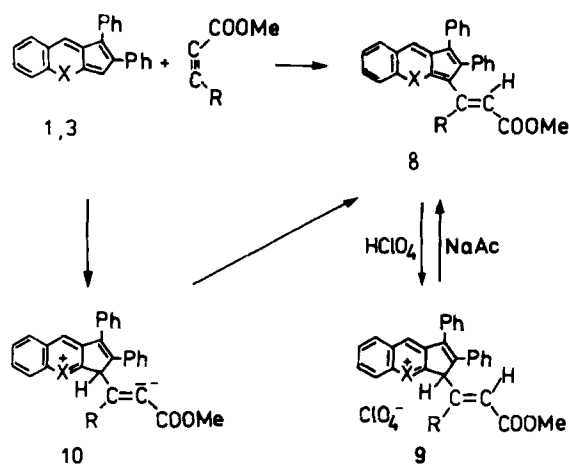


oder  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei Zimmertemperatur innerhalb kurzer Zeit quantitativ mit solchen Estern. Dabei entstehen, zumindest bei den im Fünfring disubstituierten Vertretern 1 und 3, ausschließlich Additionsprodukte vom Typ 8. Damit kommt bei diesen Reaktionen die hohe Elektronendichte der untersuchten Pseudoazulene in 1- bzw. 3-Stellung des Fünfringes (Enolether- bzw. Enamin-Analogie [3]) zum Tragen. Die Isolierung der Endprodukte ist in den meisten Fällen problematisch, da sie sich äußerst schnell zersetzen. Bewährt hat sich folgender Verfahrensweg: Wenn die eingesetzten Pseudoazulene in der Reaktionslösung dünn-schicht-chromatographisch (Silufol-Platten,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder Benzen/Methanol-Gemische) nicht mehr nachweisbar sind, wird das Lösungsmittel schnell abgezogen, der Rückstand in wenig Eisessig gelöst und  $\text{HClO}_4$  zugesetzt. Die dabei ausfallenden Quartärsalze 9 können umkristallisiert und längere Zeit aufbewahrt werden. Aus ihren DMF-Lösungen lassen sich die Additionsprodukte 8 mit wäßrigem  $\text{CH}_3\text{COONa}$  in Freiheit setzen. Auf diese Weise wurden die entsprechenden Verbindungen aus den Pseudoazulenen 1 und 3 mit Acetylcyclohexancarbonsäuremethylester (DMAD), Propiolsäureethylester und Phenylpropiolsäuremethylester isoliert. Aus den mono-substituierten Pseudoazulenen 2 und 4 entstehen mit DMAD mindestens drei Verbindungen, deren Trennung nicht gelang. Möglicherweise handelt es sich um die beiden strukturisomeren Mono-additionsprodukte am Fünfring und um das Diadditionsprodukt. Allerdings konnte durch Variation der molaren Konzentrationsverhältnisse die Reaktion nicht ausschließlich in Richtung eines Diproduktes gelenkt werden. Überraschenderweise ergeben die Pseudoazulene 5 und 6 ebenfalls mehrere Verbindungen. Eine Trennung und Charakterisierung gelang nicht. Die Reaktionsprodukte des 7-Azaindolderivats 7 mit DMAD verharzen unter den Reaktionsbedingungen.

Die Struktur der Pseudoazulene 8 und ihrer Quartärsalze 9 ist durch Elementaranalyse sowie durch die IR-, UV- und NMR-Spektren bewiesen. Die Estercarbonylgruppe der 8 und 9 wird durch eine intensive Bande bei ca.  $1730\text{ cm}^{-1}$  angezeigt. Das UV-Spektrum der 8 enthält eine breite, wenig intensive Bande zwischen  $400\text{--}500\text{ nm}$  ( $\lg \epsilon \approx 2,7$ ); sie ist im Vergleich zu den in 3-Stellung unsubstituierten Pseudoazulenen 1 und 3 um  $60\text{--}80\text{ nm}$  hypsochrom verschoben. Ein analoger Einfluß von Akzeptorsubstituenten auf die UV-VIS-Daten wird auch bei anderen Pseudo-



azulensystemen gefunden [1]. Das NMR-Spektrum des Quartärsalzes 9a ( $\text{X} = \text{NCH}_3$ ,  $\text{R} = \text{COOMe}$ ) enthält folgende Signale (aufgenommen in  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , TMS als innerer Standard,  $\delta$ -Skala, in ppm): 3,84 und 4,25 (s, 3)  $\text{OCH}_3$ ; 4,65 (s, 1)  $=\text{CH}$ ; 4,75 (s, 1)  $\text{C}-\text{H}$ ; 4,95 (s, 3)  $\text{NCH}_3$ ; 7,62 (s, 5) und 7,83 (s, 5) Ph; 7,90–8,60 (m, 4) arom. H; 9,10 (s, 1) Pyridinium H.

