

Neue Katalysatoren für die Nucleosidsynthese^[1]

Von *Helmut Vorbrüggen* und *Konrad Krolkiewicz*^[*]

Die Synthese von Nucleosiden aus silylierten Heterocyclen, geschützten 1-O-Acyl- oder 1-O-Alkylzuckern und Friedel-Crafts-Katalysatoren wie SnCl_4 ergibt zwar meist hohe Aus-

Arbeitsvorschrift:

10 mmol der Bissilylverbindung^[8] des Lumazins und 5.04 g (10 mmol) (2) in 50 ml 1,2-Dichloräthan wurden mit 1 mmol (6)^[7] (2 ml einer Standardlösung in Benzol) versetzt und 24 h bei 24°C unter Argon gerührt. Nach Schütteln mit eiskalter

Tabelle 1. Umsetzung silylierter Heterocyclen mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose (2) in 1,2-Dichloräthan.

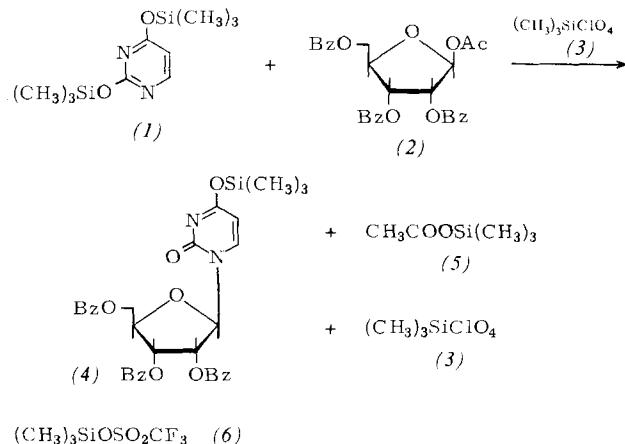
Heterocyclics (silyliert)	Katalysator	Bedingungen T/t	Produkt	Ausb. [%]	Fp [°C]
Uracil	0.1 Äquiv. (3)	82°C/6 h	Uridin-2',3',5'-tri-O-benzoat	80 [a]	138–140
Uracil	0.25 Äquiv. (3)	22°C/7 d	Uridin-2',3',5'-tri-O-benzoat	76	138–140
Cytosin	1 Äquiv. (6)	82°C/1 h	Cytidin-2',3',5'-tri-O-benzoat	90	amorph
2-Thio-6-azauracil [b]	0.1 Äquiv. (3)	82°C/3 h	2-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-3-thio-2H-1,2,4-triazin-5-on	67	221–223 [2]
N-Benzoyladenin	0.1 Äquiv. (3)	82°C/7 h	Adenosin [c]	81	230–232
2-Pyridon	0.1 Äquiv. (6)	82°C/2 h	1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-2-pyridon	86	136–138 [2]
Lumazin	0.1 Äquiv. (6)	24°C/24 h	Lumazin-ribosid [d] [8]	64	154–155

[a] Die analoge Reaktion in Acetonitril ergab die gleiche Ausbeute. [b] Umsetzung mit 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose. [c] Nach Verseifen mit $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (22°C/16 h) und Umkristallisation aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1). [d] Nach Verseifen mit $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (24°C/84 h) und Umkristallisation aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/i\text{-PrOH}$.

beuten^[2, 3], aber die Aufarbeitung der Reaktionsgemische bereitet oft Schwierigkeiten, weil sich Emulsionen oder Kolloide bilden können.

Wie wir kürzlich beobachteten^[4], zeigt das bei der AgClO_4 -Methode^[5] als Zwischenprodukt entstehende, leicht darstellbare Trimethylsilylperchlorat (3)^[6] wie Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat (6)^[7] die Eigenschaften einer starken Lewissäure und eignet sich als Friedel-Crafts-Katalysator. Wir haben deshalb silyliertes Uracil (1) sowie andere silylierte Heterocyclen mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose (2) in 1,2-Dichloräthan mit 0.1 Äquiv. einer benzolischen Lösung von (3) oder von (6) versetzt. Bei längerem Stehen bei 22°C oder bei ca. 4 h Kochen erhält man neben Essigsäuretrimethylsilylester (5) wahrscheinlich intermediär 2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosylperchlorat (bzw. -trifluormethansulfonat), das mit (1) unter erneuter Bildung von (3) oder (6) zu 4-O-silyliertem Uridin-tri-O-benzoat (4) reagiert. Es genügen also katalytische Mengen (3) oder (6). Die Aufarbeitung mit $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ unter Verseifung von (4) ist sehr einfach und ergibt in ca. 80% Ausbeute Uridin-tri-O-benzoat.

