

So wird die empfindliche 2,5-Cyclohexadien-1-carbonsäure glatt in den *tert*-Butylester (*1j*) und in den *S*-Ethylthioester (*1s*) umgewandelt, während mit der für ihre Veresterung empfohlenen Bortrifluorid-Etherat-Methode nur die Ester primärer und sekundärer Alkohole erhältlich sind^[6]. Auch die Darstellung von 3,5-Dinitrobenzoësäure-*tert*-butylester (*1n*) und Glycerin-tristearat (*1p*) gelingt im Unterschied zur nicht-katalysierten Reaktion, bei der *N*-Acylharnstoffe gebildet werden^[7]. 2,4,6-Trimethylbenzoësäure, die unter normalen Veresterungsbedingungen als inert gilt, reagiert mit Methanol/DCC/DMAP in 74% Ausbeute zum Methylester (*1e*).

Auch Thioester (*1*)^[8] lassen sich aus Carbonsäuren und Thiolen mit DCC unter DMAP-Katalyse bequem darstellen, wobei die Ausbeuten gegenüber der nichtkatalysierten Reaktion^[9] beträchtlich erhöht werden. Am Beispiel der 16-Hydroxyhexadecansäure wird gezeigt, daß die Umsetzung zum Thioester (*1r*) ohne Schutz der Hydroxygruppe möglich ist. Gegenüber einigen anderen Verfahren hat die DCC/DMAP-Methode den Vorteil, daß die freien Thiole verwendet werden können.

Die Darstellung von *tert*-Butylestern findet bei großer sterischer Hinderung der Carbonsäure ihre Grenze. So wurden bei Adamantancarbonsäure, 1-Phenylcyclohexan-1-carbonsäure und 2,4,6-Trimethylbenzoësäure statt der *tert*-Butylester die symmetrischen Anhydride isoliert. Auch die wenig reaktive 4-Methoxybenzoësäure ergibt nur das Anhydrid neben wenig *N*-Acylharnstoff, dessen Bildung nur hier festgestellt wurde. Bei der Veresterung von Z-Aminosäuren mit *tert*-Butylalkohol oder 2-Methyl-2-propanthiol wurde unter Standardbedingungen teilweise Racemisierung beobachtet, die jedoch durch kurze Reaktionszeit und niedrige Temperatur stark vermindert werden kann.

Arbeitsvorschrift

Zu 10 mmol Carbonsäure in 10 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ (bei Schwerlöslichkeit: DMF) werden unter Rühren 30–110 mg DMAP und 20–40 mmol Alkohol oder Thiol (im Falle schwer entfernbarer Alkohole oder Thiole 10 mmol ohne wesentliche Ausbeuteverminderung; bei Glycerin 3,4 mmol) gegeben. Bei 0°C setzt man 11 mmol DCC zu und röhrt 5 min bei 0°C und 3 h bei 20°C. Vom ausgefallenen Harnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und in CH₂Cl₂ aufgenommen. Nach eventuell erneuter Filtration wäscht man je zweimal mit 0,5 N HCl und gesättigter NaHCO₃-Lösung, trocknet über MgSO₄, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Ester oder kristallisiert ihn um. Kristalline Produkte können durch Filtration über eine kurze Kieselgelsäule (Eluent CH₂Cl₂ oder CHCl₃) rein erhalten werden.

Eingegangen am 24. April 1978 [Z 989]

