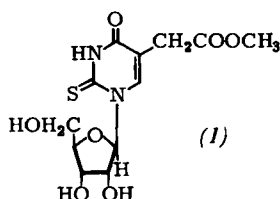


Synthese des Hallschen 2-Thiouridin-5-essigsäuremethylesters aus Hefe-tRNA^[1]

Von H. Vorbrüggen und P. Strehlke^[*]

Nach unserer neuen Darstellungsmethode^[1] für 2-Thionucleoside synthetisierten wir den von Hall et al.^[2] kürzlich aus Hefe-tRNA isolierten 2-Thiouridin-5-essigsäuremethylester (1).

Aus α -Formylbernsteinsäurediäthylester, Thioharnstoff und Kaliumcarbonat erhielten wir in Wasser den 2-Thiouracil-5-essigsäureäthylester (Fp = 185–187 °C), der mit Hexamethyldisilazan in ausgezeichneter Ausbeute das O,S-Bis(trimethylsilyl)derivat lieferte. Mit 1-Chlor-tribenzoyl-D-ribofuranose und Silberperchlorat in Benzol (15 min, 24 °C) bildete sich in 78-proz. Ausbeute der kristalline 2',3',5'-Tribenzoyl-2-thiouridin-5-essigsäureäthylester, Fp = 118–120 °C, $[\alpha]_D^{25} = -83^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃). Die Verseifung unter gleichzeitiger Umesterung mit 0.02 N Natriummethanolat in wasserfreiem Methanol (16 Std., 24 °C) lieferte in 74-proz. Ausbeute den Hallschen 2-Thiouridin-5-essigsäuremethylester (1), Fp = 195–196 °C (aus CH₃OH–H₂O, 4 : 1), $[\alpha]_D^{25} = +19.8^\circ$ (c = 0.5 in H₂O), $\delta_{H-1'} = 6.67$ ppm (J = 2.5 Hz bei 90 °C in D₂O), der sich nach Fp, UV- und Massenspektrum sowie im Dünnschichtchromatogramm als identisch mit dem Naturprodukt erwies^[3,4].



Eingegangen am 18. September 1968,
ergänzt am 27. August 1969 [89b]

[*] Dr. H. Vorbrüggen und Dr. P. Strehlke
Hauptlaboratorium der Schering AG
1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

[1] Nucleosidsynthesen, 2. Mitteilung. – 1. Mitteilung: H. Vorbrüggen, P. Strehlke u. G. Schulz, Angew. Chem. 81, 997 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, Nr. 12 (1969).

[2] L. Baczyński, K. Biemann u. R. H. Hall, Science (Washington) 159, 1481 (1968).

[3] Wir danken Herrn Prof. Hall für den dünnschichtchromatographischen Vergleich mit dem Naturprodukt. Eine andere Synthese von (1) s. R. H. Hall, Canad. J. Biochem., im Druck.

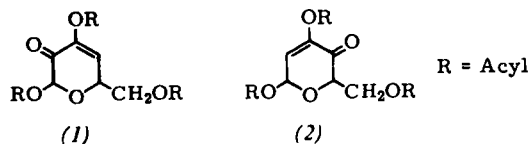
[4] Der 2',3',5'-Tribenzoyl-2-thiouridin-5-essigsäureäthylester, Fp = 118–120 °C, kann auch nach Ueda [5] aus 2-Methylthio-4-trimethylsilyloxypyrimidin-5-essigsäureäthylester und 1-Chlor-tribenzoyl-D-ribofuranose in Gegenwart von Molekularsieben in Acetonitril und anschließende Behandlung des Reaktionsproduktes mit H₂S in Pyridin in einer Gesamtausbeute von 30 % erhalten werden.

[5] T. Ueda u. H. Nishino, J. Amer. chem. Soc. 90, 1678 (1968).

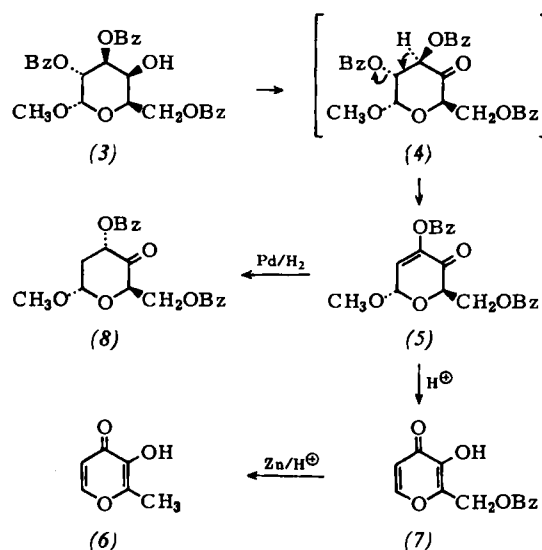
Zwischenprodukte der Bildung von γ -Pyronen aus Hexose-Derivaten – eine einfache Synthese von Kojisäure und Hydroxymaltol