Die in Tabelle 1 zusammengefaßten analogen Reaktionen zeigen, daß diese neue Variante der Silyl-Hilbert-Johnson-Reaktion wie die SnCl_4 -Methode^[2, 3] in hohen Ausbeuten die erwünschten natürlichen β -Nucleoside liefert.



[*] Dr. H. Vorbrüggen [+] und K. Krolkiewicz
Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen
1 Berlin 65, Postfach 650311

[+] Korrespondenzautor.

NaHCO_3 -Lösung, Trocknen (Na_2SO_4) und Abdampfen wurden 6.5 g amorphes, einheitliches Lumazin-tri-O-benzoyl-ribosid erhalten, das in 250 ml methanolischem NH_3 84 h bei 24°C gerührt wurde. Abdampfen des Methanols, Lösen in 100 ml H_2O und Extraktion mit Äther lieferte nach Abdampfen des Wassers 3.2 g rohes Lumazin-ribosid, das mit 200 ml Äthanol ausgekocht wurde. Einengen der äthanolischen Lösung auf ca. 50 ml und Zugabe von 150 ml Isopropanol ergab in mehreren Portionen 1.9 g (64%) Lumazin-ribosid vom Fp 154–155°C^[8]: 182–189°C).

Eingegangen am 10. März 1975 [Z 200]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 10457-14-4 / (2): 6974-32-9 / (3): 18204-79-0 / (6): 27607-77-8 /
Uracil: 66-22-8 / Cytosin: 71-30-7 / 2-Thio-6-azauracil: 626-08-4 /
N-Benzoyladenin: 4005-49-6 / 2-Pyridon: 142-08-5 /
Lumazin: 487-21-8 / Uridin-2',3',5'-tri-O-benzoat: 1748-04-5 /
Cytidin-2',3',5'-tri-O-benzoat: 31652-74-1 /
2-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-3-thio-2H-1,2,4-triazin-5-on: 29725-44-8 / Adenosin: 58-61-7 / 1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-2-pyridon: 5116-31-4 / Lumazin-ribosid: 34097-18-2 / 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose: 604-69-3.

- [1] Nucleosidsynthesen, 16. Mitteilung; zugleich Reaktionen mit Silylestern starker Säuren, 1. Mitteilung. – Nucleosidsynthesen 15. Mitteilung: [4].
[2] U. Niedballa u. H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 82, 449 (1970); J. Org. Chem. 39, 3654, 3660, 3664, 3668, 3673 (1974).
[3] F. W. Lichtenhaller, P. Voss u. A. Heerd, Tetrahedron Lett. 1974, 2141.
[4] H. Vorbrüggen u. K. Krolkiewicz, Angew. Chem. 87, 251 (1975); Angew. Chem. internat. Edit. 14, 255 (1975).
[5] H. Vorbrüggen u. P. Strehlke, Chem. Ber. 106, 3039 (1973).
[6] C. Eaborn, J. Chem. Soc. 1955, 2517; U. Wannagat u. W. Liehr, Angew. Chem. 69, 783 (1957).
[7] H. C. Marsmann u. H. G. Horn, Z. Naturforsch. 27 b, 1448 (1972).
[8] G. Ritzmann u. W. Pfeiderer, Chem. Ber. 106, 1401 (1973).

Bildung von Radikalkationen aus 1,2- und 1,4-Dimethoxybenzol durch Elektronenübertragung auf Tl^{2+} und Ag^{2+} in wässriger Lösung. Eine Pulsradiolyse- und in-situ-Radiolyse-EPR-Studie

Von Peter O'Neill, Steen Steenken und Dietrich Schulte-Frohlinde^[*]

In einer vorangegangenen Arbeit^[1] konnte gezeigt werden, daß Tl^{2+} mit 1,4-Dicyanobenzol und 1,4-Dinitrobenzol selbst

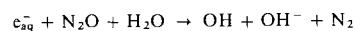
[*] Dr. P. O'Neill, Dr. S. Steenken und Prof. Dr. D. Schulte-Frohlinde