- [1] 5. Mitteilung über 4-Dialkylaminopyridine als Acylierungskatalysatoren. – 4. Mitteilung: G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, Angew. Chem. und Angew. Chem. Int. Ed. Engl., im Druck. – Wir danken Prof. Vorbrüggen, Schering AG, Berlin, für 4-Dimethylaminopyridin.
- [2] Erstes Beispiel: F. Zetsche, A. Fredrich, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 72, 1735 (1939); H. G. Khorana, Can. J. Chem. 32, 227 (1954); A. Buzas, C. Egnell, P. Freon, C. R. Acad. Sci. 255, 945 (1962) und bei E. Vowinkel, Chem. Ber. 100, 16 (1967) zusammengestellte Literatur.
- [3] a) E. Schmidt, R. Schnegg, DBP 825684 (1951), Farbenfabriken Bayer; Chem. Abstr. 49, 3258c (1955); b) L. A. Shchukina, S. N. Kara-Murza, R. G. Vdovina, Zh. Obsch. Khim. 29, 340 (1959); N. K. Kochetkov, V. A. Derevitskaya, C. M. Likhosherskoy, Chem. Ind. (London) 1960, 1532; N. I. Sokolova, V. A. Bakanova, Z. A. Shabarov, M. A. Prokofev, Zh. Obsch. Khim. 33 (8), 2480 (1963).
- [4] D. F. Elliott, D. W. Russel, Biochem. J. 66, 49P (1957); M. Rothe, F. W. Kunitz, Justus Liebigs Ann. Chem. 609, 88 (1957); M. Bodanszky, V. Du Vigneaud, J. Am. Chem. Soc. 81, 2504, 5688 (1959).
- [5] W. Steglich, G. Höfle, Angew. Chem. 81, 1001 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 981 (1969); G. Höfle, W. Steglich, Synthesis 1972, 619. DCC/DMAP wurde bereits vereinzelt zur Aktivierung *N*-geschützter

Aminosäuren benutzt: M. J. Robins, R. A. Jones, M. MacCoss, Biochemistry 13, 553 (1974); S. S. Wang, J. Org. Chem. 40, 1227, 1235 (1975); Bildung von *N*-Acylaminosäure-methyl- und -benzylestern mit DCC/HOBt: U. Weber, Z. Naturforsch. B 31, 1157 (1976).

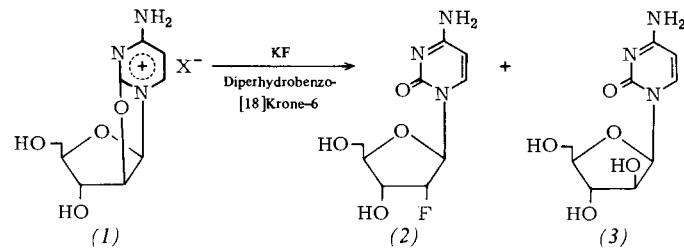
- [6] J. L. Marshall, K. C. Erickson, T. K. Folsom, Tetrahedron Lett. 1970, 4011.
- [7] M. Moreno, J. Pascual, An. R. Soc. Esp. Fis. Quim., Ser. B, 62, 923 (1966); F. Amat, R. M. Utrilla, A. Olano, ibid. 65, 829 (1969); vgl. aber L. Peyron, Bull. Soc. Chim. Fr. 1960, 613.
- [8] Vgl. Y. Yokoyama, T. Shioiri, S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 25, 2423 (1977); F. Souto-Bachiller, G. S. Bates, S. Masamune, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 719; K. Horiki, Synth. Commun. 7, 251 (1977) und zit. Lit.; H.-J. Gais, Angew. Chem. 89, 251 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 244 (1977); H.-J. Gais, Th. Lied, ibid. 90, 283 (1978) bzw. 17, 267 (1978).
- [9] J. R. Grunwell, D. L. Foerst, Synth. Commun. 6, 453 (1976).

Einfache Umwandlung von 2,2'-Anhydrocytidin in 2'-Desoxy-2'-fluorocytidin durch nucleophile Substitution mit Kaliumfluorid/Kronenether^[11]

Von Rudolf Mengel und Wilhelm Guschlbauer^[*]

Fluorderivate von Naturstoffen interessieren aus biochemischer und pharmakologischer Sicht^[2]. So zeigen Fluorzucker-Nucleoside cytostatische und virostatiche Aktivität^[3a]; Poly-2'-desoxy-2'-fluoruridylsäure hemmt selektiv virale Polymerasen^[3b]. 2'-Desoxy-2'-fluor-Pyrimidinnucleoside sind in 3'-endo-Konformation fixiert^[4a], und die entsprechenden Polynucleotide verhalten sich wie Polyribonucleotide^[4b].

