

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 vorzügliche 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.

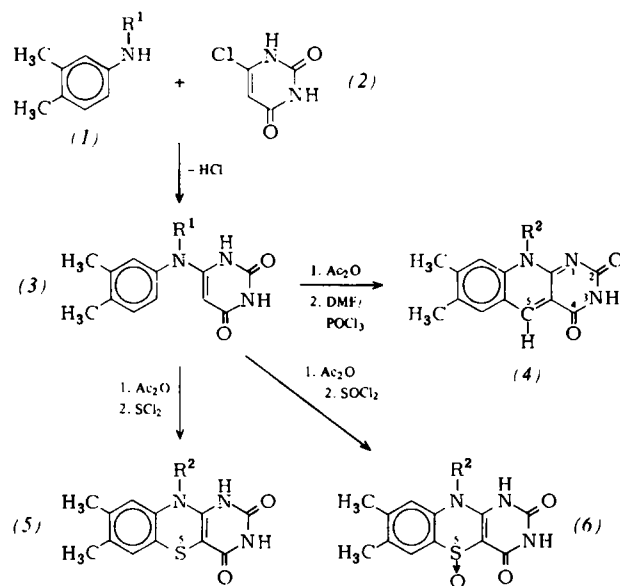
5-Desaza- und 5-Thiariboflavine: Ein einfacher Weg zu Antimetaboliten des Vitamins B₂

Von Michael Janda und Peter Hemmerich^[*]

Die vom Vitamin B₂ sich ableitenden Flavocoenzyme sind unerläßliche Bestandteile aller biologischen Redox-Ketten, der tierischen Atmung ebenso wie der pflanzlichen Photosynthese und der mikrobiellen Oxygenierung (Entgiftung)^[1]. Flavoproteine sind einzigartig als Umschaltetelemente zwischen Wasserstoff- und Elektronentransfer, sie konkurrieren darüber hinaus mit den Hämoproteinen in der Sauerstoff-Aktivierung. Ein Zusammenhang zwischen diesen einander scheinbar wesenfremden Aktivitätstypen zeigt sich darin, daß die 2e⁻/H⁺-Umformung ebenso wie die Reduktion des Triplets ³O₂ eine Spin-Kopplung bzw. -Entkopplung, d. h. eine Lockerung des Multiplizitätsverbots, impliziert. Daß die Chemie der flavin-abhängigen biologischen Oxidoreduktion erst in jüngster Zeit verständlich wird, liegt vermutlich daran, daß in vivo und/oder in vitro wirksame Vitamin-B₂-Antimetabolite früher nicht bekannt waren.

In jüngster Zeit sind nun 5-Desazaflavocoenzyme (4), R² = Ribitylphosphat, zur Modifikation von Flavoproteinen herangezogen worden^[2]. 5-Desazaflavoproteine behalten die Fähigkeit zum H⁺-Transfer, d. h. die (De)hydrierungsaktivität, wenn auch in reduziertem Umfang, jedoch sind e⁻-Transfer und O₂-Reduktion völlig blockiert^[3]. Es ist offensichtlich, daß sich der Unterschied zwischen dem natürlichen Flavocoenzym und seinen 5-Desaza-Modifikationen biokatalytisch vor allem in der halb- und vollreduzierten Stufe auswirkt^[4]. Um 5-Desazariboflavine leicht zugänglich zu machen, haben wir eine einfache Direktsynthese gesucht, welche zugleich auch zur Einführung von Schwefel in Position 5 des Flavins benützt werden kann. Die so gebildeten 5-Thiaflavine (5) und (6) wirken auf *Phycomyces*^[5] ebenso stark wie die Desazaverbindungen. Wir vermuten, daß – umgekehrt wie bei den 5-Desazaflavinen – der e⁻-Transfer erhalten bleibt, während H⁺-Transfer und O₂-Reduktion blockiert sind.

