

chelates ermöglicht (Metalltemplate-Effekt^[2]). Die Darstellung des metallfreien Makroheterocyclus (4) aus (5) gelingt aber oft nur mit geringer Ausbeute.

Bei unseren Versuchen zur Darstellung von Metallchelaten der 6,13-Dialkyl-1,8-dihydro-1,4,8,11-tetraaza[14]annulen-2,3,9,10-tetracarbonitrile auf dem Wege (1) → (3) → (5) ergab sich, daß die metallfreien Makroheterocyclus (4) direkt entstehen, wenn das Metallion M^{n+} den Ionenradius^[3] von 70 pm deutlich unter- oder überschreitet. So erhielten wir mit Ni^{2+} ($r = 69$ pm), Co^{2+} , Cu^{2+} (beide $r = 72$ pm), Fe^{2+} und Zn^{2+} (beide $r = 74$ pm) die Komplexe vom Typ (5). Andererseits ergaben bereits Mg^{2+} mit $r = 66$ pm und Mn^{2+} mit $r = 80$ pm den metallfreien Makroheterocyclus (4). Angesichts der zu erwartenden Selektivität der Liganden (4) erscheint dieser Befund zunächst trivial. Präparativ von Bedeutung ist indessen, daß die Ausbeuten an (4) auf dem Wege (1) → (3) → (4) im Eintopf-Verfahren in Gegenwart mancher Metallionen erheblich höher liegen als bei der gleichen Reaktion ohne Metallionen (siehe Tabelle 1). Entscheidend für die effektive Synthese von (4) ist u. a. die geringe Selektivität dieses Liganden für das – zu kleine oder zu große – Metallion. Diese Variante der Metalltemplate-Synthese wurde unseres Wissens bisher noch nicht angewendet.

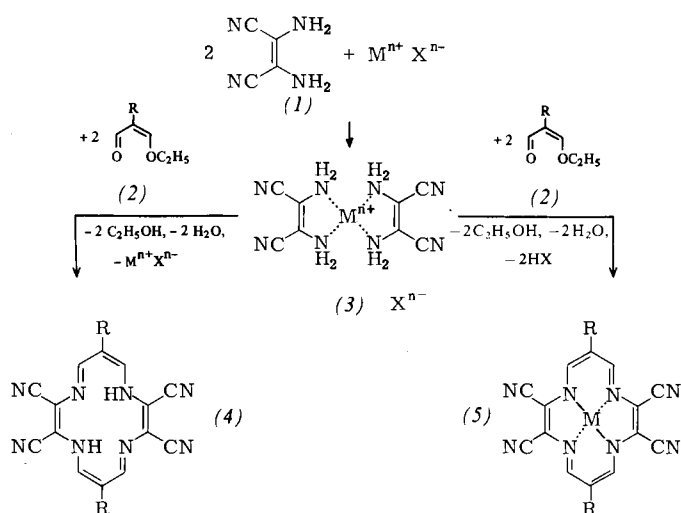


Tabelle 1. Template-Effekt von Metallionen auf die Ausbeute an (4). Reaktionen in Ethanol.

MX	$r (M^{n+})$ [pm]	R	t [h]	(4), Ausb. [%]
$Cr_2(SO_4)_3 \cdot 18H_2O$	63	CH_3	11	(4a) 48
		C_2H_5	11	(4b) 59
		$n-C_3H_7$	11	(4c) 60
		$i-C_3H_7$	11	(4d) 56
		$n-C_4H_9$	11	(4e) 61
		$n-C_5H_{11}$	11	(4f) 59
		$n-C_6H_{13}$	11	(4g) 53
$Mg(ClO_4)_2$ [a]	66	$n-C_4H_9$	29	(4e) 55
$MnCl_2 \cdot 4H_2O$ [a, b]	80	$n-C_4H_9$	30	(4e) 55
—	—	$n-C_4H_9$	11	(4e) 14

[a] (4e) fällt analysenrein an. [b] Reaktion in Methanol.