Für pharmakologische Untersuchungen der Poly-2'-desoxy-2'-fluorocytidylsäure suchten wir nach einem einfachen und ergiebigen Syntheseweg zu 2'-Desoxy-2'-fluorocytidin (2). Bis her konnte (2) nur aus 2'-Desoxy-2'-fluoruridin über Schwefelung, Methylierung und Ammonolyse^[4a, 5] oder mit geringer Ausbeute auch durch Erhitzen des 2,2'-Anhydrocytidin-hydrofluorids (1) erhalten werden^[6]. Versuche, analog zur Synthese von 2'-Desoxy-2'-fluoruridin, (1) durch Erhitzen mit HF in Dioxan in (2) zu übersetzen, hatten keinen Erfolg^[6]. Wie wir nun fanden, gelingt die Umwandlung (1) → (2) durch Anion-Aktivierung von Fluorid mit Kronenether^[7] bei rigorossem Feuchtigkeitsausschluß. Neben der gesteigerten Nucleophilie des durch Kronenether aktivierten F⁻ macht sich auch die Basewirkung^[8] bemerkbar, und Spuren von Feuchtigkeit rufen Hydrolyse von (1) hervor, wobei 1-β-D-Arabinofuranosylcytosin (araCytidin) (3)^[6] gebildet wird. So führten die Umsetzungen von (1) in Acetonitril, Dimethylformamid, Dioxan oder Hexamethylphosphorsäuretriamid zunächst vorwiegend zu (3), erst nach Entfernen von Wasserspuren durch Azeotropdestillation mit Benzol aus dem Gemisch DMF/KF/Kronenether wurde die gewünschte Fluoridsubstitution erreicht.



[*] Priv.-Doz. Dr. R. Mengel
Fachbereich Chemie der Universität
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Dr. W. Guschlbauer
Service de Biochimie, Département de Biologie, Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay
B.P. No. 2, F-91190 Gif-sur-Yvette (Frankreich)

Arbeitsvorschrift

Eine Mischung aus 100 ml Dimethylformamid, 1 ml Diperydrobenzo-[18]Krone-6, 2.5 g (43.1 mmol) Kaliumfluorid (getrocknet über P_2O_5 , 100°C/0.01 Torr) und 100 ml Benzol wird bei einer Ölbadtemperatur von 135°C erhitzt und das Benzol langsam abdestilliert. Dann wird unter N_2 -Schutz 1 g (3.82 mmol) 2,2'-Anhydrocytidin-hydrochlorid^[9] zugegeben. Man erhitzt 4 h auf 120°C, engt am Rotationsverdampfer ein, absorbiert das zurückbleibende Öl an 5 g Kieselgel und bringt es so auf eine Kieselgelsäule (2.3×35 cm, $CHCl_3$). Zuerst wird mit 250 ml Chloroform, dann mit einer Mischung Chloroform/Methanol (3 : 2) eluiert: Die ersten 450 ml Eluat werden verworfen, die folgenden 350 ml enthalten 380 mg (2) (Ausbeute 40%). Dieses Produkt lässt sich aus Methanol oder Wasser umkristallisieren, $F_p = 163\text{--}167^\circ C$. Seine spektroskopischen Daten (UV, NMR) stimmen mit denen einer authentischen Probe^[4a] überein.

Eingegangen am 25. April 1978 [Z 990]

CAS-Registry-Nummern:

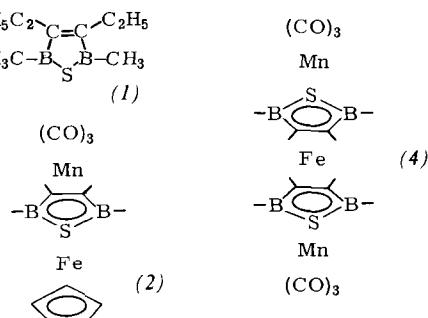
(1) X-Cl: 10212-25-6 / (2): 10212-20-1 / (3): 147-94-4.