Ein Versuch, die Kinetik der Reaktion zwischen 1 und DMAD durch UV-spektroskopische Konzentrationsbestimmung an 1 nach den Standardverfahren für ein System mit zwei absorbierenden Produkten zu verfolgen (benutztes  $\lambda_1 = 480\text{ nm}$ ,  $\lambda_2 = 500\text{ nm}$ ), führt zu dem Ergebnis, daß die Konzentration von 1 scheinbar anwächst. Wir nehmen an, daß die Reaktion über ein Carbanion vom Typ 10 (oder einen CT-Komplex) verläuft. Das wird auch bei analogen Reaktionen von Enolethern diskutiert [4]. Ein solches Produkt sollte bei den zur Auswertung benutzten Wellenlängen selbst absorbieren.

Auch Doppelbindungssysteme reagieren mit den Pseudoazulenen 1 und 3 unter Addition. Dabei konnten die Produkte mit Phenylisocyanat isoliert und charakterisiert werden ( $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingung  $1690\text{ cm}^{-1}$ ;  $\lambda_{\text{max}} = 532\text{ nm}$  bzw.  $485\text{ nm}$ ). TCNE reagiert äußerst schnell mit den Pseudoazulenen, wobei mehrere Produkte entstehen, deren Auftrennung bisher nicht gelang.

#### Literatur

- [1] Timpe, H.-J.; El'cov, A. V.: Z. Chem. 15 (1975) 174
- [2] Hafner, K.; Lindner, H. J.; Ude, W.: Angew. Chem. 91 (1979) 173; Hafner, K.; Diehl, H.; Süß, H.: Angew. Chem. 88 (1976) 121, 123
- [3] Borsdorf, R.: J. prakt. Chem., 4. Reihe 32 (1966) 211
- [4] Gollnick, K.; Freis, S.: Angew. Chem. 92 (1980) 848

Hans-Joachim Timpe und Anis Al Shoraji, Sektion Chemie der Technischen Hochschule „Carl Schorlemmer“ Leuna-Merseburg, DDR-4200 Merseburg, Geusaer Str.

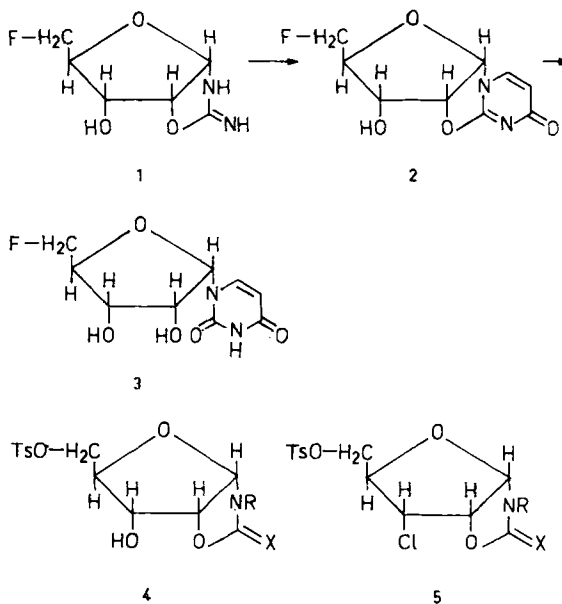
eingegangen am 18. September 1981

ZCM 7094

#### Synthese des $\alpha$ -Anomeren von 5'-Fluor-5'-desoxyuridin

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über die antibakterielle Aktivität von 5-Fluoruracilnucleosiden unnatürlicher Konfiguration der Zuckerkomponente [1] und weiteren Studien der Verwendung von Aminooxazolinen von Pentosen zur Nucleosidsynthese stellten wir uns die Aufgabe, ein Syntheseverfahren für das  $\alpha$ -Anomere des 5'-Fluor-5'-desoxyuridins zu entwickeln. Ausgangspunkt dafür war 5'-Fluor-5'-desoxy-2-amino- $\alpha$ -D-ribofuro[1', 2':4, 5]oxazolin-(2) (1).