Da die bekannte Synthese von Desazaflavin^[6] langwierig und für Ribityl-Derivate überdies sehr unergiebig ist, haben wir – angelehnt an ein neues Verfahren der Flavin-Synthese



von Yoneda et al.^[7] – Ribitylxylydin (1) (Hoffmann-La Roche, Basel) und 6-Chloruracil (2) kondensiert und das Produkt (3) nach Acetylierung direkt umgesetzt. Mit DMF/POCl₃, SOCl₂ entstanden die Flavin-Analoga (4), (5) bzw. (6) in guter Ausbeute: durch Acetylverseifung ließen sie sich in die Ribityl-Derivate überführen.

5-Desazariboflavin (4), R² = R¹

2.50 g (4.7 mmol) 6-[N-(Tetraacetyl-D-ribityl)-3,4-xylydin]uracil (3), R¹ = R², gelöst in 8 ml DMF, werden mit 0.80 ml (8.7 mmol) POCl₃ versetzt. Man läßt 30 min bei Raumtemperatur stehen und erwärmt dann noch 15 min auf 100°C. Die Reaktionslösung wird auf Eis gegossen, bei 0°C mit Ammoniak auf pH = 6 gestellt und 30 min gerührt. Das Produkt wird abfiltriert und mit viel H₂O gewaschen. Nach Trocknen über P₂O₅ resultieren 2.30 g (91 %) (4). Desacetylierung in 50 ml gesättigter methanolischer Ammoniaklösung ergibt 1.10 g (62 %) (4), R² = R¹, das dünnstschichtchromatographisch und spektral mit authentischem Material^[6] übereinstimmt.

5-Desaza-5-thia-1H-riboflavin (5), R² = R¹

2.00 g (3.7 mmol) (3), R¹ = R², gelöst in 5 ml CHCl₃, werden mit 0.50 ml (7.8 mmol) SOCl₂ versetzt und 12 h bei Zimmertemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 10 ml DMF aufgenommen und diese Lösung langsam zu 100 ml einer 0.1 M Lösung von Na₂S₂O₄ in 0.1 M Phosphatpuffer (pH = 7) getropft. Nach vollständiger Entfärbung wird mit 3 × 100 ml CHCl₃ extrahiert und das CHCl₃ im Rotationsverdampfer entfernt. Das verbleibende Öl kristallisiert beim Anreiben mit Diethylether: Ausbeute 1.30 g (62 %) (5). Desacetylierung in 20 ml gesättigter methanolischer Ammoniaklösung ergibt 0.64 g (44 %) (5), R² = R¹. ¹H-NMR (1 N K₂CO₃ in D₂O): δ = 2.05 (s, 7.8-CH₃, 6H), 3.52–4.28 (m, 10-Ribityl, 7H) und 6.50–6.75 ppm (6.9-CH, 2H); UV: pH = 13, Anion, λ_{max} (ε) = 262 (27720), 298 Sch (8320), 316 nm Sch (3170); pH = 2,

[*] M. Janda und Prof. Dr. P. Hemmerich
Fachbereich Biologie der Universität
Postfach 77 33, 7750 Konstanz

Neutralkörper, $\lambda_{\max}(\epsilon) = 252$ (18610), 280 Sch (9590), 345 nm Sch (1980); $pK = 5.3 \pm 0.1$.

Eingegangen am 29. März 1976 [Z 459]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 3051-94-3 / (2): 4270-27-3 / (3): 36995-92-3 / (3), $R^1 = R^2$: 59389-71-8 / (4): 59389-72-9 / (4), $R^2 = R^1$: 19342-73-5 / (5): 59389-73-0 / (5), $R^2 = R^1$: 59389-74-1 / (6): 59389-75-2.