Arbeitsvorschrift

Synthese von (4e): 4.32 g (40 mmol) (1) und 7.16 g (10 mmol) $Cr_2(SO_4)_3 \cdot 18H_2O$ werden in 50 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und $\frac{1}{2}$ h unter Argon erhitzt. Nach kurzem Abkühlen werden 6.24 g (40 mmol) (2e) in 10 ml wasserfreiem Ethanol zugesetzt, und man erwärmt weitere 11 h unter Rückfluß und Argon. Nach dem Erkalten wird das Rohprodukt

abgesaugt, gut mit Methanol nachgewaschen und getrocknet. Zur weiteren Reinigung wird 16 h mit Toluol extrahiert, worin (4e) sich in der Hitze mit intensiv grüner Farbe löst. Nach dem Abkühlen erhält man 4.9 g (61 %) dünn-schicht-chromatographisch einheitliches (4e).

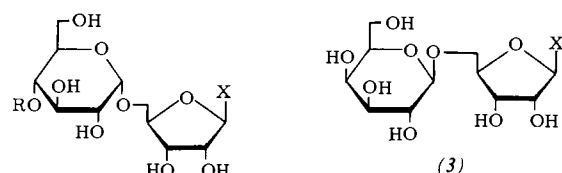
Eingegangen am 19. Juli 1978 [Z 62]

- [1] I. Kohlmeier, E. Lorch, G. Bauer, E. Breitmaier, Chem. Ber. 111, im Druck.
- [2] H. Hiller, P. Dimroth, H. Pfitzner, Justus Liebigs Ann. Chem. 717, 137 (1968); P. Chave, C. L. Honeybourne, Chem. Commun. 1969, 279; C. L. Honeybourne, Chem. Ind. (London) 1975, 350; R. Müller, D. Wöhrle, Makromol. Chem. 176, 2775 (1975); 177, 2241 (1976); E. Lorch, E. Breitmaier, Chem.-Ztg. 99, 87 (1975); D. St. C. Black, P. W. Kortt, Aust. J. Chem. 25, 281 (1972); D. St. C. Black, A. J. Hartshorn, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 706; E. G. Jäger, Z. Anorg. Allg. Chem. 364, 177 (1969); F. A. L'Eplattenier, A. Pugin, Helv. Chim. Acta 58, 917 (1975).
- [3] Handbook of Chemistry and Physics. 52. Aufl. The Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio 1972, S. F-171.

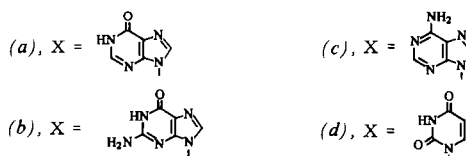
Synthese von 5'-O-Glycosyl-ribo-nucleosiden^[**]

Von Frieder W. Lichtenthaler, Yuzuru Sanemitsu und Toshihiro Nohara^[*]

Bakterien wie *Brevibacterium ammoniagenes*^[1] und *Bacillus sp. No. 102*^[2] bilden 5'-O-hexosylierte Nucleoside des Typs (1)–(3), eine neuartige Gruppe bakterieller Metabolite, die in der Nucleobase (Hypoxanthin und Guanin), im Hexose-Teil [Glucose (1a), (1b), Maltose (2a), (2b) und Galactose (3a)] sowie in der Konfiguration der Intersaccharid-Bindung (α - oder β -Verknüpfung) variieren können. Auch Verbindungen mit Adenin und Uracil als Aglycon sind erhalten worden, so (1c)^[3], (3c)^[4] und (3d)^[5], allerdings durch Einwirkung bakterieller Enzympräparate auf Maltose bzw. o-Nitrophenyl- α -D-galactosid und das entsprechende ribo-Nucleosid.



(1), R = H
(2), R = α -D-Glucosyl



Die bisher unbekannte biologische Rolle dieser Glycosyl-Nucleoside veranlaßte uns, ihre chemische Synthese zu versuchen^[6], die wir nunmehr für das β -D-Galactosyl-uridin (3d) und die 5'-O- α -D-Glucoside des Inosins (1a), Adenosins (1c) und Uridins (1d) abgeschlossen haben, und zwar durch Glycosylierung der entsprechenden 2',3'-O-Isopropyliden-nucleoside.

[*] Prof. Dr. F. W. Lichtenthaler, Dr. Y. Sanemitsu, Dr. T. Nohara
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Hochschule
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

[**] Nucleoside, 35. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 34. Mitteilung: [7].

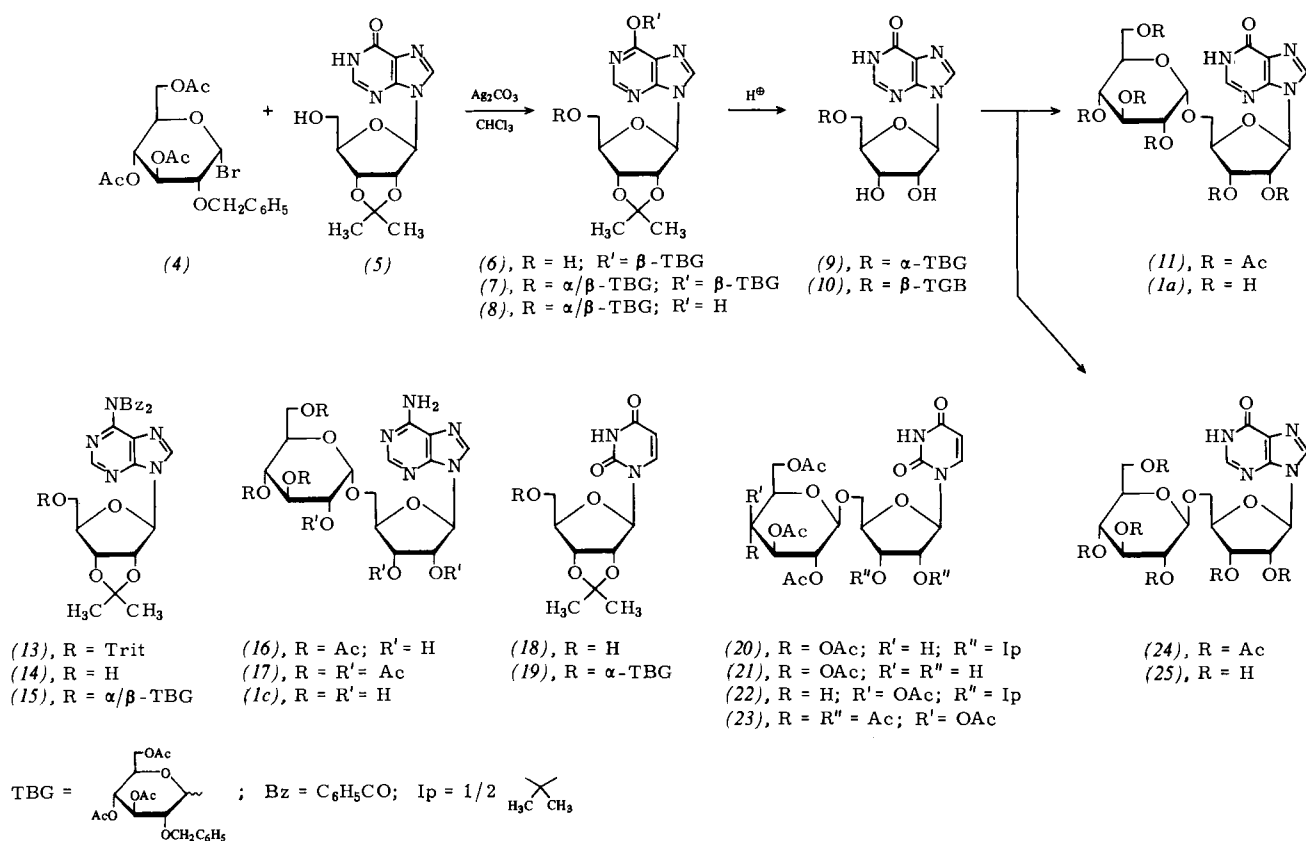
Dieser synthetische Zugang wird jedoch ernsthaft beeinträchtigt durch die bei Glycosylierung von Purin-nucleosiden mit Katalysatoren des Königs-Knorr-Typs leicht eintretende Spaltung der *N*-glycosidischen Bindung^[7,8], insbesondere aber durch die nucleophilen Zentren ähnlicher Reaktivität, was Glycosylierung an einer Zucker-Hydroxylgruppe, an mehreren Stickstoff-Funktionen des Heterocyclus sowie am Sauerstoff der Nucleobasen, die eine Carbamid-Gruppierung enthalten, zur Folge haben kann^[9]. Diese Schwierigkeiten wurden schließlich durch Verwendung geeigneter, im Heterocyclus geschützter 2',3'-*O*-Isopropyliden-nucleoside überwunden, so des *O*⁶-glucosylierten Inosins (6) und des *N*⁶,*N*⁶-Bis(benzoyl)-adenosins (14), die mit 2-*O*-Benzylacetobromglucose (4)/Silbercarbonat in Chloroform bei 60°C selektiv an der 5'-*O*-Funktion glycosyliert werden können.

