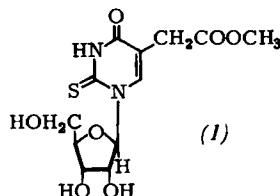


Synthese des Hallschen 2-Thiouridin-5-essigsäuremethylesters aus Hefe-tRNA^[1]

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 -Formylbersteinsäurediäthylester, Thioharnstoff und Kaliumcarbonat erhielten wir in Wasser den 2-Thiouracil-5-essigsäureäthylester ($F_p = 185-187^\circ\text{C}$), der mit Hexamethyl-disilazan 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, $F_p = 118-120^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = -83^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3). 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), $F_p = 195-196^\circ\text{C}$ (aus $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$, 4 : 1), $[\alpha]_D^{25} = +19.8^\circ$ ($c = 0.5$ in H_2O), $\delta_{\text{H}-1'} = 6.67$ ppm ($J = 2.5$ Hz bei 90°C in D_2O), der sich nach F_p , 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.

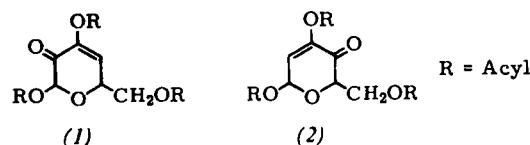
[4] Der 2',3',5'-Tribenzoyl-2-thiouridin-5-essigsäureäthylester, $F_p = 118-120^\circ\text{C}$, kann auch nach Ueda [5] aus 2-Methylthio-4-trimethylsilyloxy-5-essigsäureäthylester und 1-Chlor-tribenzoyl-D-ribofuranose in Gegenwart von Molekularsieben in Acetonitril und anschließende Behandlung des Reaktionsproduktes mit H_2S in Pyridin in einer Gesamtausbeute von 30% erhalten werden.

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

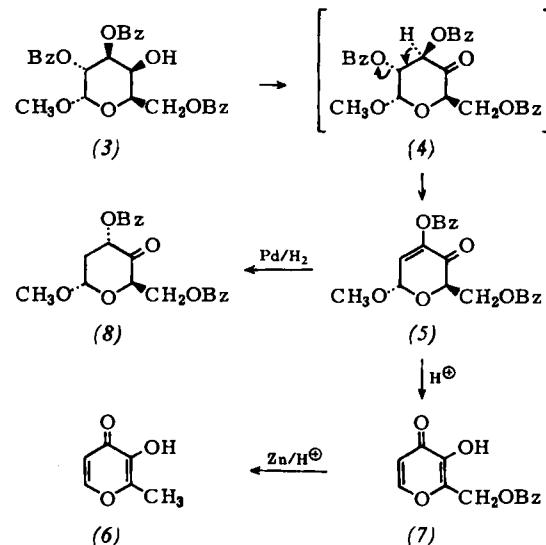
Zwischenprodukte der Bildung von γ -Pyronen aus Hexose-Derivaten — eine einfache Synthese von Kojisäure und Hydroxymaltol

Von F. W. Lichtenhaler 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 $F_p = 127-128^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$ (CHCl_3). Die verbrennungsanalytischen Daten, das massenspektrometrisch bestimmte Molekulargewicht, die Entfärbung von Brom- und Permanaganat-Lösung sowie die Isolierung von Benzoesäure (78%, bez. auf 1 mol) sprechen für ein ungesättigtes Dibenzooxazin; die Indifferenz gegen 2,4-Dinitrophenylhydrazin, die Enon-R-Bande im Circulardichrogramm bei 342 nm ($\Delta\varepsilon = -2.15$ in Dioxan)^[7] und die NMR-Daten (4-Hz-Dubletts für H^3 und H^2 bei $\tau = 3.26$ und 4.58; ABC-System für H^6 und C-6- CH_2 um $\tau = 5.2$, in CDCl_3) beweisen eindeutig das Vorliegen eines konjuguierten Enons, 4-Benzoyloxy-6(R)-benzoyloxyethyl-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 [νCO bei 1740 und 1720 cm^{-1} , Quartetts für H^1 und H^3 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-Dinitrophenylhydrazone, 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 -Pyron, 2-Benzoyloxyethyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-on (7), $F_p = 136-139^\circ\text{C}$ (89% Ausbeute). Die Struktur ergab sich eindeutig aus den NMR-Daten (OH -Singulett bei $\tau = 0.49$; 5.5-Hz-Dubletts für H^6 und H^5 bei $\tau = 1.84$ und 3.55, CH_2 -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-