Von F. W. Lichtenthaler und P. Heidel^[*]

Zucker-enone des Typs (1) und (2) sind als hypothetische Zwischenstufen der Bildung von Kojisäure aus partiell acylierten Aldos-2-ulosen^[1] bzw. von Hydroxymaltol aus dem 3-C-Formyl-lyxose-Teil des Antibiotikums Hydroxystreptomycin^[2] formuliert worden. Wir konnten derartige Enone in einfacher Weise durch Dimethylsulfoxid-Acetanhydrid-Oxidation partiell acylierter Aldopyranoside darstellen; die leichte Überführung in γ -Pyrone stützt die früheren mechanistischen Überlegungen^[1,2] und ermöglicht die bislang einfachste chemische Synthese von Kojisäure und Hydroxymaltol.



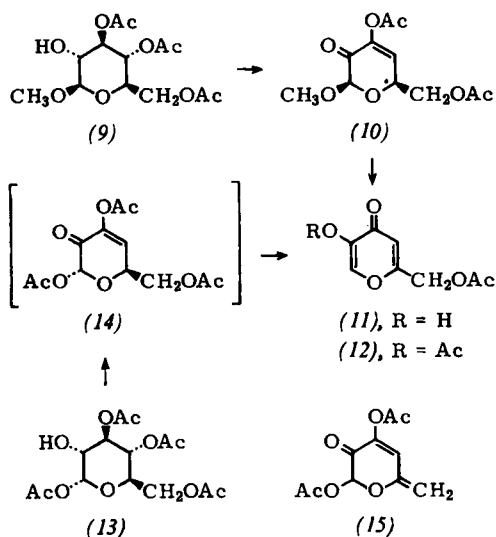
Bei der Oxidation von Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl- α -D-galaktopyranosid (3)^[3] mit Dimethylsulfoxid-Acetanhydrid ist bereits nach 2 Std. neben (3) (ca. 70 %) und dem Keton (4) ein weiteres Produkt^[4] nachweisbar^[6], dessen Menge mit fortschreitender Reaktion zunimmt und das nach 24 Std. das einzige Reaktionsprodukt (neben Benzoesäure) ist. Die Aufarbeitung liefert Nadeln vom Fp = 127–128 °C, $[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$ (CHCl₃). Die verbrennungsanalytischen Daten, das massenspektrometrisch bestimmte Molekulargewicht, die Entfärbung von Brom- und Permanganat-Lösung sowie die Isolierung von Benzoesäure (78 %, bez. auf 1 mol) sprechen für ein ungesättigtes Dibenzolat; die Indifferenz gegen 2,4-Dinitrophenylhydrazin, die Enon-R-Bande im Circular dichrogramm bei 342 nm ($\Delta\epsilon = -2.15$ in Dioxan)^[7] und die NMR-Daten (4-Hz-Dubletts für H³ und H² bei $\tau = 3.26$ und 4.58; ABC-System für H⁶ und C-6-CH₂ um $\tau = 5.2$, in CDCl₃) beweisen eindeutig das Vorliegen eines konjugierten Enons, 4-Benzoyloxy-6(R)-benzoyloxymethyl-2(S)-methoxy-5,6-dihydro-2H-pyran-5-on (5). Der Oxidation der freien OH-Gruppe in (3) schließt sich somit bereits unter den Reaktionsbedingungen eine säurekatalysierte β -Eliminierung von Benzoesäure an [(4) \rightarrow (5)] – im Hinblick auf die unter ähnlichen Bedingungen eintretende Abspaltung von Phosphorsäure aus Nucleotiden^[8] sowie Essigsäure oder Benzoesäure aus entsprechend acylierten Aldosidulosen^[9] nicht ohne Analogie.



