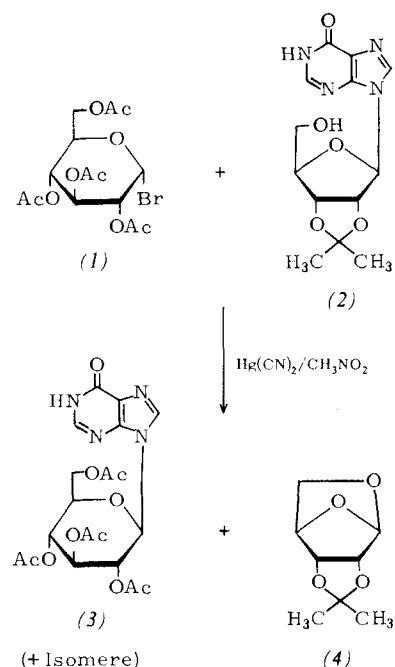


Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einsendung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vordringliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

Austausch von Ribose gegen Glucose in Purin-Nucleosiden^[1]

Von Frieder W. Lichtenhaller und Katsuhiko Kitahara^[*]

Die Übertragung des Zuckerteils eines Nucleosids auf eine andere Nucleobase ist bekannt und Bestandteil einer Synthese für Purinriboside aus Pyrimidinribosiden und Purinen^[2]. Wir berichten hier über das erstmals beobachtete, präparativ nicht weniger interessante Gegenstück dieser Reaktion, die bereits unter milden Bedingungen ablaufende Übertragung einer Nucleobase von einem Zucker (Ribose) auf einen anderen (Glucose).



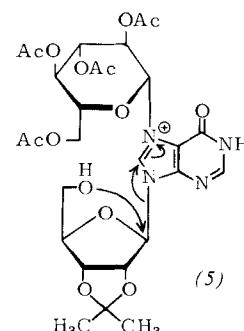
Die Quecksilbercyanid-katalysierte Umsetzung von Acetobromglucose (1) mit 2',3'-O-Isopropyliden-inosin (2) in Ni-

tromethan führt nicht zum erwarteten 5'-O-glycosylierten Disaccharid-Nucleosid, sondern infolge Abspaltung des Ribose-Teils in Form seines 1,5-Anhydro-Derivates (4) zu einem Gemisch isomerer Peracetylglucosyl-hypoxanthine, dessen Zusammensetzung von den Reaktionsbedingungen abhängt.

Bei 70°C ist die Reaktion nach 1 h beendet und ergibt neben 69% (4)^[3] 66% eines aus (3) und seinem N⁷-Isomer bestehenden, kristallinen Gemisches, das chromatographisch^[4] aufgetrennt wurde: 39% N⁷-Nucleosid [$\text{Fp}=242\text{--}244^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{D}^{25}=-5.0^\circ$ ($c=1, \text{CHCl}_3$); H^1 in CDCl_3 bei $\delta=6.29$ als 9 Hz-d; $\lambda_{\text{max}}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})=254\text{ nm} (\varepsilon=10400)$ und 216 (5800)] sowie 20% des 9-Peracetylglucosyl-hypoxanthins (3) [$\text{Fp}=256\text{--}258^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{D}^{25}=-29.5^\circ$ ($c=1, \text{CHCl}_3$); 9 Hz-d für H^1 bei $\delta=5.93$; $\lambda_{\text{max}}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})=244\text{ nm} (\varepsilon=11000)$].

Bei 40°C ist die Reaktion wesentlich langsamer (5 Tage) und ergibt ein anderes N-Glycosylierungsmuster, das durch Isolierung^[4] von (3) (10%), dem N⁷-Isomer (12%) und einem kristallinen Gemisch^[5] der N¹- und N³-Nucleoside (7%) neben 54% des Anhydrozuckers (4) belegt wird. Die jeweilige β-Konfiguration der isomeren Nucleoside ergab sich aus den J_{1,2}-Werten (9 Hz), während die Glycosylierungsstelle am Hypoxanthin-Rest aus der chemischen Verschiebung der anomeren Protonen (um $\delta=6.2$ für N⁷- und N¹-Glycoside gegenüber $\delta \approx 6.6$ für N⁹- und N³-Isomeren), dem Fehlen eines Amid-NH-Signals um $\delta=13.3$ im Falle der N¹- und N³-Nucleoside sowie der weitgehenden Übereinstimmung der für (3) und das N⁷-Isomer gefundenen Daten mit Literaturwerten hervorgeht^[6].

