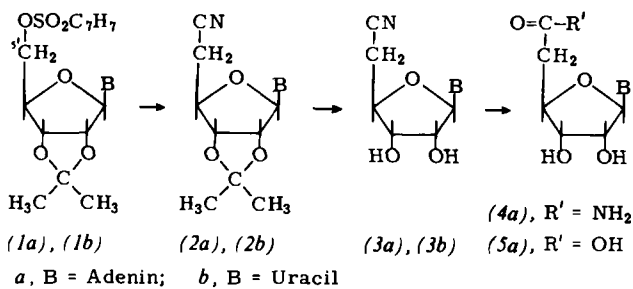


ist<sup>[4, 5]</sup>, gelingt eine C—C-Kettenverlängerung an dieser Stelle zu „Homonucleosiden“ nur in wenigen Fällen und in meist unbefriedigender Ausbeute<sup>[1, 2, 6]</sup>.

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 Alkalimetalcyaniden unter Zusatz äquimolarer Mengen des Komplexbildners [18]Krone-6<sup>(7)</sup> um, so entsteht beispielsweise (2a) in glatter Reaktion, ohne daß die unter ähnlichen Bedingungen leicht eintretende basische Eliminierung des Aglykons<sup>[8]</sup> oder intramolekulare Cyclisierung von (1a) zu N<sup>3</sup>,5'-Cycloadenosin beobachtet wird; aus (1b) entsteht neben (2b) auch das leicht abtrennbare O<sup>2</sup>,5'-Cyclo-uridin. 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<sup>[9]</sup>.



Aus den neuen Verbindungen, deren Struktur durch Massenspektren, UV-Spektren [(2a):  $\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ nm}$ , (2b):  $258 \text{ nm}$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{pH} = 7$ ] sowie durch eine charakteristische IR-Bande bei  $2250 \text{ cm}^{-1}$  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- $\beta$ -D-ribohexaflururonsäure. So erhielten wir aus (3a) durch Verseifung in alkalischem 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<sup>[1]</sup> 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 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum durch die benachbarten polaren 5'-Substituenten abgeleitet<sup>[10]</sup>. (*5a*) zeigt das gleiche langwellige CD-Spektrum wie AMP ([ $\Theta$ ]<sub>260</sub> = -4800 Grad·cm<sup>2</sup>·dmol<sup>-1</sup>). Das CD-Spektrum von (*3a*) weist jedoch eine ungewöhnlich niedrige und im kurzwelligen Bereich eine hohe Elliptizität auf ([ $\Theta$ ]<sub>260</sub> = -1300, [ $\Theta$ ]<sub>210</sub> = +7000 Grad·cm<sup>2</sup>·dmol<sup>-1</sup>); dieses Verhalten bestätigt den für andere Adenosin-Derivate mit stark polaren 5'-Substituenten abgeleiteten Zusammenhang zwischen Struktur, Konformation und Circular dichroismus<sup>[10]</sup>.

*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 eingetragenen 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 Fp=202–204 °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 Gefrierdrying 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<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (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 führte 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. Erzold, 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).

## CuF<sub>2</sub>-Assistenz bei der Synthese von Heterocyclotetraaromaten durch nucleophile aromatische Substitution<sup>[\*\*]</sup>

Von *Thomas Kauffmann* und *Rolf Otter*<sup>[\*]</sup>

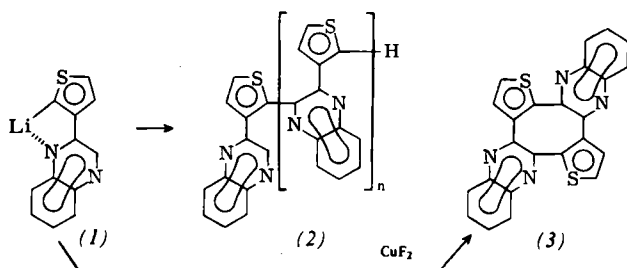
Als erste Vertreter einer neuen Substanzklasse wurden kürzlich zehn Heterocyclopolyaromaten<sup>[1]</sup> in geringer Ausbeute (<26 %) zugänglich<sup>[2]</sup>.