[+] Institut für Strahlenchemie im Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, 433 Mülheim/Ruhr, Stiftstrasse 34–36

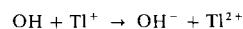
[+] Korrespondenzautor.

in stark saurer Lösung unter Abgabe eines Elektrons zu den Radikal anionen und Ti^{2+} reagiert. Wir berichten hier über die Elektronenübertragung von 1,2- und 1,4-Dimethoxybenzol (1) bzw. (2) auf Ti^{2+} und Ag^{2+} unter Bildung der Radikalkationen und Ti^{2+} bzw. Ag^{+} . Die Radikalkationen wurden mit der in-situ-Radiolyse-EPR-Methode^[21] identifiziert. Die optischen Absorptionsspektren und Lebensdauern der Radikalkationen sowie die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten wurden pulsradiolytisch bestimmt. Die verwendeten wässrigen Lösungen waren mit N_2O gesättigt und enthielten neben Perchlorsäure zur Einstellung des pH-Wertes 10^{-3} mol/l Ti_2SO_4 sowie 10^{-4} mol/l (1) oder (2).

Die Einwirkung hochbeschleunigter (2.8 MeV) Elektronen auf Wasser führt zu den Teilchen e_{aq}^- (2.7), OH^- (2.8), H^- (0.55), H_2 (0.45), H_2O_2 (0.7), H^+ (3.2) und OH^- (0.5). Die Werte in Klammern bezeichnen die Anzahl der gebildeten Teilchen pro 100 eV absorbierte Energie. Das hydratisierte Elektron e_{aq}^- reagiert mit N_2O unter Bildung von OH-Radikalen:



Bei Sättigung der Lösungen mit N_2O bestehen unmittelbar nach Pulsende die strahlenchemisch gebildeten radikalischen Primärteilchen somit zu 90 % aus OH-Radikalen und zu 10 % aus H-Atomen. Die OH-Radikale reagieren mit Ti^{2+} durch Elektronenübertragung zu OH^- und Ti^{2+} ^[3, 4].

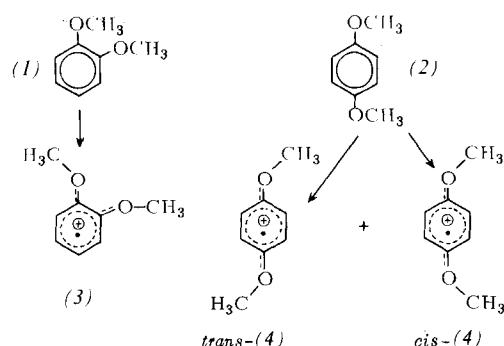


Diese Reaktion läuft bevorzugt unterhalb pH=4.7 ab^[5]. Oberhalb dieses Wertes entsteht der Komplex $[\text{TiOH}]^+$ ^[5]. Die Ionen Ti^{2+} und $[\text{TiOH}]^+$ sind über das Gleichgewicht



miteinander korreliert^[5].

Stellt man auf die beschriebene Weise Ti^{2+} in Anwesenheit von (1) bzw. (2) dar, so beobachtet man bei (1) das Auftreten eines Teilchens (3), das durch ein Absorptionsspektrum mit Maxima bei 290 und 400 nm und eine Lebensdauer von einigen Zehntelsekunden gekennzeichnet ist, und bei (2) die Bildung eines Teilchens (4) mit Absorptionsmaxima bei 300, 440 und 460 nm und einer Lebensdauer von einigen Sekunden. Mit der in-situ-EPR-Methode^[21] wurden (3) und (4) als die Radikalkationen von (1) bzw. (2) identifiziert. (4) liegt in der *trans*- und der *cis*-Form vor; das Amplitudenverhältnis beträgt 1.12 bei 5°C. Das Radikalkation (3) tritt nur in einer stereoisiomeren Form auf, wahrscheinlich der *trans*-Form.



Die spektralen Parameter von *trans*-(4) und *cis*-(4) in wässriger Lösung sind denen in konzentrierter Schwefelsäure^[6] sehr ähnlich.

In Abwesenheit von Ti^{2+} wurden unter sonst gleichen Bedingungen unmittelbar nach Pulsende keine Radikalkationen beobachtet. Hieraus folgt, daß das OH-Radikal mit (1) und

Tabelle 1. Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k in wässriger Lösung bei 20°C.