In dieser Zuckeraustausch-Reaktion kann $\text{Hg}(\text{CN})_2$ durch HgCl_2 oder HgBr_2 ersetzt werden, allerdings entstehen neben (4), (5) und seinem N⁷-Isomer zunehmend zweifach glycosyierte Hypoxanthine, nicht unerwartet im Hinblick auf den Verlauf der HgBr_2 -induzierten Glycosylierung von Hypoxanthin mit (1)^[6]. Die Variabilität der *ribo*-Nucleosid-Komponente zeigt die unter Bildung von (4) und einem Gemisch isomerer Peracetylglucosyl-purine verlaufenden Umsetzungen von Acetobromglucose mit den 2',3'-O-Isopropyliden-Derivaten von N¹-Benzyl-inosin^[7] und Xanthosin, sowie – in deutlich langsamerer Reaktion – von N⁶-Benzoyladenosin, N²-Acetylguanosin und Adenosin. Unter diesen Bedingungen ($\text{Hg}(\text{CN})_2/\text{CH}_3\text{NO}_2, 40\text{--}50^\circ\text{C}$) nicht durchführbar dagegen ist diese Reaktion mit den entsprechenden Pyrimidin-Nucleosiden, so z. B. mit 2',3'-O-Isopropyliden-uridin; hierbei werden Gemische von 5'-O- und N³-glycosylierten Produkten erhalten.



Diese Ergebnisse sowie der weitere experimentelle Befund, daß die Abspaltung des Anhydrozuckers (4) vom Purin-Nucleosid mit $\text{Hg}(\text{CN})_2$ /Nitromethan selbst nicht durchführbar, d. h. an die Anwesenheit von Glycosylbromid oder dem durch Katalysatoreinfluß daraus entstehenden 1,2-Acetonium-Ion gebunden ist, legen nahe, daß Diglycosyl-purine als Zwischen-

[*] Prof. Dr. F. W. Lichtenhaller und Dr. K. Kitahara
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
61 Darmstadt, Petersenstraße 15

stufen bei dieser Reaktion durchlaufen werden. Wahrscheinlicher als die Bildung von N^1,N^9 - oder N^3,N^9 -bisglycosylierter Intermediate erscheint hierbei ein elektrophiler Angriff des Tetraacetylglucosyl-Kations an N^7 ^[8] zum quartären Salz (5), dem sich eine Abspaltung des Ribose-Restes anschließt, wobei die treibende Kraft zweifellos die intramolekulare Stabilisierung des primär gebildeten Ribosylcarboxonium-Ions zum Anhydrozucker (4) ist. Der Bildung des N^7 -Nucleosids schließt sich eine unter den Reaktionsbedingungen nicht unübliche $N \rightarrow N$ -Glucosyl-Verschiebung an, die zu den beobachteten Produkt-Gemischen führt.

Eingegangen am 28. Juli 1975 [Z 288]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

CAS-Registry-Nummern:

(1): 572-09-8 / (2): 2140-11-6 / (3): 3444-10-8 /
(3)- N^7 -Isomer: 18883-86-8 / (4): 51246-99-2 / (5): 56391-16-3.

