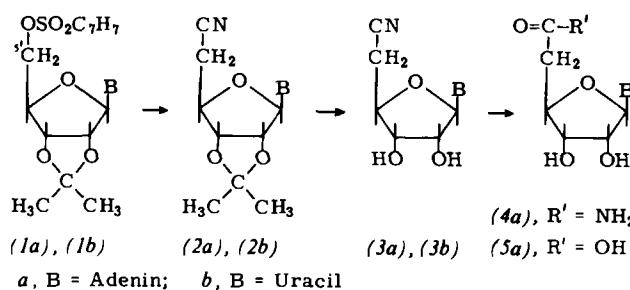


ist^[4, 5], gelingt eine C—C-Kettenverlängerung an dieser Stelle zu „Homonucleosiden“ nur in wenigen Fällen und in meist unbefriedigender Ausbeute^[1, 2, 6].

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 $F_p = 202\text{--}204^\circ\text{C}$ 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^[*]

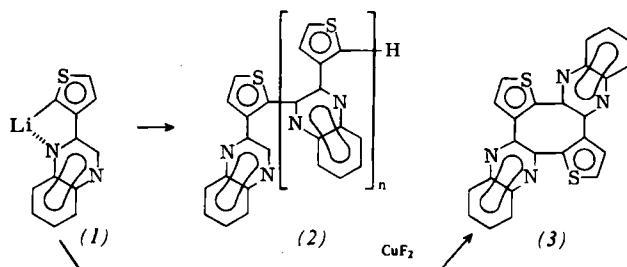
Als erste Vertreter einer neuen Substanzklasse wurden kürzlich zehn Heterocyclopolyaromataten^[11] in geringer Ausbeute (< 26 %) zugänglich^[12].

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].

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^[3] auf 34°C statt zu (3) zu den offenkettigen Oligomeren (2) ($n=1-5$: $F_p=170, 183, 196-198, 227, 242-244$ °C; Ausbeuten 10, 12, 13, 9, 5 %)^[4]. 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) ($F_p=372-374$ °C; Ausb. 9 %) trat erst ein, als die Lösung von (1) in THF bei –20°C mit wasserfreiem CuF_2 im Molverhältnis 1:2 versetzt wurde.



Anders als (1) cyclisierte das Benzo-Homologe (4) auch ohne Zusatz von CuF_2 . Zugabe von wasserfreiem CuF_2 oder NiF_2 im Molverhältnis 1:2 erhöhte die Ausbeute an (6) ($F_p=419-420$ °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

Erste Modell-Untersuchungen^[5] zeigten, daß CuF_2 und NiF_2 auch die Entstehung von 2-(2-Thienyl)pyridin aus 2-Lithiothiophen und 2-Fluorpyridin begünstigen: unter den Versuchsbedingungen [30 min –40°C, 4 h 0°C, 30 min 20°C in Ether/THF (ca. 1:1)] entstand das Thienylpyridin ohne Metallfluorid-Zusatz zu 8 %, bei Zusatz von NiF_2 oder 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 CuF_2 bei der Cyclisierung von (4) in THF [3, 4].

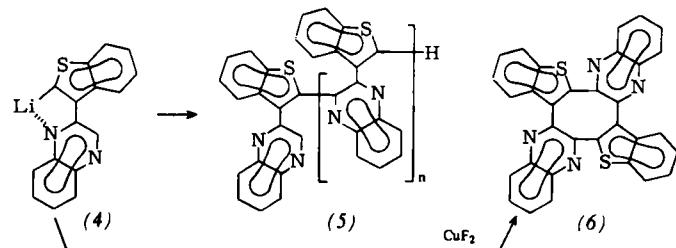
| Ver- such | (4): CuF_2 | Reak- tions- Temp. [°C] | Zeit [h] | Rückgewinnung oder Ausbeute [%] | | |
|--------------|------------------------|----------------------------------|-------------|---------------------------------|--------------|--------------|
| | | | | (5) $n=0$ | (5) $n=1$ | (5) $n=2$ |
| 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 / CuF_2 : 7789-19-7.

- [1] Der Begriff „Heterocyclopolyaromat“ schließt Verbindungen ein, die wie 4,6,4",6"-Tetraaza-*m*-hexaphenylen [2c] neben heterocyclischen Kernen auch carbocyclische Kerne als Ringglieder enthalten, und ist daher als Sammelbegriff günstiger als „Cyclopolyheteroaromat“.
[2] a) B. Greiving, A. Woltermann u. Th. Kauffmann, Angew. Chem. 86, 475 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 467 (1974); b) Th. Kauffmann, B. Greiving, J. König, A. Mitschke 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 Eliminierungs-Schritt der Substitutionsreaktionen nicht oder unvollständig abläuft, mußte zur Rearomatisierung nach der Hydrolyse mit 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.



Vergleich der Versuche 1, 2 und 4 in Tabelle 1 läßt erkennen, daß CuF_2 auch die Bildung des offenkettigen Dimers (5), $n=1$ ($F_p=231$ °C) und Trimers (5), $n=2$ ($F_p=348-349$ °C) zu fördern vermag.

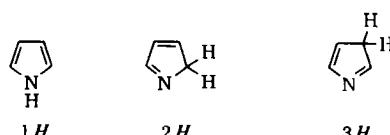
RUNDSCHEAUF

Reviews

Referate ausgewählter Fortschrittsberichte und Übersichtsartikel

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

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



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