In Anlehnung an die Arbeiten von Sanchez und Orgel [2] sollte 1 durch Umsetzung von 5-Fluorribose mit Cyanamid zugänglich sein. Dabei erhob sich die Frage, ob das Fluoratom im Kohlenhydrat die doch stark alkalischen Bedingungen dieser Kondensation übersteht. 5-Fluorribose wurde zunächst nach bekanntem Verfahren in Form seines 1-O-Methyl-2,3-O-isopropylidenderivates [3] synthetisiert. Die Tosyl- bzw. Mesylgruppe waren für die Fluorsubstitution an C-5 die geeigneten Abgangsgruppen. Als Lösungsmittel für die Fluorierungen mit wasserfreiem Kaliumfluorid hat sich erstaunlicherweise Diethylenglycol gut bewährt. Die Umsetzungen von 5-O-Mesyl- oder 5-O-Tosyl-1-O-methyl-2,3-O-isopropylidenribose mit Pyridin/HF oder Mischungen von Dioxan/HF erbrachten keine Reaktion. Mit Tetrabutylammoniumfluorid in Acetonitril verlief die Substitution zwar positiv, die Ausbeuten an fluoriertem Produkt lagen jedoch nur um 10%. Bei Diethylenglycol betragen die Ausbeuten 56–64%. Nach Abspaltung aller Schutzgruppen wurde die 5-Fluorribose mit Cyanamid



in molarer Ammoniaklösung umgesetzt. Aus dem Reaktionsgemisch konnte **1** durch Kristallisation mit Propan-2-ol in Ausbeuten um 35% isoliert werden. Für **1** bestätigten das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum und die typische Abspaltung von (CH<sub>2</sub>F)<sup>+</sup> als Fragmentation im Massenspektrum die angenommene Struktur.

Als Nebenprodukt kann man nach säulenchromatographischer Auftrennung der Mutterlaugen 2-Amino- $\alpha$ -D-ribofuro[1',2':4,5]-oxazolin-(2) isolieren, d.h., die erwartete Hydrolyse setzt entweder an der Fluorribose oder an sich gebildetem **1** ein und beeinträchtigt die Ausbeuten.

Erhitzt man **1** bei 80°C mit Acetylenmonocarbonsäureethylester in wäßriger Lösung, so kann man aus dem Reaktionsgemisch nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel das entsprechende Anhydronucleosid **2** isolieren, das sich nach bekanntem Verfahren [4] der stereospezifischen Spaltung der Anhydrobindung zum gewünschten 5'-Fluor-5'-desoxyuridin (**3**) umwandeln läßt.

Die aufwendige Synthese der 5-Fluorribose und die doch beträchtlichen Ausbeuteverluste durch Hydrolyse bei der Reaktion mit Cyanamid veranlaßten uns, die Fluorsubstitution an einem 5'-Tosyl-2-amino- $\alpha$ -D-ribofuro[1',2':4,5]oxazolin-(2) (**4**) zu untersuchen. Allerdings stießen wir schon bei der Synthese von **4** auf erhebliche Schwierigkeiten. Bereits bei Raumtemperatur führt die Tosylierung mit Tosylchlorid unter den verschiedensten Bedingungen sowohl zu N- und/oder O-Tosylierungen, so daß die Produktgemische nicht mehr vollständig trennbar waren. Bei Verwendung eines N-3-geschützten Oxazolidins (**4**, X = 0, R = Benzoyloxycarbonyl) bildete sich das 5'-Tosyl-3'-chlor-3'-desoxyprodukt **5**, dessen Struktur durch <sup>1</sup>H-NMR- und Massenspektroskopie eindeutig bewiesen werden konnte. Beim Einsatz des entsprechenden 2-Oxo- $\beta$ -D-arabinofuro[1',2':4,5]oxazolidins unterbleibt die Chlorierung und das 5'-Tosylprodukt entsteht in reiner Form. (Für die Ara-Reihe steht der Oxazolidinring in **4** oberhalb der Ebene des Furanringes.) Die gleichzeitige Einführung von Chlor in Kohlenhydrate bei der Umsetzung mit Säurechloriden ist nicht ungewöhnlich, in der Literatur mehrfach beschrieben [5] und im konkreten Fall auf einen Nachbargruppeneffekt des Oxazolidinringes zurückzuführen.