- [1] Nucleoside, 32. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 31. Mitteilung: F. W. Lichtenhaller u. T. Kulikowski, J. Org. Chem., im Druck.
- [2] B. Shimizu u. M. Miyaki, Tetrahedron Lett. 1968, 855; M. Miyaki, A. Saito u. B. Shimizu, Chem. Pharm. Bull. 18, 2459 (1970).
- [3] Schmelzpunkt, Drehwert und NMR-Daten stimmten mit denen einer nach P. A. Levene u. E. T. Stiller [J. Biol. Chem. 102, 187 (1933)] dargestellten Probe überein.
- [4] Die Auf trennung erfolgte an einer Aluminiumoxid-Säule unter Elution von (4) mit Benzol/Äther (1:1) oder von (3) und seinen Isomeren mit Chloroform/Methanol (10:1), oder an Silicagel durch Elution mit Chloroform/Methanol (6:1) und anschließende fraktionierende Kristallisation aus Methanol/Essigester.
- [5] Das Gemisch zeigte $[\alpha]_D^{25} = -20^\circ$ ($c=1$, CHCl_3), zwei Schmelzpunkte (143–144°C und 224–226°C) und zwei 9-Hz-Dubletts $\delta=6.22$ und 5.88 in CDCl_3 für die entsprechenden anomeren Protonen; im Bereich um $\delta=13.3$ fehlten Amid-NH-Signale.
- [6] H. Yamasaki u. T. Hashizume, Agric. Biol. Chem. Jap. 32, 1362 (1968).
- [7] Dargestellt durch Umsetzung (10 h, 25°C) von Benzylbromid/ Ag_2CO_3 in Nitromethan; $F_p=158\text{--}159^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{22} = -87^\circ$ ($c=1$, CHCl_3); Ausb. 71%.
- [8] Bei einem Primärangriff des Tetraacetylglucosyl-Kations an N^1 wären – analog zur $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -induzierten Umsetzung von N^1 -Benzyl-2',3'-O-isopropyliden-inosin mit (1) – vorwiegend N^1,N^7 - und N^1,N^9 -Diglycosylhypoxanthine zu erwarten, die jedoch nur bei der HgCl_2 -katalysierten Reaktion beobachtet werden. Ein entsprechender Angriff des Glucosyl-Kations an N^3 unter Bildung einer (5) analogen, ungeladenen N^3,N^9 -Diglycosyl-Zwischenstufe ist durch den N^9 -Ribosyl-Rest sterisch stark behindert.
- [9] L. Goodman in P. O. P. Tso: Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry. Academic Press, New York 1974, S. 190ff.

Synthese von 2*H*-Cyclohepta[c]pyrrol-6-onen.

Ein Weg zu 2-Aza-azulenonen^[1]

Von Richard Kreher, Günter Vogt und Marie-Luise Schultz^[*]

Zum Studium der spektroskopischen Eigenschaften und des chemischen Verhaltens von carbocyclisch anellierten 1*H*- und 2*H*-Pyrrolen^[2] in Abhängigkeit von der Topologie des π -Systems haben wir die 2*H*-Cyclohepta[c]pyrrol-6-one (3) und ein 2-Aza-azulen (5) dargestellt.

Die für die Synthese erforderlichen heterocyclischen Dialdehyde (1) mit substituierten α -Stellungen sind aus 2,5-Dimethyl- und 1,2,5-Trimethylpyrrol durch Formylierung mit Dimethylformamid/Phosphoroxidchlorid zugänglich. Zur Angliederung des troponoiden Systems eignet sich die cyclisierende Kondensation mit 1,3-bifunktionellen CH-aciden Verbindungen (2)^[3].

Im Fall der Acetondicarbonsäuredialkylester (2), $X=\text{CO}_2\text{CH}_3$ und $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, tritt die zweifache Wasserabspaltung bereits unter dem Einfluß von Diäthylamin ein. Die Grenze des Anwendungsbereiches wird bei Dialkylketonen (2), $X=\text{Phenyl}$ und Methyl , erreicht, die unter verschärften

[*] Prof. Dr. R. Kreher, Dr. G. Vogt und Dipl.-Chem. M. L. Schultz
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
61 Darmstadt, Petersenstraße 15

Bedingungen in Gegenwart von Morpholin/Kaliumhydroxid vor allem mit 1,2,5-Trimethylpyrrol-3,4-dicarbaldehyd (1*b*) kondensierbar sind. Für die geringe Reaktivität des *N*-unsubstituierten Dialdehyds (1*a*) dürfte hauptsächlich dessen Deprotonierung zu einem resonanzstabilisierten Anion verantwortlich sein.

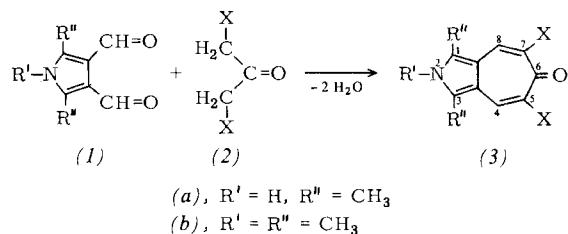


Tabelle 1. Dargestellte 2*H*-Cyclohepta[c]pyrrol-6-one (3).

