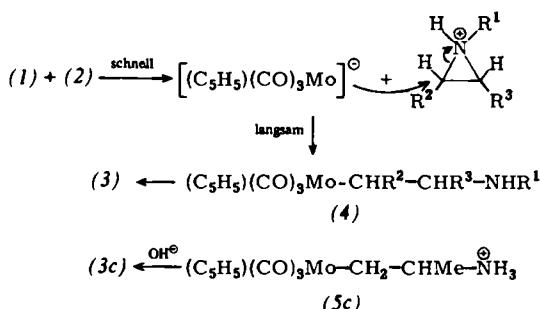


	R^1	R^2	R^3	(2)	(3) [α] ₅₇₈ [d]
a	Me	Ph	Me	(-) ₅₇₈ [a]	-687°
b	Me	Ph	Me	(+) ₅₇₈ [b]	+100°
c	H	H	Me		
d	H	Ph	H		
e	H	H	Et	(+) ₅₇₈ [c]	+ 51.3°
f	tBu	H	H		

[a] cis-(2R,3S); [b] trans-(2S,3S); [c] (3R); [d] in Aceton.

Durch die Umsetzung von (1) mit den optisch aktiven Aziridinen (2a) und (2b) und die Röntgen-Strukturanalyse des Komplexes (3a) fanden wir, daß dabei an zwei prochiralen Zentren vollständige asymmetrische Induktion in einem spezifitätsbestimmenden Schritt erfolgt. IR-spektroskopisch läßt sich nachweisen, daß das Aziridin (2) zunächst protoniert und danach vom Carbonylmolybdat-Ion nucleophil an C-2 angegriffen wird. Die Ringöffnung ist regiospezifisch; bei (2c) wird das Mo-Atom an das unsubstituierte, bei (2d) an das phenylsubstituierte C-Atom gebunden.



Bei der Umsetzung von (2f) läßt sich der Aminoalkyl-Komplex (4f) isolieren. Das intermediäre Auftreten der Komplexe (4a) bis (4e) ergibt sich auch daraus, daß die nach Knoth^[2] erhaltene Verbindung (5c)^[3] in den Chelatkomplex (3c) überführt werden kann.

Entscheidend für die stereospezifische Bildung von (3a) aus (4a) sind die „CO-Insertion“ und die Koordination des N-Atoms an das Metall. Dabei wird das Asymmetriezentrum an C-2 festgelegt; an N und Mo werden zwei chirale Zentren neu geschaffen. Von den 16 möglichen (unter Berücksichtigung der Konformation des Chelattrings) diastereomeren Komplexen entsteht nur das Isomer (3a) (Abb. 1), das laut ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren in Lösung nicht epimerisiert.

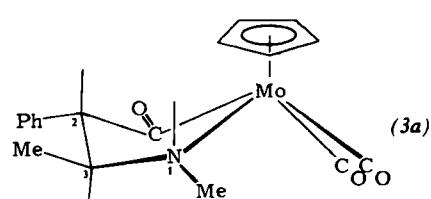
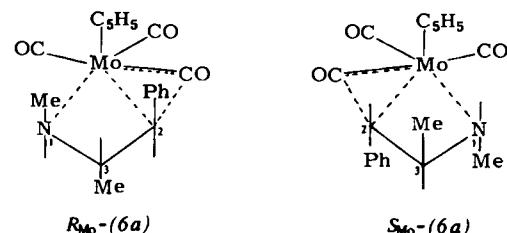


Abb. 1. Struktur des tetragonalen Komplexes (3a) (schematisch). $S_{Mo}-1R,2S,3S$; Raumgruppe $P4_12_12$; $a=b=1663 \pm 1$ pm, $d_{\text{ran}}=1.26$, $d_{\text{gem}}=1.28 \text{ g cm}^{-3}$, $Z=8$, $R_1=5.6\%$ (Messung: Syntex P21; Lösung: Syntex XTL). Abstände und Winkel gleichen erwartungsgemäß denen in der analogen Verbindung (3), $R^1=R^2=R^3=H$ [4]. Die abgebildete absolute Konfiguration folgt zwingend aus dem Befund, daß die Konfiguration am methylsubstituierten C-Atom des Aziridins (2a) erhalten bleibt [5].