Hydrierung über 10-proz. Palladium/Kohle in Essigester-Methanol (40 min) überführt (5) quantitativ in Methyl-3,6-di-O-benzoyl-2-desoxy- α -D-erythro-hexopyranosid (8), das als verbrennungsanalytisch reiner Sirup [ν_{CO} bei 1740 und 1720 cm⁻¹, Quartetts für H¹ und H³ bei $\tau = 4.81$ bzw. 4.12 mit J_{1,2} = 5.5 und 7.0 sowie J_{2,3} = 7.5 und 13.0 Hz] und als 2,4-Dinitrophenylhydrazon, Nadeln vom Zers.-P. = 191 bis 193 °C, charakterisiert wurde. Gegen schwache Säuren, z.B. Essigsäure, ist das Enon (5) stabil; starke Säuren wie Trifluoressigsäure dagegen überführen es unter spontaner Hydrolyse der Methoxy- und C-4-Benzoyloxy-Gruppe^[10] in das stabilere γ -Pyrone, 2-Benzoyloxymethyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-on (7), Fp = 136–139 °C (89 % Ausbeute). Die Struktur ergab sich eindeutig aus den NMR-Daten (OH-Singulett bei $\tau = 0.49$; 5.5-Hz-Dubletts für H⁶ und H⁵ bei $\tau = 1.84$ und 3.55, CH₂-Singulett bei $\tau = 4.63$), sowie durch Überführung in Maltol (6)^[11] mit Zink/Salzsäure^[12].

Wie bei (3) führt die Dimethylsulfoxid-Acetanhydrid-Oxidation von Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (9)^[13] infolge β -Eliminierung von Essigsäure aus der primär gebil-

deten 2-Keto-Verbindung zu 4-Acetoxy-2(S)-acetoxy-methyl-6(R)-methoxy-5,6-dihydro-2H-pyran-5-on (10), Fp = 139 bis 142 °C, mit 47-proz. Ausbeute, das beim Lösen in Trifluoressigsäure spontan in Monoacetylkojisäure (11) [14], Fp = 135–136 °C, Ausbeute 82 %, übergeht.



Das bei der Oxidation von 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid (13) [15] erwartete Enon (14) kann dagegen nicht gefaßt werden. Bedingt durch den im Vergleich zur 1-Methoxy-Gruppe in (10) labileren Acetoxy-Rest an C-1 genügen bereits die Bedingungen bei der Oxidation in schwach saurer Lösung zur Bildung des γ -Pyron-Systems. Es entsteht Diacetylkojisäure (12) [14], in 74-proz. Ausbeute isolierbar. Entsprechend dürfte das von Perlin *et al.* [9b] durch DMSO- SO_3 -Oxidation von (13) erhaltene, als konjugiertes 3,5-Dienon (15) angesprochene Produkt richtiger als (12) zu formulieren sein [16, 17].

4-Benzoyloxy-6(R)-benzoyloxymethyl-2(S)-methoxy-5,6-dihydro-2H-pyran-5-on (5)

3.0 g (6.0 mmol) (3) in 20 ml DMSO werden mit 10 ml Acetanhydrid versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Gemisch wird in Eiswasser eingerührt und das abgeschiedene Öl in Chloroform aufgenommen. Trocknen über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels liefern einen Rückstand, der bei Zugabe von Methanol kristallisiert. Umkristallisation aus Äthanol liefert 1.2 g (52%) (5) als farblose Nadeln; Fp = 127–128 °C; $[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$ (c = 1, CHCl_3).

Eingegangen am 29. August 1969 [Z 90]

[*] Prof. Dr. F. W. Lichtenthaler und Dr. P. Heidel
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
61 Darmstadt, Schloßgartenstraße 2

[1] H. S. Isbell, J. Res. nat. Bur. Standards 32, 45 (1944); M. G. Blair, Advances Carbohydrate Chem. 9, 119 (1954).

[2] R. U. Lemieux u. M. L. Wolfrom, Advances Carbohydrate Chem. 3, 374 (1948); R. U. Lemieux in P. de Mayo: Molecular Rearrangements, Bd. 2, S. 753, Interscience, New York 1964.

[3] E. J. Reist, R. R. Spencer, D. F. Calkins, B. R. Baker u. L. Goodman, J. org. Chemistry 30, 2312 (1950).

[4] Von Gabriel [5] als Methyl-4-O-acetyl-2,3,6-tri-O-benzoyl- α -D-galaktopyranosid angesprochen; das teilweise Vorliegen von (4) im Oxidationsgemisch wurde durch Charakterisierung der NaBT_4 -Reduktionsprodukte bewiesen [5].

[5] O. Gabriel, Carbohydr. Res. 6, 319 (1968).

[6] Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel HF_{254} (E. Merck AG., Darmstadt) mit Benzol-Isopropanol (50 : 1) als Laufmittel. Sichtbarmachung durch Joddampf oder Ansprühen mit 2-proz. methanolischer Perchlorsäure und Erwärmen auf 100 °C.

[7] Herrn Doz. Dr. G. Snatzke danken wir für die Aufnahme des Circular dichroismus.