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

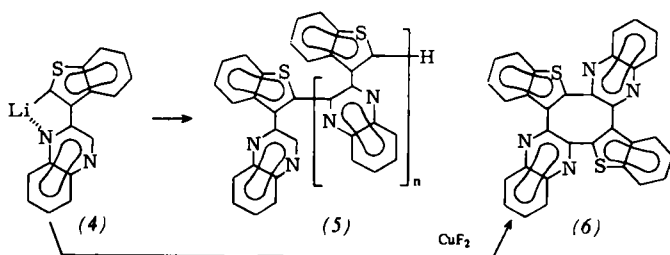
[\*] Prof. Dr. Th. Kauffmann und Dipl.-Chem. R. Otter  
Organisch-Chemisches Institut der Universität  
Orléans-Ring 23, 4400 Münster

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

phile aromatische Substitution zu cyclisieren, konnte bisher nicht verwirklicht werden. So reagierte die Lithiumverbindung (1), die aus der metallfreien Verbindung durch Einwirkung von Lithiumdiisopropylamid praktisch quantitativ entsteht, beim Erwärmen in Ether<sup>[3]</sup> auf 34°C statt zu (3) zu den offenkettigen Oligomeren (2) ( $n=1-5$ ;  $F_p=170, 183, 196-198, 227, 242-244^\circ\text{C}$ ; Ausbeuten 10, 12, 13, 9, 5 %)<sup>[4]</sup>. Dies könnte auf die Chelat-Brücke in (1) zurückgehen, welche die beiden reaktiven Zentren in der für die Cyclisierung ungünstigen *trans*-Stellung fixiert. – Die gewünschte Cyclisierung zu (3) ( $F_p=372-374^\circ\text{C}$ ; Ausb. 9%) trat erst ein, als die Lösung von (1) in THF bei  $-20^\circ\text{C}$  mit wasserfreiem  $\text{CuF}_2$  im Molverhältnis 1:2 versetzt wurde.



Anders als (1) cyclisierte das Benzo-Homologe (4) auch ohne Zusatz von  $\text{CuF}_2$ . Zugabe von wasserfreiem  $\text{CuF}_2$  oder  $\text{NiF}_2$  im Molverhältnis 1:2 erhöhte die Ausbeute an (6) ( $F_p=419-420^\circ\text{C}$ ) jedoch von 11 auf 63 % (Versuch 3 in Tabelle 1) bzw. auf 26%. Damit wurde erstmals ein Heterocyclopolyaromat in präparativ brauchbarer Ausbeute zugänglich. – Ein



Vergleich der Versuche 1, 2 und 4 in Tabelle 1 läßt erkennen, daß  $\text{CuF}_2$  auch die Bildung des offenkettigen Dimers (5),  $n=1$  ( $F_p=231^\circ\text{C}$ ) und Trimers (5),  $n=2$  ( $F_p=348-349^\circ\text{C}$ ) zu fördern vermag.

Erste Modell-Untersuchungen<sup>[5]</sup> zeigten, daß  $\text{CuF}_2$  und  $\text{NiF}_2$  auch die Entstehung von 2-(2-Thienyl)pyridin aus 2-Li-thiophen und 2-Fluorpyridin begünstigen: unter den Versuchsbedingungen [30 min  $-40^\circ\text{C}$ , 4 h  $0^\circ\text{C}$ , 30 min  $20^\circ\text{C}$  in Ether/THF (ca. 1:1)] entstand das Thienylpyridin ohne Metallfluorid-Zusatz zu 8 %, bei Zusatz von  $\text{NiF}_2$  oder  $\text{CuF}_2$  im Molverhältnis 1:2 dagegen zu 24 bzw. 12 %. – Über die Wirkungsweise der beiden Übergangsmetallfluoride lassen sich derzeit nur Vermutungen anstellen.

Tabelle 1. Einfluß von  $\text{CuF}_2$  bei der Cyclisierung von (4) in THF [3, 4].