Der nachgewiesene Reaktionsablauf bedingt, daß sich das Aziridin (2a) unter Inversion an C-2 öffnet ($R \rightarrow S$). Die Wanderung der Alkylgruppe zum Carbonyl-Kohlenstoff verläuft dagegen unter Retention^[6]. Die Orientierung der Aminoalkylgruppe in den diastereomeren Übergangszuständen R_{Mo} -(6a) und S_{Mo} -(6a) bestimmt die Asymmetrie am Molybdenum. (Zur Definition von R_{Mo} und S_{Mo} wird die tetragonale Pyramide in Abb. 1 „von oben“ betrachtet.) CO-Insertion und N-Koordination müssen nicht notwendigerweise synchron verlaufen.



Wir nehmen an, daß der Übergangszustand R_{Mo} -(6a) durch nichtbindende intramolekulare Wechselwirkungen zwischen den nach „oben“ stehenden Methyl- und Phenylgruppen und dem π -gebundenen Cyclopentadienyrring energetisch ungünstiger als S_{Mo} -(6a) ist. Für den chiralen Chelatring wird die δ -Konformation gefunden; nur in dieser Konformation sind die drei Substituenten in der energetisch günstigen äquatorialen Position.

Wendet man die gleichen Überlegungen auf die Reaktion von (1) mit (2e) an, so sollte der resultierende Komplex (3e) ebenfalls S_{Mo} -Konfiguration aufweisen. Tatsächlich sind die CD-Spektren von (3a) und (3e) praktisch gleich. Die CD-Spektren von (3a) und (3b) sind dagegen im Bereich von 200–380 nm spiegelbildlich. Für (3b) läßt sich daraus die R_{Mo} -Konfiguration ableiten, die hier nach dem oben angeführten Reaktionsablauf zu erwarten ist.

Eingegangen am 4. Mai 1976 [Z 473]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 12176-06-6 / (2a): 2242-90-2 / (2b): 13148-28-2 /
(2e): 6189-23-7 / (3a): 59727-68-3 / (3b): 59672-01-4 /
(3e): 59672-00-3.

- [1] W. Beck, W. Danzer u. R. Höser, Angew. Chem. 85, 87 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 77 (1973).
- [2] W. H. Knoth, Inorg. Chem. 7, 1566 (1975).
- [3] B. Olgemöller, Diplomarbeit, Universität München 1976.
- [4] G. A. Jones u. L. J. Guggenberger, Acta Crystallogr. B 31, 900 (1975).
- [5] Die absolute Konfiguration eines analogen optisch aktiven, tetragonal-pyramidalen Molybdenum-Komplexes beschrieben S. J. La Placa, I. Bernal, H. Brunner u. W. A. Hermann (Angew. Chem. 87, 379 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 353 (1975)).
- [6] Vgl. G. M. Whitesides u. D. J. Boschetto, J. Am. Chem. Soc. 91, 4131 (1969); H. Brunner, Top. Curr. Chem. 56, 67 (1975).

Einfache Darstellung von 5'-Cyano- und 5'-Carboxy-nucleosiden^[**]

Von Wilfried Meyer, Ekkehard Böhnke und Hartmut Follmann^[*]

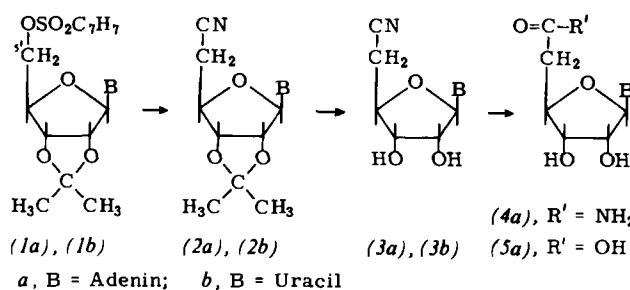
Am exocyclischen C5'-Atom der Ribose substituierte Nucleosid-Derivate sind zur Aufklärung von Struktur-Funktions-Beziehungen in den natürlich vorkommenden Nucleosiden und Nucleotiden sowie als potentielle Arzneimittel von Bedeutung^[1–4]. Während die Substitution von C5' durch O-, N-, S- und Halogenfunktionen im allgemeinen leicht möglich

[*] Dipl.-Chem. W. Meyer, Dipl.-Chem. E. Böhnke und Prof. Dr. H. Follmann Fachbereich Chemie (Arbeitsgruppe Biochemie) der Universität Lahnberge, 3550 Marburg

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Der Pharma-Waldhof GmbH, Mannheim, danken wir für Nucleosidproben.

ist^[4, 5], gelingt eine C—C-Kettenverlängerung an dieser Stelle zu „Homonucleosiden“ nur in wenigen Fällen und in meist unbefriedigender Ausbeute^[1, 2, 6].