- [1] P. Hemmerich, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 33 (1976).
- [2] D. E. Edmondson, B. Barman u. G. Tollin, Biochemistry 11, 1133 (1972); M. Jorns u. L. Hersh, J. Biol. Chem. 250, 3620 (1975); L. Hersh u. M. Jorns, ibid. 250, 8728 (1975); J. Fisher, R. Spencer u. C. Walsh, Biochemistry, im Druck.
- [3] H. Fenner, H. H. Rössler, H. J. Duchstein u. P. Hemmerich in T. P. Singer: Flavins and Flavoproteins. Elsevier, Amsterdam, im Druck.
- [4] G. Blankenhorn, P. Hemmerich, H. J. Duchstein, H. Fenner, M. Goldberg u. I. Pecht, noch unveröffentlicht.
- [5] M. Delbrück, persönliche Mitteilung.
- [6] D. E. O'Brien, L. T. Weinstock u. C. C. Cheng, J. Heterocycl. Chem. 7, 99 (1970).
- [7] F. Yoneda, Y. Sakuma, M. Ichibu u. K. Shinomura, Chem. Pharm. Bull. 1972, 1832.

Synthese der γ -Octose des Chinocyclin-Komplexes^[**]

Von Hans Paulsen und Volker Sinnwell^[*]

Die zur Anthracyclingruppe gehörenden Antibiotika der aus *Streptomyces aureofaciens* isolierten Chinocyclin-Komplexe enthalten als Kohlenhydratkomponente eine hydroxyethylverzweigte Octose^[2,3]. Wir haben die γ -Octose synthetisiert, die in Chinocyclin A und Isochinocyclin A vorkommt. Um die bemerkenswerte Stereochemie der Reaktionsfolgen und ihrer Produkte zu klären, wurden die Untersuchungen zunächst mit den ökonomischer zugänglichen Verbindungen der D-Reihe durchgeführt.

Die Epoxyketose (6) reagiert mit 2-Lithio-1,3-dithian unerwartet zu (1) und (2). Das gewünschte Addukt mit zur Epoxygruppe *trans*-ständiger 4-OH-Gruppe wird nicht gefunden,

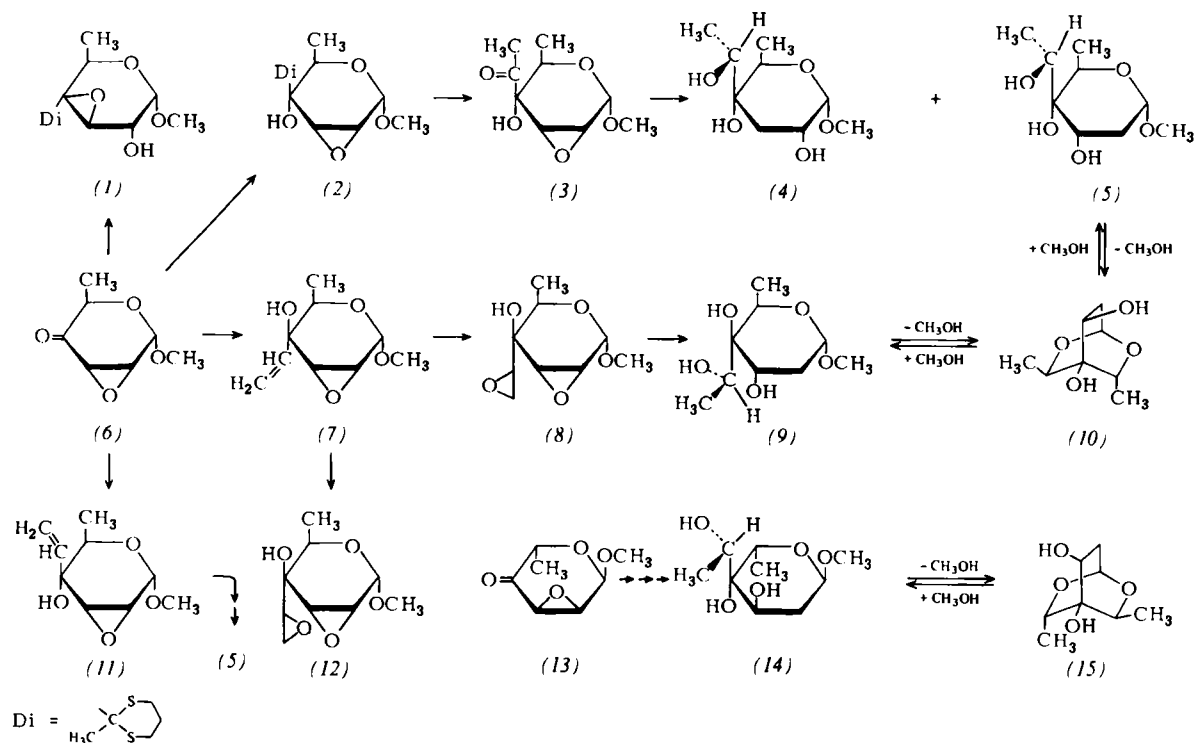
da es durch Epoxidumlagerung^[1] quantitativ in (11) übergeht. Durch Anwendung eines weniger polaren Carbanions kann die Epoxidumlagerung weitgehend unterdrückt werden. So wird aus (6) mit Vinylolithium neben (1) das gewünschte Produkt (7) erhalten, das sich nur in geringem Maße (10%) umlagert.