(3*a*), $X=\text{CO}_2\text{CH}_3$, Ausb. 86 %, $F_p=292\text{--}294^\circ\text{C}$ (Äthanol). – $X=\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, Ausb. 90 %, $F_p=255\text{--}258^\circ\text{C}$ (Äthanol). – $X=\text{C}_6\text{H}_5$, Ausb. 13 %, $F_p=311^\circ\text{C}$ (Zers.) (Dimethylformamid).

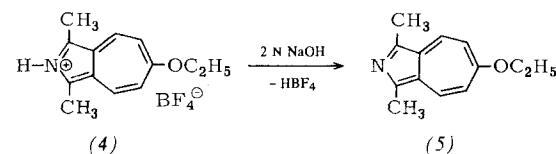
(3*a*), $X=\text{H}$, konz. HCl, 48–60 h unter Rückfluß, Ausb. 88 %, $F_p=284\text{--}286^\circ\text{C}$ (Isopropanol). – ¹H-NMR (Trifluoressigsäure): $\tau=1.3\text{--}1.5$ (d, H^4 , H^8), 2.7–2.9 (d, H^5 , H^7), 7.1 (s, 2CH_3).

(3*b*), $X=\text{CO}_2\text{CH}_3$, Ausb. 89 %, $F_p=227\text{--}231^\circ\text{C}$ (Äthanol). – $X=\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, Ausb. 92 %, $F_p=185\text{--}189^\circ\text{C}$ (Äthanol). – $X=\text{C}_6\text{H}_5$, Ausb. 45 %, $F_p=207\text{--}212^\circ\text{C}$ (Zers.) (Essigester/CCl₄). – $X=\text{CH}_3$, Ausb. 72 %, $F_p=207\text{--}212^\circ\text{C}$ (Essigester).

(3*b*), $X=\text{H}$, Solvolysen und Decarboxylierung, konz. HCl, 48–60 h unter Rückfluß, Ausb. 88 %, $F_p=194\text{--}197^\circ\text{C}$ (Äthanol/Isopropanol). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau=2.67\text{--}2.90$ (d, H^4 , H^8), 3.64–3.87 (d, H^5 , H^7), 6.47 (s, NCH_3), 7.66 (s, 2CH_3).

Die 2*H*-Cyclohepta[c]pyrrol-6-one (3) verhalten sich wie cyclisch konjugierte vinyloge Säureamide und reagieren als carbonylhomo loge Isoindole nicht unter den üblichen Bedingungen mit aktivierten Dienophilen wie Acetylendicarbonsäure-diäthylester oder 1-Diäthylamino-1-propin.

Zur Synthese von substituierten 2-Aza-azulenen (5) wird 1,3-Dimethyl-2*H*-cyclohepta[c]pyrrol-6-on (3*a*), $X=\text{H}$, aus dem Kondensationsprodukt (3*a*), $X=\text{CO}_2\text{CH}_3$ oder $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, durch Hydrolyse und Decarboxylierung im sauren Medium gewonnen. Selektive Alkylierung des vinylogen Säureamids mit Triäthylxonium-tetrafluoroborat am Carbonyl-Sauerstoff führt über das intensiv violette Salz (4) nach basischer Hydrolyse und chromatographischer Aufarbeitung zu 6-Äthoxy-1,3-dimethyl-2-aza-azulen (5)^[4].



Auf diesem Weg sind die azulenoiden Hetarene (5) ebenso wie die isomeren 1-, 3a- und 5-Aza-azulene^[5] einfach zugänglich.

Tabelle 2. 6-Äthoxy-1,3-dimethyl-2-aza-azulen (5).

Ausb. 15 %, $F_p=123\text{--}124^\circ\text{C}$ (Petroläther). – Mol.-Masse 201 (massenspektrometr.). – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}=242$ ($\log \epsilon=3.96$), 303 (4.81), 340 (3.66), 350 (3.61), 585 nm (2.85). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau=1.96\text{--}2.14$ (d, H^4 und H^8) und 3.54–3.72 (d, H^5 und H^7 , $J=11\text{ Hz}$), 5.65–6.05 und 8.42–8.63 (q und t, OCH_2CH_3), 7.62 (s, 2CH_3).

Eingegangen am 19. August 1975,
in gekürzter Form am 17. September 1975 [Z 311]