Wir haben nun eine einfache Synthese für die 5'-Desoxy-5'-cyanonucleoside (2) und (3) und die von diesen Nitrilen abgeleiteten 5'-Desoxynucleosid-5'-carbonsäuren (5) gefunden. Setzt man die leicht zugänglichen 2',3'-O-Isopropyliden-5'-O-tosyl-Derivate von Nucleosiden wie (1a) in Dioxan oder Acetonitril mit Alkalimetallcyaniden unter Zusatz äquimolarer Mengen des Komplexbildners [18]Krone-6^[7] um, so entsteht beispielsweise (2a) in glatter Reaktion, ohne daß die unter ähnlichen Bedingungen leicht eintretende basische Eliminierung des Aglykons^[8] oder intramolekulare Cyclisierung von (1a) zu *N*³,5'-Cycloadenosin beobachtet wird; aus (1b) entsteht neben (2b) auch das leicht abtrennbare O²,5'-Cyclouridin. Ohne Katalyse durch Kronenether ließen sich (1a) und (1b) unter allen getesteten Variationen von Temperatur und Lösungsmittel nicht mit Cyaniden umsetzen. Die reaktionsfähigeren 5'-Desoxy-5'-iodnucleoside ergeben mit oder ohne Kronenether nur geringe Mengen der 5'-Cyanide neben Cyclisierungs- und Abbauprodukten^[9].



Aus den neuen Verbindungen, deren Struktur durch Massenspektren, UV-Spektren [(2a): $\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ nm}$, (2b): 258 nm in H_2O , pH = 7] sowie durch eine charakteristische IR-Bande bei 2250 cm^{-1} belegt ist, kann die ketalische 2',3'-Schutzfunktion durch Säurebehandlung entfernt werden. Die wasserlöslichen 5'-Desoxy-5'-cyanonucleoside (3a) und (3b) eröffnen den Zugang zu den bisher ebenfalls nicht auf einfache Weise erhältlichen Nucleosiden der 5'-Desoxy- β -D-ribohexafuranuronsäure. So erhielten wir aus (3a) durch Verseifung in alkalischer Wasserstoffperoxid nebeneinander das Amid (4a) und die 5'-Desoxyadenosin-5'-carbonsäure (5a). Bisher waren lediglich von Adenosin selbst abgeleitete analoge Carbonsäure-Derivate bekannt, die als C5'-OH-Epimerengemische entstehen (vgl. [2]). (5a) schließt die Lücke zwischen Adenosin-5'-uronsäure und 5'-Desoxyadenosin-5'-essigsäure^[11] und ist ebenso wie die letztgenannte Carbonsäure eine Modellverbindung für Adenosin-5'-phosphat (AMP); beispielsweise wird (5a) durch das Enzym AMP-Aminohydrolase (EC 3.5.4.6) zum Inosin-Derivat desaminiert.

In wäßriger Lösung bevorzugen (3a), (3b) und (5a) ebenso wie die natürlichen Nucleoside die *anti*-Konformation der Base bezogen auf die C—N-Glucosidbindung. Dies wird aus der typischen Tieffeldverschiebung der Ringprotonen-Signale im ¹H-NMR-Spektrum durch die benachbarten polaren 5'-Substituenten abgeleitet^[10]. (5a) zeigt das gleiche langwellige CD-Spektrum wie AMP ($[\Theta]_{260} = -4800 \text{ Grad} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{dmol}^{-1}$). Das CD-Spektrum von (3a) weist jedoch eine hohe Elliptizität auf ($[\Theta]_{260} = -1300$, $[\Theta]_{210} = +7000 \text{ Grad} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{dmol}^{-1}$); dieses Verhalten bestätigt den für andere Adenosin-Derivate mit stark polaren 5'-Substituenten abgeleiteten Zusammenhang zwischen Struktur, Konformation und Circulardichroismus^[10].