So liefert die Umsetzung von Isopropyliden-inosin (5) mit der Halogenose (4) und Silbercarbonat in Chloroform bei Raumtemperatur ausschließlich das Imidoxyglucosid (6), das mit überschüssigem (4) bei erhöhter Temperatur (3 d, 60°C) in das Bis(glucosid) (7) übergeführt wird. In (7) läßt sich die Imidat-Bindung leicht mit 80% wäßriger Essigsäure (3 h, 25°C) unter Bildung von (8) als 3:1-Gemisch von α - und β -Anomer spalten. Bei Durchführung der dreistufigen Reaktionsfolge (5) \rightarrow (6) \rightarrow (7) \rightarrow (8) ohne Isolierung der Zwischenprodukte beträgt die Ausbeute an (8) 39%. Die Trennung der Anomere an Silicagel – zweckmäßigerweise nach Entacetonierung^[10a] – liefert die isomeren Triacetate (9) und (10). Zur Darstellung der freien Glucosyl-inosine werden (9) und (10) durch Hydrogenolyse^[10b] und Acetylierung in ihre gut kristallisierenden Hexaacetate (11) bzw. (24) umgewandelt. Durch Entacetylierung^[10c] wird aus (24) 5'-*O*-(β -D-Glucosyl)-inosin (25) erhalten, das mit β -Glucosidase glatt hydrolysiert wird, jedoch stabil ist gegen Einwirkung von α -Glucosidase^[10d]. Analog läßt sich (11) in 5'-*O*-(α -D-Glucosyl)-inosin (1a) überführen, das mit dem aus *Bacillus* sp. No. 102 isolierten Produkt^[11] hinsichtlich IR-Spektrum, Rotation und DC-Ver-

halten sowie der Stabilität gegen β -Glucosidase^[10d] und der Hydrolyse durch α -Glucosidase identisch ist.

Zur Synthese von Adenosin-glycosiden wurde das *N*⁶,*N*⁶-Bis(benzoyl)-Derivat (14) [zugänglich durch Benzoylierung von 2',3'-*O*-Isopropyliden-5'-*O*-trityl-adenosin^[12] zu (13) und dessen Enttritylierung mit 1% Trifluoressigsäure in Dichlormethan] der Silbercarbonat-induzierten Glycosylierung mit (4) (3 d, 60°C in CHCl₃) unterworfen. Die Trennung des resultierenden Anomeren-Gemischs (15) (α : β \approx 5:1) an Silicagel – zweckmäßigerweise auf der Stufe der durch Entacetonierung und Hydrogenolyse^[10a,b] gebildeten Triacetate – lieferte das reine α -Anomer (16) in 58% Ausbeute [bezogen auf (15)]. Acetylierung ergab das Hexaacetat (17), Abspaltung der Acetyl-Gruppen^[10c] das amorphe 5'-*O*-(α -D-Glucosyl)-adenosin (1c), das sich durch UV-, ¹H-NMR- und MS-Daten gut charakterisieren ließ. Auf der Grundlage der spärlichen Daten für das bei der Einwirkung eines *A. niger*-Enzympräparats auf Maltose und Adenosin gebildete^[31] (1c) – *R_F*-Werte relativ zu Adenosin, Hydrolyse durch α -Glucosidase und Stabilität gegenüber β -Glucosidase – sind synthetisches und natürliches Produkt identisch.

Der synthetische Zugang zu 5'-*O*-Glycosyl-uridinen erwies sich insofern als einfacher, als Pyrimidin-nucleoside nicht die Zuckeraustausch-Reaktion eingehen^[7,8] und somit Königs-Knorr-Katalysatoren zur *O*-Glycosylierung im Riboseteil verwendet werden können. So liefert die Quecksilber(II)-cyanid-induzierte Reaktion von 2',3'-*O*-Isopropyliden-uridin (18) mit Acetobromglucose in Nitromethan (3 h, 55°C) glatt das β -Glucosid (20), wobei im Reaktionsgemisch nur Spuren des *N*³,*O*^{5'}-Bis(glucosids) nachweisbar sind (DC). Entacetonierung^[10a] führt zum kristallinen Tetraacetat (21), dessen Entacetylierung zum kristallinen 5'-*O*-(β -D-Glucosyl)-uridin β -(1d). Bei Verwendung von 2-*O*-Benzyl-acetobromglucose (4) zur Glycosylierung von (18) unter diesen Bedingungen wird ein Gemisch von (19) und seinem β -Anomer (\approx 2:1) erhalten, das an Silicagel leicht trennbar ist. Stufenweise Abspaltung der



Schutzgruppen^[10] in (19) liefert das 5'-O-(α -D-Glucosyl)-uridin (1d), das im Gegensatz zum β -Anomer β -(1d) einen positiven Drehwert aufweist (siehe Tabelle 1). Somit kann die Konfiguration der Intersaccharid-Bindung in 5'-O-Hexosyl-nucleosiden bereits aus dem Vorzeichen der optischen Rotation entnommen werden.

Tabelle 1. Physikalische Daten und Ausbeuten von Glycosyl-nucleosiden [a].

Pro- dukt	Ausb. [%] (Edukt)	Fp [°C]	$[\alpha]_D^{25}$ [°] (c, Lösungsm.)
(6)	74 (5)	Sirup	-46.8 (1, CHCl ₃)
(9)	51 (8) [b]	Sirup	+ 6.5 (0.5, CHCl ₃)
(10)	13 (8) [b]	177-178	+ 17.0 (0.5, CHCl ₃)
(11)	65 (9)	212-213	+ 56.9 (0.3, CHCl ₃)
(24)	77 (10)	119-120	- 37.1 (0.3, CHCl ₃)
(25)	76 (24)	159-164	- 31.2 (0.5, H ₂ O)
(1a)	56 (11)	amorph [c]	+ 36.2 (0.5, H ₂ O)
(13)	88 [d]	151-152	- 24.3 (1, CHCl ₃)
(14)	84 (13)	Sirup	- 44.7 (0.7, CHCl ₃)
(17)	37 (14) [e]	Sirup	+ 51.4 (0.7, CHCl ₃)
(1c)	55 (17)	amorph	+ 33.2 (0.5, H ₂ O)
(20)	73 (18)	Sirup	- 18.4 (1, CHCl ₃)
(21)	74 (20)	199-201	- 31.4 (0.7, CH ₃ OH)
β -(1d)	54 (21)	217-218	- 29.7 (1, DMF)
(19)	61 (18)	Sirup	+ 24.6 (1, CHCl ₃)
(1d)	54 (19)	208-210	+ 38.9 (0.6, DMF)
(22)	78 (18)	Sirup	- 6.3 (1, CHCl ₃)
(23)	74 (3d)	165-166 (Zers.)	- 17.2 (1, CHCl ₃)
(3d)	55 (22)	223-226	- 11.3 (1, DMF)

