprechenden 5-Fluoruracil-Derivates ließ sich ein Zwischenprodukt isolieren, für das die Struktur (XXII) vorgeschlagen wurde. Weitere Umsetzungen mit Methanol ergaben Methylacetat und 5-Fluoruracil-quecksilber (XXIII).



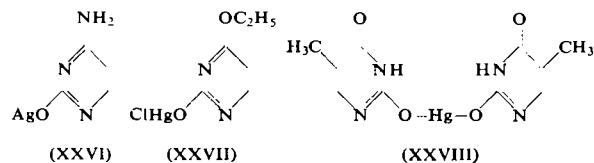
2. Wagner und Pischel ließen Acetobromoglucose auf Chlormercuri- α -pyridon einwirken und erhielten als erstes Produkt ein O-Glucosid. Ließ man die Reaktion einige Stunden laufen oder wurde das O-Glucosid (XXIV) isoliert und mit Quecksilber(II)-bromid in Toluol erhitzt, so bildete sich das N-Glucosid (XXV) [32].



3. Umlagerungen von O-Alkylpyrimidinen in die N-Alkyl-Verbindungen sind bekannt. Sie treten leicht ein, wenn man ein Alkoxyypyrimidin mit Natriumjodid in Acetonylaceton auf 100 °C erhitzt [7].

Auf Grund dieser Beobachtungen läßt sich folgendes annehmen:

a) In den Chlormercuri-pyrimidinen und Dipyrimidyl-quecksilber-Verbindungen steht das Schwermetall, wie in den Pyrimidin-silbersalzen, am Sauerstoff, z. B. (XXVI–XXVIII).



b) Diese Verbindungen reagieren mit Glykosyl-halogeniden zunächst zu O-Glykosiden. Unter den Reaktionsbedingungen lagern sich viele dieser O-Glykoside mehr oder weniger rasch zu N-Glykosiden um.

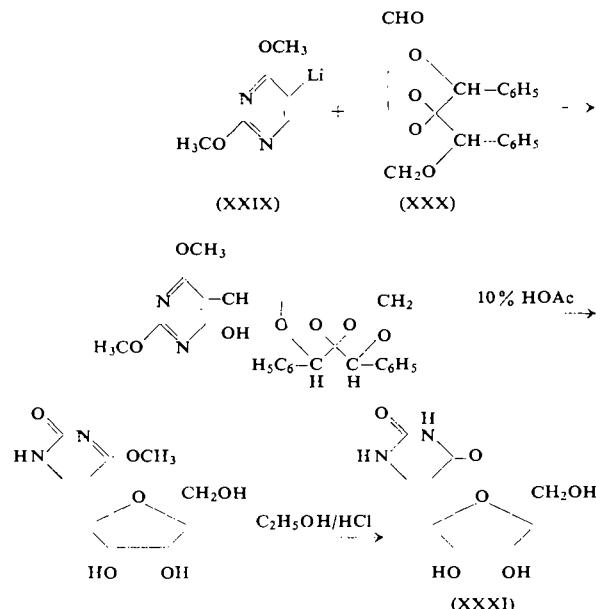
c) In Monopyrimidin-quecksilber-Verbindungen ist das Schwermetall wahrscheinlich auch an Stickstoff gebunden, so daß diese Substanzen direkt zu N-Glykosiden führen können.

d) Pyrimidin-O-Glykoside sollten sich in -N-Glykoside umlagern lassen [7]. Dies wird zur Zeit untersucht.

4. Spezielle synthetische Methoden

4.1 Pseudouridin

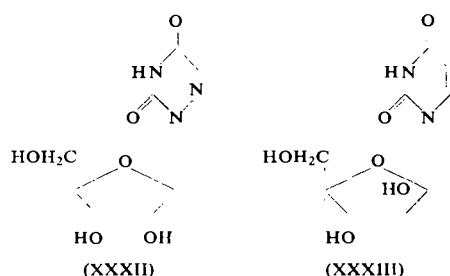
Es ist vorgeschlagen worden, Pyrimidin-C-Glykoside aus einer Pyrimidin-lithium-Verbindung und einem Glykosyl-halogenid darzustellen [33]. Versuche, dies mit dem Lithium-Derivat (**XXIX**) und Triacetyl-ribofuranosyl-halogeniden zu verwirklichen, waren nicht sehr erfolgreich. Dagegen gelang die Synthese von Pseudouridin (**XXXI**) mit der geschützten Aldehydoribose (**XXX**) [34].



Shapiro und *Chambers* [35] erhielten mit einem Tri-benzoyl-ribofuranosyl-halogenid nach dem ursprünglich vorgeschlagenen Verfahren Pseudouridin mit 2% Ausbeute.

4.2 Azauridin

Azauracil ist leicht zu erhalten [36], aber seine Umwandlung in das Ribosid (XXXII) nach dem Quecksilber-Verfahren gelang nur mit 14-proz. Ausbeute. Hauptprodukt war vermutlich das 1-Ribosid [37], was sich mit der Tatsache erklären läßt, daß im Azauracil



- [33] *T. L. V. Ulbricht*, Tetrahedron 6, 225 (1959).
 - [34] *D. M. Brown, P. Slatcher, Sir A. Todd u. T. L. V. Ulbricht*, unveröffentlicht.
 - [35] *R. Shapiro u. R. W. Chambers*, J. Amer. chem. Soc. 83, 3921 (1961).
 - [36] *P. K. Chang u. T. L. V. Ulbricht*, J. Amer. chem. Soc. 80, 976 (1958).
 - [37] *R. E. Handschumacher*, J. biol. Chemistry 235, 764 (1960).

das Wasserstoffatom an N-1 am sauersten ist. Eine eindeutige Synthese des 3-Ribosids ist entworfen worden. Sie geht über ein an N-1 blockiertes Derivat [38] und bringt eine Ausbeute von 25 %, doch sind sechs statt zwei Stufen erforderlich.