5'-Desoxy-5'-cyanoadenosin (3a)

0.92 g (2 mmol) (1a) und 0.20 g [18]Krone-6 werden in 15 ml wasserfreiem Dioxan mit 0.65 g (10 mmol) getrocknetem KCN bei Raumtemperatur 20 h heftig gerührt. Nach Abtrennen der festen Salze und präparativer Schichtchromatographie der eingeengten Lösung an Kieselgel in Chloroform/Methanol (6:1) ($R_f = 0.74$) erhält man 0.35 g (55 %) (2a), das aus Methanol in Nadeln vom $F_p = 202-204^\circ\text{C}$ kristallisiert. – Zum Entfernen der Schutzgruppe suspendiert man 0.32 g (2a) in 5 ml 50proz. Ameisensäure und läßt 5 Tage bei Raumtemperatur stehen. Einengen im Vakuum und Gefriertrocknung des Rückstandes aus Wasser ergeben in quantitativer Ausbeute 0.27 g reines (3a).

5'-Desoxyadenosin-5'-carboxamid (4a) und -5'-carbonsäure (5a)

0.27 g (1 mmol) (3a) erwärmt man in 5 ml 5proz. H_2O_2 (pH = 10) 1 h auf 30°C. Danach gibt man die Lösung auf eine Säule mit Anionenaustauscher (Formiatform) und eluiert mit einem Wasser/Ameisensäure-Gradienten (pH = 5 bis pH = 2) das Amid (4a) (0.16 g, 55 %), wenig Adenin und die Carbonsäure (5a) (0.07 g, 26 %). Direkte Verseifung von (4a) in stärker alkalischer Lösung führt überwiegend zur Eliminierung von Adenin.

Eingegangen am 17. Mai 1976 [Z 479]

CAS-Registry-Nummern:

(1a): 5605-63-0 / (1b): 7354-93-0 / (2a): 59696-80-9 /
 (2b): 59696-81-0 / (3a): 59696-82-1 / (3b): 59696-83-2 /
 (4a): 59696-84-3 / (5a): 59696-85-4.

- [1] H. Follmann, Angew. Chem. 86, 41 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 77 (1974); T. E. Walker, H. Follmann u. H. P. C. Hogenkamp, Carbohydr. Res. 27, 225 (1973).
- [2] P. Howgate u. A. Hampton, Carbohydr. Res. 21, 309 (1972); A. Hampton, P. Howgate, P. J. Harper, F. Perini, F. Kappler u. R. K. Preston, Biochemistry 12, 3328 (1973); A. Hampton u. R. R. Chawla, J. Carbohydr. Nucleosid. Nucleot. 2, 281 (1975).
- [3] J. J. Baker, A. M. Mian u. J. R. Tittensor, Tetrahedron 30, 2939 (1974); J. J. Baker, P. Mellish, C. Riddle, A. R. Somerville u. J. R. Tittensor, J. Med. Chem. 17, 764 (1974).
- [4] R. Kuhn u. W. Jahn, Chem. Ber. 98, 1699 (1965); W. Jahn, ibid. 98, 1705 (1965).
- [5] F. W. Lichtenthaler u. H. J. Müller, Synthesis 1974, 199.
- [6] J. A. Montgomery, A. G. Laseter u. K. Hewson, J. Heterocycl. Chem. 11, 211 (1974).
- [7] J. W. Zubrick, B. I. Dunbar u. H. D. Durst, Tetrahedron Lett. 1975, 71.
- [8] H. Follmann, Tetrahedron Lett. 1973, 397.
- [9] Diese Reaktion gelang bisher nur bei Thymidin: G. Etzold, G. Kowollik u. P. Langen, Chem. Commun. 1968, 422.
- [10] H. Follmann u. G. Gremels, Eur. J. Biochem. 47, 187 (1974); H. Follmann, I. Kuntz u. W. Zacharias, ibid. 58, 31 (1975).

CuF₂-Assistenz bei der Synthese von Heterocyclotetraaromataten durch nucleophile aromatische Substitution^[**]

Von Thomas Kauffmann und Rolf Otter^[*]

Als erste Vertreter einer neuen Substanzklasse wurden kürzlich zehn Heterocyclopolyaromataten^[11] in geringer Ausbeute (< 26 %) zugänglich^[12].

Die naheliegende Idee, einen monolithisierten Di-heteroaromat, der wie (1) sowohl ein stark nucleophiles als auch ein stark elektrophiles Zentrum aufweist, durch doppelte nucleo-

[*] Prof. Dr. Th. Kauffmann und Dipl.-Chem. R. Otter
Organisch-Chemisches Institut der Universität
Orléans-Ring 23, 4400 Münster

[**] Heterocyclopolyaromataten, 4. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – Als 1. bis 3. Mitteilung gelten: [2a–2c].