- [1] Nucleosidtransformationen, 7. Mitteilung. Diese Arbeit wurde in Saclay durchgeführt und von EURATOM durch ein Forschungsstipendium für R. M. unterstützt. – 6. Mitteilung: R. Mengel, U. Krahmer, Carbohydr. Res., im Druck.
- [2] M. Schlosser, Tetrahedron 34, 17 (1978).
- [3] a) G. Kowollik, K. Gaertner, P. Langen, J. Carbohydr. Nucleos. Nucleot. 2, 191 (1975); J. C. Reepmeyer, K. L. Kirk, L. A. Cohen, Tetrahedron Lett. 1975, 4107; J. H. Burchenal, V. E. Curie, M. D. Dowling, J. J. Fox, J. H. Krakoff, Ann. N. Y. Acad. Sci. 255, 202 (1975); M. P. Kotick, J. O. Polazzi, US-Pat. 3870700 (1975); b) J. C. Grosch, R. J. Erickson, Antimicrob. Agents Chemother. 8, 544 (1975).
- [4] a) M. Blandin, S. Tran-Dinh, J. C. Catlin, W. Guschlbauer, Biochim. Biophys. Acta 361, 249 (1974); D. Suck, W. Saenger, P. Main, G. Germain, J. P. Declercq, ibid. 361, 257; b) W. Guschlbauer, M. Blandin, J. L. Drocourt, M. N. Thang, Nucleic Acids Res. 4, 1933 (1977); B. Janik, M. P. Kotick, J. H. Kreiser, L. F. Reverman, R. G. Sommer, D. P. Wilson, Biochem. Biophys. Res. Commun. 46, 1153 (1972).
- [5] I. L. Doerr, J. J. Fox, J. Org. Chem. 32, 1462 (1967).
- [6] D. H. Shannahoff, R. A. Sanchez, J. Org. Chem. 38, 593 (1973).
- [7] F. Vögtle, E. Weber, Kontakte E. Merck (Darmstadt) 2, 16 (1977).
- [8] C. L. Liotta, H. P. Harris, J. Am. Chem. Soc. 96, 2250 (1974).
- [9] A. F. Russel, M. Prystasz, E. K. Hamamura, J. P. Verheyden, J. G. Moffatt, J. Org. Chem. 39, 2182 (1974).

Synthese und Struktur des Tetradecker-Komplexes Bis-(tricarbonylmangan- μ , η -thiadiborolen)eisen^[1]

Von Walter Siebert, Christian Böhle, Carl Krüger und Yi-Hung Tsay^[*]

Die Möglichkeit eines Aufbaus von Oligodecker- und Polydecker-Komplexen (Quadrupeldecker^[2a], „multiple-decked

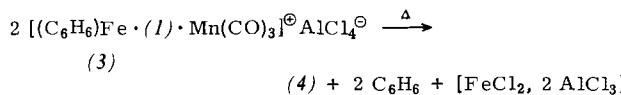


[*] Prof. Dr. W. Siebert, Dipl.-Chem. C. Böhle
Fachbereich Chemie der Universität
Lahnberge, D-3550 Marburg 1
Dr. C. Krüger, Dr. Y.-H. Tsay
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Lembkestraße 5, D-4330 Mülheim-Ruhr 1

stacked compounds^[1,2b]) wurde schon in Betracht gezogen. Wir haben unsere Untersuchungen über Lewis-acide Liganden in Sandwich- und Tripeldecker-^[3] auf Tetradecker-Komplexe ausgedehnt und berichten nun über den ersten Dreikernkomplex (4) mit zwei brückenbildenden Thiadiborolen- und sechs terminalen Kohlenmonoxid-Liganden.