4.3 Spongouraciloside

Zwei ungewöhnliche Nucleoside wurden aus *Cryptothia*-Schwämme isoliert. Es sind die 3- β -D-Arabinoside des Uracils und Thymins [39]. Aus unserer Diskussion der Stereochemie der Nucleosid-Synthese geht hervor, daß solche Verbindungen nicht aus Arabinosyl-halogenniden dargestellt werden können. Es gelang, Spongouracil (XXXIII) durch Hydrolyse von O,2'-Cyclouracil (XVIII, R = H, keine Acetylgruppe an C-5') zu gewinnen [40]. Ähnlich kann man Spongothymidin synthetisieren [41].

4.4 Markierte Verbindungen

Markierte Nucleoside werden fast immer nach Standardverfahren aus markierten Basen und/oder Zuckern hergestellt. Die Umwandlung von 5-Bromdesoxyuridin in Thymidin über eine Lithium-Verbindung mit Methyljodid ermöglicht die ausschließliche Markierung der Methylgruppe im Thymidin [33].

- [38] M. Prystas, J. Gut u. F. Sorm, Chem. and Ind. 947 (1961).
- [39] W. Bergmann u. D. F. Burke, J. org. Chemistry 20, 201 (1955).
- [40] D. M. Brown, Sir A. Todd u. S. Varadarajan, J. chem. Soc. (London) 2388 (1956).
- [41] J. J. Fox, N. Yung u. A. Bendich, J. Amer. chem. Soc. 79, 2775 (1957).

4.5 Analoga und andere Synthese-Verfahren

Es ist nicht die Absicht dieses Berichtes, die zahlreichen Synthesen analoger Verbindungen zu beschreiben, in denen Base und Zucker abgewandelt sind. Solche Synthesen wurden in den letzten Jahren vor allem von B. R. Baker und J. J. Fox und Mitarbeitern entwickelt. Analoge Verbindungen dieser Art sowie andere Syntheseverfahren (beispielsweise das von Shaw mit Glykosylaminen) findet man in anderen Zusammenfassungen beschrieben [42, 43].

Schramm [44, 45] gelang es, Purinbasen mit ungeschützten Zuckern unter Verwendung von Äthylpolymetaphosphat zu Nucleosiden zu kondensieren. Er erhielt beispielsweise 2'-Desoxyadenosin mit 30 % und Adenosin mit 25–37 % Ausbeute [46]. Pyrimidin-nucleoside bilden sich weniger glatt. Die Pyrimidin-glycosyl-Bindung ist stabiler und vielleicht daher auch schwieriger zu bilden [47]. Die Reaktion besticht durch ihre Einfachheit und offensichtliche Stereospezifität (nur die natürlichen β -Furanoside entstehen). Es bleibt zu untersuchen, wie flexibel sie ist. Die Tatsache, daß man aus 2-Desoxyribose nur 2'- β -Desoxyadenosin und nicht auch das α -Anomer erhält, läßt sich noch nicht erklären.

Übersetzt von Dr. H. Grünwald, Heidelberg
Eingegangen am 14. Mai 1962 [A 210]

- [42] J. J. Fox u. I. Wempen, Advances Carbohydrate Chem. 14, 283 (1959).
- [43] A. M. Michelson, Annu. Rev. Biochem. 30, 133 (1961).
- [44] G. Schramm, Kolloquium über Ribonucleinsäuren und Polyphosphate, Straßburg, Juli 1961.
- [45] G. Schramm, H. Grötsch u. W. Pollmann, Angew. Chem. 74, 53 (1962).
- [46] W. Pollmann, persönliche Mitteilung.
- [47] Die Beständigkeit von Nucleosiden gegen saure Hydrolyse wird in einer anderen Arbeit behandelt werden.

Umlagerungen von Aziridin-Derivaten

VON PROF. DR. H. W. HEINE [*]

BUCKNELL UNIVERSITY, LEWISBURG, PENNSYLVANIA (USA)

Derivate des Aziridins (Äthylenimins) werden durch Säuren, nucleophile Reagenzien oder bei der Pyrolyse isomerisiert. Alle bis heute bekannten Umlagerungen verlaufen unter Ringöffnung, wobei vor allem die Bindung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff gespalten wird. In wenigen Fällen öffnet sich der Ring zwischen den beiden Kohlenstoffatomen. Die Umlagerungen sind präparativ brauchbare Verfahren zur Herstellung heterocyclischer Verbindungen (Oxazoline, Imidazoline und verwandter Substanzen, Imidazolidinone, Thiazoline, Pyrazoline, Triazoline). Auch N-ungesättigte Amide sowie Anile und Isocyanate lassen sich aus Aziridinen gewinnen.

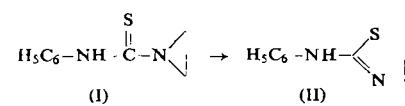
1. Durch Säure katalysierte Umlagerungen

Die erste durch Säure katalysierte Isomerisierung eines Aziridins beschrieben 1895 Gabriel und Stelzner [1]. Sie erhitzten Aziridin-1-thiocarboxanilid (I) mit konzen-

[*] Gastprofessor am Chemischen Institut der Universität Köln, 1961–1962.

[1] S. Gabriel u. R. Stelzner, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 2929 (1895).

trierter Salzsäure und erhielten 2-Anilino- Δ^2 -thiazolin (II). Spätere Untersuchungen zeigten, daß diese Isomerisierung mit 90 % Ausbeute verläuft [2].



[2] A. S. Deutsch u. P. E. Fanta, J. org. Chemistry 21, 892 (1956).