Ver- such	(4): $\text{CuF}_2$	Reaktions- Temp. [ $^\circ\text{C}$ ]	Zeit [h]	Rückgewinnung oder Ausbeute [%] (5) $n=0$	(5) $n=1$	(5) $n=2$	(6)
1	1:0	$-55$ $+30$	1/2 5	50	—	1	11
2	1:2.0	$-30$ $+20$	1/2 5	14	—	23	18
3	1:2.0	$-55$ $-20$	1/2 20	11	—	—	63
4	1:1.0	$-55$ $-20$	1/2 20	38	17	13	21
5	1:0.5	$-55$ $-20$	1/2 20	61	4.5	—	12

Eingegangen am 19. Mai 1976 [Z 480]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 59710-54-2 / (2),  $n=1$ : 59696-70-7 / (2),  $n=2$ : 59696-71-8 / (2),  $n=3$ : 59696-72-9 / (2),  $n=4$ : 59696-73-0 / (2),  $n=5$ : 59696-74-1 / (3): 59696-75-2 / (4): 59710-53-1 / (5),  $n=0$ : 59696-76-3 / (5),  $n=1$ : 59696-77-4 / (5),  $n=2$ : 59696-78-5 / (6): 59696-79-6 /  $\text{CuF}_2$ : 7789-19-7.

- [1] Der Begriff „Heterocyclopolyaromaten“ schließt Verbindungen ein, die wie 4,6,4'''-Tetraaza-*m*-hexaphenylen [2c] neben heterocyclischen Kernen auch carbocyclische Kerne als Ringglieder enthalten, und ist daher als Sammelbegriff günstiger als „Cyclopolyheteroaromaten“.
- [2] a) B. Greving, A. Woltermann u. Th. Kauffmann, *Angew. Chem.* 86, 475 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 467 (1974); b) Th. Kauffmann, B. Greving, J. König, A. Mitschker u. A. Woltermann, *ibid.* 87, 745 (1975) bzw. 14, 713 (1975); c) Th. Kauffmann, B. Muke, R. Otter u. D. Tigler, *ibid.* 87, 746 (1975) bzw. 14, 714 (1975).
- [3] Alle angegebenen Lösungsmittel enthielten ca. 10 % *n*-Hexan, das mit *n*-Butyllithium eingeschleppt wurde.
- [4] Da der Eliminierungsschritt der Substitutionsreaktionen nicht oder unvollständig abläuft, mußte zur Rearomatisierung nach der Hydrolyse mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton oxidiert werden.
- [5] Versuche von H. Lexy, Dissertation, Universität Münster, voraussichtlich 1977. Übrige Versuche: R. Otter, Dissertation, Universität Münster, voraussichtlich 1976.

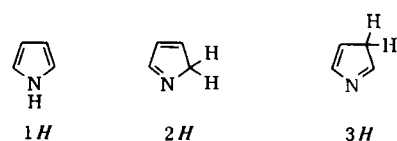
## RUNDSCHAU

### Reviews

Referate ausgewählter Fortschrittsberichte und Übersichtsartikel

Neue Synthesemethoden für monocyclische 1*H*-, 2*H*- und 3*H*-Pyrrole beschreibt J. M. Patterson. Die Synthese von 1*H*-Pyrrolen aus cyclischen Vorstufen umfaßt Ringsubstitution, Substituentenabwandlung, Eliminierungs-, Umlagerungs-, Ringerweiterungs- sowie Ringkontraktionsreaktionen. Für die Syn-

these von 1*H*-Pyrrolen aus acyclischen Vorstufen durch Ringschluß stehen u. a. zur Verfügung: Dicarbonylverbindungen,



ungesättigte Verbindungen wie Diene, Nitrile, Alkine und Enamine sowie Amino- und Halogencarbonylverbindungen. 2*H*- und 3*H*-Pyrrole werden durch Alkylierung von 1*H*-Pyrrolen, thermische Isomerisation, Photoisomerisation, Ringschluß geeignet substituierter Vorstufen und auf oxidativem Weg (pho-