[a] Verbrennungsanalytische Daten, Molekulargewichte (FD-MS-Spektren) sowie UV-, ¹H- und ¹³C-NMR-Daten stehen im Einklang mit den zugeordneten Strukturen und Konfigurationen. [b] Gesamtausbeuten, bezogen auf (5); 19% für (9) und 5% für (10). [c] Erweichungspunkt: 145-155°C. [d] Edukt: 2',3'-O-Isopropyliden-5'-O-trityl-adenosin [12]. [e] Gesamtausbeute über die Stufen (14) → (15) → (16) → (17).

In ähnlicher Weise läßt sich durch Hg(CN)₂-katalysierte Glycosylierung von (18) mit Acetobromgalactose und anschließende Entblockierung von (22) das 5'-O-(β -D-Galactosyl)-uridin (3d) darstellen (Gesamtausbeute 43%). Das hieraus durch Acetylierung erhältliche Hexa-O-acetyl-Derivat (23) entsprach hinsichtlich Kristallform (Rhomben), Fp und NMR-Daten [¹-H bei δ =6.31 als 6 Hz-d, ¹'-H bei δ =4.58 als 7 Hz-d (in CDCl₃)] einer Verbindung, die durch Einwirkung von β -Galactosidase auf o-Nitrophenyl- α -D-galactosid und Uridin und nachfolgende Acetylierung erhalten wurde^[5].

Somit ist das Problem einer gezielten chemischen Synthese 5'-O-glycosylierter Purin- und Pyrimidin-nucleoside gelöst und die Darstellung spezifisch markierter Verbindungen möglich, mit denen ihre biologische Funktion geklärt werden kann. Erste Anhaltspunkte liefert die starke, zu Glucose-1-phosphat und Maltodextrin kompetitive Hemmung der Maltodextrin-Phosphorylase durch Inosin- β -glucosid (25) [K_i =2·10⁻⁴ mol/l bei 30°C für die Polysaccharidbiosynthese bzw. 3.8·10⁻⁴ mol/l für den Maltodextrinabbau], wogegen das α -Anomer (1a), ebenso wie Inosin, keine nennenswerten Effektoreinflüsse zeigt^[13]. (25) ist demnach ein spezifischer „active site“-Inhibitor, was auf eine Funktion als Regulator der Aktivität von Phosphorylasen oder anderen Enzymen des Reservekohlenhydratstoffwechsels hinweist.

Eingegangen am 15. Juni 1978,
ergänzt am 15. September 1978 [Z 47]

- [1] T. Munakata, Jap. Kokai 72-23599 (1971), Kyowa Hakko Co.; Chem. Abstr. 78, 27900r (1973); T. Hayashi, K. Shirahata, I. Matsubara, Abstract 4L44 of Papers, Jap. Chem. Soc. Meeting, Tokyo, April 1973.
[2] I. Nogami, Y. Arai, M. Yoneda, Jap. Kokai 74-117689 (1973), Takeda Chem. Ind.; Chem. Abstr. 82, 153800d (1975); Abstract 1J-14 of Papers, Pharm. Chem. Soc. Meeting, Tokyo, März 1973.