[8] K. E. Pfizner u. J. G. Moffat, J. Amer. chem. Soc. 85, 3027 (1963); 87, 5661 (1965).

[9] a) P. J. Beynon, P. M. Collins, P. T. Doganges u. W. G. Overend, J. chem. Soc. (London) 1966, 1131; H. Shibata, I. Take-shita, N. Kurihara u. M. Nakajima, Agric. biol. Chem. Japan 32, 1006 (1968); b) G. M. Cree, D. W. Mackle u. A. S. Perlin, Canad. J. Chem. 47, 511 (1969).

[10] Der Drehwert einer Lösung von (5) in Trifluoressigsäure sinkt innerhalb 2 min auf Null.

[11] J. Stenhouse, Liebigs Ann. Chem. 123, 191 (1862).

[12] R. L. Miller, B. E. Tate, R. P. Allingham u. H. Rutner, Belg. Pat. 625114 (1963); Chem. Abstr. 60, 10651 (1964).

[13] P. Brigl, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 122, 262 (1922).

[14] Der Vergleich mit authentischem Material [vgl. A. Beelik, Advances Carbohydrate Chem. 9, 167 (1956)] ergab Übereinstimmung hinsichtlich Fp, UV- und NMR-Spektrum.

[15] R. U. Lemieux u. G. Huber, Canad. J. Chem. 31, 1040 (1953).

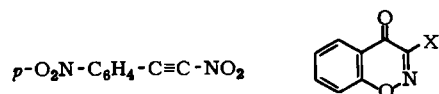
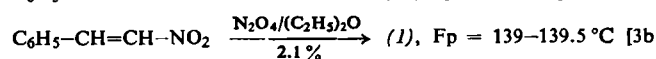
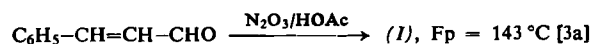
[16] Struktur (15) läßt sich bereits anhand der NMR-Daten [9b] – 2H-Singulett für die Methylen-Protonen eines Enoläthers – widerlegen. Sie stimmen bis auf ein Signal [Singulett bei $\tau = 2.95$ gegenüber $\tau = 3.52$ für H-3 in (12)] mit den für Diacetylkojisäure erhaltenen überein.

[17] Anmerkung bei der Korrektur (17. 11. 1969): Die Bildung von Diacetylkojisäure wurde unabhängig von uns auch von G. J. Chittenden (persönliche Mitteilung, Carbohydrate Res., im Druck) gefunden.

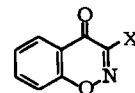
3-Nitro-2-azachromon (4H-1,2-Benzoxazin-4-on): Struktur des vermeintlichen p-Nitrophenyl-nitro- acetyls [1]

Von H. G. Viehe, V. Jäger und F. Compennolle[*]

Nach Erscheinen unserer Mitteilung über die Synthese des ersten Nitroacetyls [1] erfuhren wir [2], daß 1903 Wieland und 1960 Novikov *et al.* eine Verbindung $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_4$ (1) [3] aufgrund von Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung für p-Nitrophenyl-nitroacetylen (2) hielten. Wir können die Bildung von (1) bestätigen; seine chemischen und physikalischen Eigenschaften lassen sich aber nur mit der Struktur des 3-Nitro-2-aza-chromons (3a) vereinbaren.



(2)



(3a), X = NO_2 ; (3b), X = Cl

Ein Festpunkt von etwa 140 °C, ohne Zersetzung der Substanz, ist nach unseren Erfahrungen mit Nitroacetylenen für die Verbindung (2) nicht denkbar. Das NMR-Spektrum von (1) zeigt vier benachbarte aromatische Protonen und weist zusammen mit den analytischen Daten auf einen anellierten Heterocyclus hin.

(1) hat im IR-Spektrum entsprechend der Formulierung (3a) starke CO- und NO_2 -Absorptionsbanden bei 1676 [4] bzw. 1550 und 1352 cm^{-1} und weitere starke Banden bei 1613, 1565, 1460, 1040, 813 und 771 cm^{-1} , jedoch nicht die für Nitroacetylene charakteristische, starke $\text{C}\equiv\text{C}$ -Absorption [1]. Im UV-Spektrum von (1) in Methanol liegen Maxima bei 242 nm ($\log \epsilon = 3.90$), 256.5 (3.83 Schulter) und 321.5 (376). Im Massenspektrum treten Fragmente bei m/e = 192, 165, 146, 120, 118, 92, 90 (Basispitze), 64, 63 auf. Die Lage der metastabilen Spitzen sichert folgende Abbauege:

