

Synthese und Formel des biologischen und des mineralischen Carbonat-Apatits

Von Prof. Dr. E. Hayek, H. Konetschny und
Doz. Dr. E. Schnell

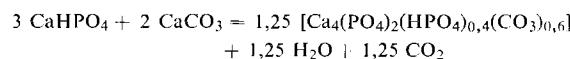
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
der Universität Innsbruck (Österreich)

Als Carbonatapatite werden Minerale (Dahllit, Staffelit, Kollophan) bezeichnet, die röntgenographisch dem Apatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{F},\text{OH},\text{Cl})$ analog sind, aber zusätzlich Carbonat enthalten. Carbonatapatite bilden auch die Mineralsubstanz der Knochen und Zähne. Als Grundsubstanz enthalten alle Carbonatapatite Calciumphosphat und -carbonat (letzteres im Ausmaß von wenigen Prozenten CO_2) sowie kleinere Mengen anderer Kationen und Anionen.

Wir fanden, daß sich die Reaktion zwischen Calciumhydrogenphosphat und Calciumcarbonat in wässriger Aufschäumung zur Darstellung der Grundsubstanzen sowohl der mineralischen als auch der biologischen Apatite eignet. Durchleiten von Luft, die mit KOH gereinigt wurde, durch eine wässrige Suspension von $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und CaCO_3 (Molverhältnis 3:2) bei 37°C während einiger Tage ergibt nach Filtration und Waschen mit Wasser Präparate, welche etwa ein Drittel des eingesetzten Carbonations homogen eingebaut enthalten.

Von den IR-Banden des eingesetzten CaCO_3 (Calcit) sind im Präparat nur die bei 1430 cm^{-1} (stark) und die bei 880 cm^{-1} (schwach) festzustellen. Das IR-Spektrum gleicht im übrigen dem des Octacalciumphosphates $\text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, und im Ganzen dem der Mineralsubstanz der Knochen. Das Röntgendiffraktometerdiagramm zeigt keine Interferenzen des eingesetzten CaCO_3 und stimmt im wesentlichen mit dem des Octacalciumphosphates und dem der Mineralsubstanz der Knochen überein.

Auf Grund dieser Tatsache und der Analyse des Produktes ist die Umsetzung (ohne Berücksichtigung von Kristallwasser) folgendermaßen zu formulieren:



Das dieser Formel entsprechende Verhältnis $\text{Ca}:\text{CO}_2 = 6,67$ wird im synthetischen Produkt, ebenso wie im biologischen Apatit, infolge von Nebenreaktionen ohne Carbonateinbau (Bildung von Octacalciumphosphat und Hydroxylapatit) etwas überschritten. Unter dem Elektronenmikroskop zeigt das synthetische Produkt eine Blättchenstruktur, welche der Struktur der Knochensubstanz ähnelt, allerdings deutlicher ist.

Die obige Formel wird allen Anforderungen, die an die chemischen und strukturellen Eigenschaften der Grundsubstanz des biologischen Carbonatapatits zu stellen sind, gerecht. Octacalciumphosphat spielt demnach nicht nur eine Rolle als Keim der harten Gewebe^[1], sondern ist, nach teilweiser Substitution von HPO_4^{2-} durch CO_3^{2-} , auch deren Grundsubstanz.

Die Vollendung der Reaktion von HPO_4^{2-} zu PO_4^{3-} führt zu $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_{2,4}(\text{CO}_3)_{0,4} = \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_{0,5}$. Läßt man das Ausgangsgemisch 10 Stunden in der Siedehitze reagieren, so zeigt das carbonathaltige Produkt ein sehr scharfes Röntgendiagramm, welches mit dem des reinen Hydroxylapatits^[2], von Intensitätsunterschieden und minimalen Lageverschiebungen abgesehen, identisch ist. Calciumcarbonat-Interferenzen treten wiederum nicht auf. Das IR-Spektrum ist ebenfalls dem des Hydroxylapatits analog, doch sind die für die OH-Gruppe charakteristischen Banden bei 3580 und 635 cm^{-1} höchstens schwach angedeutet, von den Carbonatbanden erscheinen nur die bei 1430 und 880 cm^{-1} . Auch hier ergeben sich Schwankungen im Carbonatgehalt, doch wird obige Zusammensetzung nahe erreicht, und das Produkt gleicht damit weitgehend den mineralischen Carbonatapatiten, soweit

sie keinen größeren Fluorgehalt haben. Mit dem Elektronenmikroskop erkennt man prismatische Nadeln (Länge bis über $1\text{ }\mu$) ähnlich wie beim kristallinen Hydroxylapatit^[3].

Eingegangen am 23. Mai 1966 [Z 244]

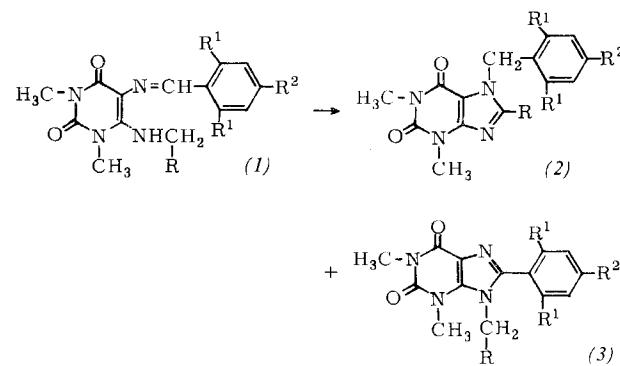
- [1] W. E. Brown u. M. U. Nylen, J. dent. Res. 43, 751 (1964).
[2] E. Hayek u. H. Newesely, Inorganic Syntheses 7, 63 (1963).
[3] E. Hayek, H. Newesely, W. Hassenteufel u. B. Krismer, Mh. Chem. 91, 229 (1960).

Neuartige Purinsynthesen

Von Prof. Dr. W. Pfeiderer und Dipl.-Chem. H.-U. Blank

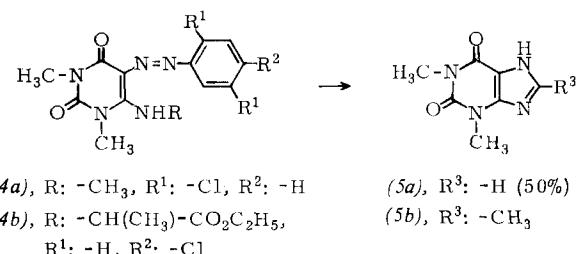
Institut für Organische Chemie
der Technischen Hochschule Stuttgart

In der dehydrierenden Cyclisierung von 4-Amino-5-benzylidenamino-1,3-dimethyluracil zum 8-Phenyltheophyllin fand Traube^[1] 1906 eine Reaktion zur Synthese von Imidazol-Derivaten, die später vor allem zur Darstellung von Benzimidazolen^[2] verwendet wurde. Wählt man als Ausgangssubstanzen 4-Alkylamino-5-benzylidenamino-1,3-dimethyluracile und cyclisiert in Nitrobenzol, so entstehen als Hauptprodukte nicht die 9-Alkyl-8-phenyltheophylline, sondern (in Analogie zur Cyclisierung der 3-substituierten oder 1,3-disubstituierten 4-Alkylamino-5-nitrosouracile^[3]) die 8-Alkyl- (oder 8-H)-7-benzyltheophylline.



	R	R ¹	R ²	Ausbeute [%] an (2)	Ausbeute [%] an (3)
(a)	H	H	NO_2	40	12
(b)	H	H	H	48	
(c)	H	Cl	H	51	
(d)	C_6H_5	H	H	50	

Die Reaktion verläuft jedoch (anders als bei der Cyclisierung der Nitrosouracile) nicht einheitlich. Nach kurzem Kochen (2–5 min) unter Rückfluß wurde z. B. aus einem Ansatz mit 4-Methylamino-5-p-nitrobenzylidenamino-1,3-dimethyluracil (1a) durch fraktionierte Kristallisation das 7-p-Nitrobenzyltheophyllin (2a) mit 40% und das 8-p-Nitrophenylisocoffein (3a) mit 12% Ausbeute isoliert. Da die Schiffsschen Basen (1b)–(1d) als Hauptprodukte ebenfalls 7-Benzyltheophylline [(2b)–(2d)] mit Ausbeuten von rund 50% liefern, muß die Reaktion unter Angriff des Alkylsubstituenten an der 4-Aminogruppe auf die Azomethinfunktion verlaufen. Sie ist damit eine neuartige Imidazol-Ringschlußreaktion.



Die Cyclisierung nach *Traube* kann erreicht werden, wenn man nicht mit Nitrobenzol, sondern mit wäßrigem Äthanol in Gegenwart von Cu(II)-Ionen arbeitet. Aus (1a) entsteht schon nach 5 min Kochen (3a) mit 61% Ausbeute. Wahrscheinlich ist die Komplexbildung des Cu mit der Azomethin-gruppierung der reaktionsbestimmende Faktor.

Ein weiterer neuartiger Purinringschluß wurde in der Cyclisierung von 4-Alkylamino-5-arylazo-1,3-dimethyluracilen (4) gefunden. Kocht man (4a) längere Zeit in Nitrobenzol unter Rückfluß, so wird mit 50% Ausbeute Theophyllin (5a) und beim trockenen Erhitzen von 4-(1-Äthoxycarbonyläthyl)-amino-5-(p-chlorphenyl)-1,3-dimethyluracil (4b) erhalten. (Beim Schmelzen von (4b) erhält man nach dem Wiedererstarren 8-Methyltheophyllin (5b).) In beiden Fällen tritt das α' -C-Atom des Substituenten an der 4-Aminogruppe in Reaktion und erscheint in den Purinderivaten als C-Atom 8.

Ein eingegangen am 18. Mai 1966 [Z 237]

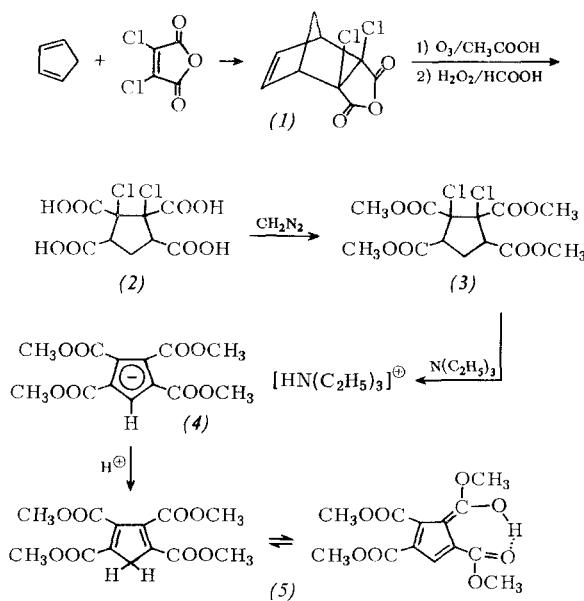
- [1] W. Traube u. W. Nithak, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 227 (1906).
 [2] R. Weidenhagen, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2263 (1936); D. Jerchel, H. Fischer u. M. Kracht, Liebigs Ann. Chem. 575, 162 (1952); D. Jerchel, M. Kracht u. K. Krucker, ibid. 590, 232 (1954).
 [3] H. Goldner, G. Dietz u. E. Carstens, Naturwissenschaften 51, 137 (1964); Z. Chem. 4, 454 (1964); Liebigs Ann. Chem. 691, 142 (1966); E. Bühler u. W. Pfleiderer, Angew. Chem. 77, 129 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 146 (1965).

Synthese des Cyclopentadien-1,2,3,4-tetracarbonsäure-tetramethylesters

Von Dr. G. Seitz

Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Universität Marburg

Kürzlich beschrieben Webster^[1] und Friedrich^[2] Synthesen cyansubstituierter Cyclopentadiene. Wir haben Cyclopentadien-1,2,3,4-tetracarbonsäure-tetramethylester (5) auf dem im Formelschema angegebenen Weg dargestellt.



Cyclopentadien und Dichlormaleinsäureanhydrid reagieren in benzolischer Lösung zum Diels-Alder-Addukt (1), $F_p = 192^\circ\text{C}$ ^[3], das in 95-proz. Essigsäure bei Raumtemperatur ozonolysiert wird. Das kristalline Ozonolyseprodukt (Zersetzungspunkt: 125°C) lässt sich mit Wasserstoffperoxid in Ameisensäure zur kristallinen 3,4-Dichlorcyclopentan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (2) oxidieren. Diese Verbindung ist leicht zersetzblich und wird sofort mit Diazomethan in ätherischer Lösung zum Tetramethylester (3), $F_p = 110^\circ\text{C}$, umgesetzt.

Die Abspaltung von zwei Molekülen Chlorwasserstoff mit Triäthylamin führt zu (4), dem resonanzstabilisierten, in Wasser leicht löslichen Triäthylammoniumsalz von (5). Beim Ansäuern der wäßrigen Lösung von (4) mit Salzsäure fällt (5) kristallin aus und lässt sich aus Methanol in Form leicht gelblicher Kristalle analysenrein erhalten. Der Ester (5) zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt. Beim Erhitzen über 130°C tritt langsam Zersetzung unter intensiver Rotfärbung ein. Wie alle cyan- oder carbonylsubstituierten Cyclopentadiene^[4-6] ist (5) stark sauer. Ähnlich wie beim Cyclopentadien-tricarbaldehyd^[6] lassen sich NMR- und IR-Spektren nur widerspruchlos deuten, wenn man (5) eine tautomere Fulvenstruktur mit einer intramolekularen O-H-O-Wasserstoffbrücke zuschreibt. Das NMR-Spektrum (aufgenommen in CDCl₃ mit Tetramethylsilan als internem Standard) zeigt nämlich für die zwölf Methoxyprotonen vier dicht zusammenliegende, aber deutlich unterscheidbare Singulets der Intensität 3 bei 3,82 ppm, 3,98 ppm, 4,05 ppm und 4,09 ppm. Das Ringproton in 5-Stellung gibt ein scharfes Singulett bei 7,63 ppm (Intensität 1), während für das saure Proton kein erkennbares Signal (bis 32 ppm) auftritt. Das IR-Spektrum, gemessen in CCl₄ und in KBr, zeigt zwei scharfe Bänder bei 1739 cm⁻¹ und 1715 cm⁻¹, die verschiedenen konjugierten Estercarbonylgruppen zugeordnet werden können. Die breite, intensive Bande bei 1600 cm⁻¹ muß einer delokalisierten C=O- und C=C-Doppelbindung zugeschrieben werden, wie sie für carbonylsubstituierte Fulvene mit intramolekularer Wasserstoffbrücke typisch ist^[6]. Ebenso charakteristisch für das Fulvensystem ist eine starke Bande bei 1330 cm⁻¹^[7,8], während eine etwas schwächere Bande bei 1445 cm⁻¹ von CH₃-Deformationsschwingungen herührt. Sie erscheint mit gleicher Intensität im IR-Spektrum von (3). Eine freie Hydroxygruppe ist nicht festzustellen. Die meist sehr breite O-H-O-Chelatbande liegt wahrscheinlich im Bereich der C-H-Valenzschwingungen von etwa 3050 cm⁻¹ bis 2650 cm⁻¹, so daß in diesem Bereich alle Bänder unscharf erscheinen. Erst nach Deuterieren durch Schütteln der Lösung mit D₂O ergeben sich scharfe Bänder für die C-H-Valenzschwingungen (3060 cm⁻¹, 3020 cm⁻¹, 2960 cm⁻¹); eine für eine Wasserstoffbrücke über Deuterium zu erwartende Bande um 2000 cm⁻¹ ist jedoch nicht zu erkennen.

Ein eingegangen am 23. Mai 1966 [Z 247]

- [1] O. W. Webster, J. Amer. chem. Soc. 87, 1820 (1965).
 [2] K. Friedrich, Angew. Chem. 78, 449 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 420 (1966).
 [3] A. M. Clifford u. C. E. Gleim, US-Pat. 2391226 (25. Febr. 1943); Chem. Abstr. 40, 3136 (1946).
 [4] O. Diels, Chem. Ber. 75, 1452 (1942).
 [5] E. LeGoff u. R. B. LaCount, J. org. Chemistry 29, 423 (1964).
 [6] K. Hafner, H. E. A. Kramer, H. Musso, G. Ploss u. G. Schulz, Chem. Ber. 97, 2066 (1964).
 [7] J. H. Day u. R. Jenkins, J. org. Chemistry 23, 2039 (1958).
 [8] J. C. Wood, R. M. Elofson u. D. M. Saunders, Analytic. Chem. 30, 1339 (1958).

Synthetische Steroide mit Häutungshormonaktivität^[1]

Von Dr. P. Hocks, Dr. A. Jäger, Dr. U. Kerb und Dr. R. Wiechert

Hauptlaboratorium der Schering A.-G., Berlin, und Dr. A. Furlenmeier, Dr. A. Fürst, Dr. A. Langemann und Dr. G. Waldvogel
Chemische Forschungsabteilung, F. Hoffmann La-Roche und Co. A.-G., Basel (Schweiz)

Im Verlauf unserer Arbeiten^[2] zur Synthese des Insektenhäutungshormons Ecdyson haben wir u.a. die Ecdysonhomologen (1)–(3) erhalten, die sich vom natürlichen Hormon (4) nur durch das Fehlen von einer, zwei bzw. drei Hydroxygruppen unterscheiden.