- [3] Y. Suzuki, K. Uchida, Vitamins 44, 196 (1971).
[4] Y. Suzuki, K. Uchida, S. Fujimori, Vitamins 48, 605 (1974).
[5] Y. Suzuki, K. Uchida, Nippon Nogei Kagaku Kaishi (J. Agric. Chem. Soc. Jap.) 50, 237 (1976).
[6] Erste Untersuchungen siehe F. W. Lichtenthaler, B. Kraska, Y. Sanemitsu, K. Kitahara, Nucleic Acids Res., Spec. Publ. 1, s 21 (1975).
[7] W. Rieß, F. W. Lichtenthaler, Nucleic Acids Res., Spec. Publ. 4, s 191 (1978).
[8] F. W. Lichtenthaler, K. Kitahara, Angew. Chem. 87, 839 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 815 (1975).
[9] F. W. Lichtenthaler, K. Kitahara, W. Rieß, Nucleic Acids Res., Spec. Publ. 4, s 115 (1978).
[10] Bedingungen zur Abspaltung der Schutzgruppen: a) Entacetonierung: Trifluoressigsäure/Wasser (5:1); 10-15 min bei 20°C; wegen zunehmender Hydrolyse der Intersaccharid-Bindung bei längerer Reaktionszeit muß der Verlauf chromatographisch (DC in CHCl₃/CH₃OH 30:1) verfolgt werden; b) Ent-O-benzilylierung: Hydrogenolyse mit 10proz. Pd/C in Methanol/Eisessig (5:2); c) Ent-O-acetylierung: NH₃/Methanol oder Natriummethanolat/Methanol; d) zur enzymatischen Hydrolyse wurden α - bzw. β -Glucosidase (Boehringer, Mannheim) unter Standardbedingungen verwendet.
[11] Dr. Ikuo Nogami, Takeda Chem. Ind., Osaka, danken wir für eine aus Bacillus sp. No. 102 isolierte Probe.
[12] J. Altman, D. Ben-Isai, J. Heterocycl. Chem. 5, 679 (1968).
[13] Die Inhibitor-Untersuchungen wurden von Prof. Dr. D. Palm, Physiologisch-chemisches Institut der Universität Würzburg, durchgeführt, dem wir für die Vorabüberlassung dieser Ergebnisse danken.

Funktionelle D- und L-Ribose-Derivate über eine Racematspaltung mit Rückführung^[**]

Von Richard R. Schmidt und Albrecht Lieberknecht^[*]

Ausgehend von Furan und dem bequem zugänglichen Vinylencarbonat^[1] haben wir eine chirale ökonomische Synthese^[2] für die funktionellen D- und L-Riburonsäure-Derivate (6a) und (6b) entwickelt^[3]. Diese Verbindungen sind wertvolle Zwischenstufen für die Synthese biologisch wichtiger Nucleoside und Nucleosiduronsäuren^[4] und Zucker-Aminosäure-Konjugate^[5].

In fünf einfachen Reaktionsschritten erhält man aus dem meso-Diels-Alder-Addukt (1)^[1] (Diastereomergemisch) ohne Reinigung der Zwischenverbindungen das cyclische meso-Anhydrid (5) (Reinigung durch Destillation) in 40% Gesamtausbeute (Tabelle 1). (1) wird mit Osmiumtetroxid spezifisch in das exo,exo-Dihydroxy-Derivat umgewandelt, das man anschließend an den Hydroxygruppen isopropylideniert; durch Abspaltung der Carbonatschutzgruppe mit Bariumhydroxid und folgende Oxidation mit Kaliumpermanganat entsteht aus dem Diastereomergemisch das sterisch einheitliche meso-1,5-Anhydro-allarsäure-Derivat (2), das die wichtigsten konfigurativen Elemente der D- und L-Ribose enthält^[6]; Umsetzung mit Acetanhydrid liefert das meso-Anhydrid (5), welches im weiteren Syntheseverlauf eine Schlüsselfunktion einnimmt.

Mit Trimethylsilylazid erhält man aus (5) quantitativ ein Racemat der Ribofuranosylisocyanate (6a) und (6b). Durch diese Reaktion wird die meso-Struktur von (5) aufgehoben und irreversibel ein Enantiomergemisch erzeugt, welches

[*] Prof. Dr. R. R. Schmidt
Fachbereich Chemie der Universität
Postfach 7733, D-7750 Konstanz
Dipl.-Chem. A. Lieberknecht
Institut für Organische Chemie der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[**] De-novo-Synthese von Zuckern, 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. - 1. Mitteilung: R. R. Schmidt, R. Angerbauer, Angew. Chem. 89, 822 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 783 (1977).