Die Epoxidierung von (7) mit *m*-Chlorperbenzoesäure liefert die trennbaren Diepoxide (8) und (12), die sich beide mit $LiAlH_4$ selektiv reduzieren lassen. Bei der Reaktion von (8) mit $LiAlH_4$ werden die Epoxidringe selektiv an C-2 und C-8 geöffnet. Die erhaltene Octose (9) (Sirup; $[\alpha] = +109.4^\circ$) ist die D-Form des Naturproduktes. Durch saure Glycosidspaltung entsteht aus (9) die gut kristallisierende Anhydroverbindung (10) (Fp = $146^\circ C$; $[\alpha] = +146.5^\circ$)^[4]. Aus den isomeren Octosen bilden sich nicht so leicht Anhydroverbindungen. Das Dioxabicyclo[2.2.2]octan-System (10) wird durch die spiralförmige Anordnung der Substituenten (hier: Rechtsspirale) stabilisiert.

Überraschenderweise ist (10) auch aus (5), dem Produkt mit der „falschen“ Stereochemie am Verzweigungspunkt, erhältlich. (5) ist aus (11) oder besser aus (2) darstellbar. Das Entschwefelungsprodukt (3) von (2) reagiert mit $LiAlH_4$ in der Seitenkette selektiv, nicht dagegen am Epoxidring, so daß (4) und (5) entstehen. Die Hydrolyse von (5) liefert ebenfalls (10).

Nach Klärung aller Verhältnisse in der D-Reihe wurde eine Direktsynthese in der L-Reihe durchgeführt. Ausgehend von der L-Epoxyketose (13) erhielten wir über (7) und (8) entsprechende Verbindungen die Octose (14) (Sirup; $[\alpha] = -101.4^\circ$), die mit dem Naturprodukt identisch ist. Die Hydrolyse von (14) führt zur L-Anhydroverbindung (15) (Fp = $146-147.5^\circ C$; $[\alpha] = -147.6^\circ$) mit linksspiralförmiger Anordnung der Substituenten.

Wichtig ist, daß die saure Methanolyse von (5) über das Gleichgewicht (5) \rightleftharpoons (10) \rightleftharpoons (9) zu einer Isomerisierung von (5) zu (9) (α, β -Form) führt; (9) ist erheblich stabiler als



[*] Prof. Dr. H. Paulsen und Dipl.-Chem. V. Sinnwell
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, 2000 Hamburg 13

[**] Verzweigte Zucker, 13. Mitteilung. – 12. Mitteilung: [1].

(5). Durch hydrolytische Spaltung des Chinocyclin-Komplexes ist demnach keine Auskunft über die Stereochemie am Verzweigungspunkt der Octose zu erhalten. Zum Glück liegt eine Röntgen-Strukturanalyse vom Isochinocyclin A vor^[5],