Durch simultane Umsetzung des Thiadiborolen-Derivats (1)^[4a] mit $Mn_2(CO)_{10}$ und $[(C_5H_5)Fe(CO)_2]_2$ entsteht der grüne, luftbeständige Tripeldecker-Komplex (2), $F_p = 194^\circ C$ [1H -NMR: $\delta = 3.85$ (S, 5), 3.0–2.1 (M, 4), 1.53 (S, 6), 1.36 (T, 6) in CS_2 rel. TMS int.; ^{11}B -NMR: $\delta = 18.0$ in CS_2 rel. $Et_2O \cdot BF_3$ ext.; IR: $\nu(CO) = 2031$ (s), 1946 (s), 1935 (s) cm^{-1} in C_2Cl_4 ; MS: M^+ (14), $\{M - 3CO\}^+$ (100), $\{(C_5H_5)FeL\}^+$ (9), ...]. Ein erstes Beispiel dieses Tripeldecker-Typs mit verschiedenen terminalen Liganden, $[(C_5H_5)Co(C_2B_3)Fe(CO)_3]$, wurde kürzlich beschrieben^[5].

Wie in Ferrocen lässt sich in (2) der C_5H_5 -Ligand mit $C_6H_6/AlCl_3$ austauschen; dabei entsteht das hydrolyseempfindliche, rot-violette Tripeldecker-Salz (3), dessen Thermolyse bei $140^\circ C/0.1$ Torr in geringer Ausbeute den orange-roten Tetradecker-Komplex (4), F_p : ab $155^\circ C$ Dunkelfärbung, $210^\circ C$ Zers., ergibt:



Im IR-Spektrum von (4) treten drei starke Banden bei 2033 , 1955 und 1944 cm^{-1} (in C_2Cl_4) auf, die im Vergleich zu den CO-Valenzschwingungen des Tripeldeckers $[(CO)_3Mn \cdot (1) \cdot Mn(CO)_3]$ (2021, 1966, 1956 cm^{-1} , in C_2Cl_4)^[4b] deutlich verschoben sind. Das FD-Massenspektrum zeigt ein durch vier Boratome hervorgerufenes Isotopenmuster für das Molekülion $[(CO)_3MnL]_2Fe^+ [L = (1)]$ ($I_{rel} = 100$ bezogen auf $^{11}B_4$). Bei 70 eV beobachtet man neben M^+ (12)

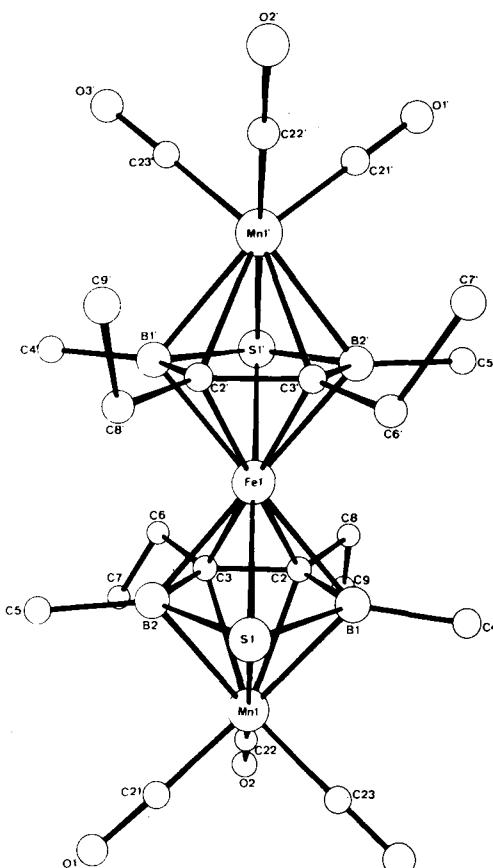


Abb. 1. Molekülstruktur des Komplexes (4) im Kristall.