Reaktion	k [1 mol ⁻¹ s ⁻¹]	Lit.
$\text{Ti}^{2+} + \text{OH}^- \rightarrow [\text{TiOH}]^+$	1.0×10^{10}	[4, 5]
$[\text{TiOH}]^+ + \text{H}^+ \rightarrow \text{Ti}^{2+} + \text{H}_2\text{O}$	1.4×10^{10}	[5]
$\text{Ti}^{2+} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow [\text{TiOH}]^+ + \text{H}^+$	3.5×10^5 [a]	[5]
$\text{Ti}^{2+} + (1) \rightarrow \text{Ti}^{2+} + (3)$	6.0×10^8	
$\text{Ti}^{2+} + (2) \rightarrow \text{Ti}^{2+} + (4)$	6.5×10^8	
$[\text{TiOH}]^+ + (1)$	1.2×10^9	
$[\text{TiOH}]^+ + (2)$	4.5×10^8	

[a] Dimension: s⁻¹.

(2) primär nicht durch Elektronenübertragung reagiert. Die Abhängigkeit der pulsradiolytisch gemessenen Konzentration an Radikalkationen vom pH-Wert der Lösung entspricht der des Ti^{2+} . Hieraus folgt, daß nur Ti^{2+} vollständig mit (1) und (2) durch Elektronenübertragung reagiert, aber nicht $[\text{TiOH}]^+$. Der Komplex $[\text{TiOH}]^+$ reagiert mit (1) und (2) mit etwa gleichen k -Werten wie Ti^{2+} (Tabelle 1). Hierdurch kommt es bei Anwesenheit von (1) und (2) zu keiner Störung des Gleichgewichts zwischen Ti^{2+} und $[\text{TiOH}]^+$. Die Radikalkationen (3) und (4) lassen sich auch mit durch OH-Oxidation von Ag^{+} dargestelltem^[7, 8] Ag^{2+} oder mit dem Radikalanion SO_4^- gewinnen.

Eingegangen am 20. März 1975 [Z 209]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 91-16-7 / (2): 150-78-7 / (3): 55012-64-1 / (4): 34478-03-0 / Ti^{2+} : 14877-28-2 / Ag^{2+} : 15046-91-0.

- [1] E. A. Robinson u. D. Schulte-Frohlinde, J. C. S. Faraday Trans. 1 69, 707 (1973).
- [2] K. Eiben u. R. W. Fessenden, J. Chem. Phys. 75, 1186 (1971).
- [3] B. Cercik, M. Ebert u. A. J. Swallow, J. Chem. Soc. A 1966, 612.
- [4] H. A. Schwarz, D. Cornstock, J. K. Yendell u. R. W. Dodson, J. Phys. Chem. 78, 488 (1970).
- [5] P. O'Neill u. D. Schulte-Frohlinde, J. C. S. Chem. Comm., im Druck.
- [6] W. F. Forbes u. P. D. Sullivan, Can. J. Chem. 44, 1501 (1966).
- [7] J. Pukies, W. Roebke u. A. Henglein, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 72, 842 (1968).
- [8] G. C. Barker u. P. Fowles, Trans. Faraday Soc. 66, 1661 (1970).

Synthese linearer Tri- und Tetrapyrrole von biogenetischer Bedeutung^{[1][**]}

Von Burchard Franck und Arend Rowold^[*]

Nachdem kürzlich gezeigt werden konnte, daß der Blutfarbstoff Häm im Stoffwechsel direkt und ohne Gerüstumlagerung aus dem cyclischen Tetrapyrrol Uroporphyrinogen III (2) hervorgeht^[11], besteht besonderes Interesse an der Synthese und Reaktivität nichtcyclischer, linearer Tetrapyrrole ähnlicher Struktur. Tetrapyrrole wie (6d) sowie solche mit isomeren Seitenkettenanordnungen kommen als Zwischenstufen der Porphyrin-Biosynthese und der chemischen, biogenetisch ähnlichen Cyclotetramerisierung des Monopyrrols Porphobilinogen (6a)^[12] in Betracht. Wir berichten hier über Synthesen

[*] Prof. Dr. B. Franck [+] und Dr. A. Rowold
Organisch-Chemisches Institut der Universität
44 Münster, Orléans-Ring 23

[+] Korrespondenzautor.

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.