Unabhängig von den Problemen der Synthese tosylierter Ausgangsprodukte hatte sich schon in ersten Versuchen bei der Fluorierung gezeigt, daß der Oxazolidinring unter den obengenannten Bedingungen gespalten wird. Damit bleibt die Synthese über die 5-Fluorribose der einzig gangbare Weg für **3**.

## Literatur

- [1] Cech, D.; Holy, A.; Skoda, J.; Schwarz, B.: Collect. czechoslov. chem. Commun. **45** (1980) 3217
- [2] Sanchez, R. A.; Orgel, L. E.: J. org. Chemistry **38** (1973) 593
- [3] Levene, P. A.; Tipson, R. S.: J. biol. Chemistry **104** (1934) 299
- [4] Holy, A.: Collect. czechoslov. chem. Commun. **37** (1972) 4072
- [5] Mengel, R.; Muhs, W.: Chem. Ber. **112** (1979) 625

Dieter Cech, Hans-Holger Koitzsch, Joachim König und Thomas Mörsel, Sektion Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin, DDR-1040 Berlin, Hessische Str. 1-2

eingegangen am 15. Oktober 1981

ZCM 7107

## Photochemie substituierter $\Delta^2$ -1,3,4-Oxadiazoline;<sup>1)</sup> Hydrolyse von arylsubstituierten $\Delta^2$ -1,3,4-Oxadiazolinen

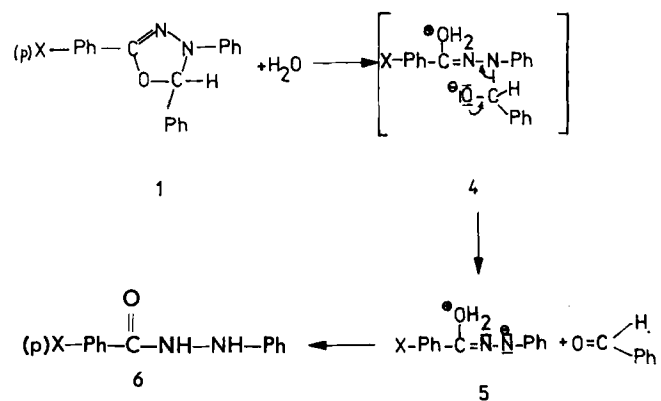
Über die Synthese der Titelverbindungen berichteten wir bereits an anderer Stelle [1], [2].

Das 5-gliedrige Ringsystem der Oxadiazoline unterliegt relativ leicht der Hydrolyse [3], [4], wie für einen cyclischen Imidoester bzw.  $\alpha$ -Aminoether nicht anders zu erwarten ist. Dabei erfahren die Oxadiazoline (**1**) eine Spaltung in die entsprechenden N,N'-disubstituierten Hydrazide (**6**) und die substituierten Benzaldehyde (**5**).

Wir erhielten aus Verbindung **1a** [2-(4-Nitrophenyl)-4,5-diphenyl- $\Delta^2$ -1,3,4-oxadiazolin] durch 3stündiges Kochen in 95%igem

<sup>1)</sup> III. Mitteilung, II. Mitteilung vgl. [2]

Ethanol quantitativ das N-(4-Nitro-benzoyl)-N'-phenyl-hydrazin, gleichzeitig ließ sich Benzaldehyd in Form seines 2,4-Dinitro-phenylhydrazons nachweisen. Das Hydrazid **6a** ergab mit unabhängig



synthetisiertem [5] N-(4-Nitro-benzoyl)-N'-phenylhydrazin keine Schmelzpunktdepression und erwies sich auch dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel, Benzen/Ethanol = 1:1) mit diesem identisch.

Tabelle 1 Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten für die Hydrolyse von arylsubstituierten  $\Delta^2$ -1,3,4-Oxadiazolinen bei 308K in Ethanol; Hammett-Konstanten der Substituenten [7]

Nr.	X	$\frac{k}{s^{-1} \cdot 10^{-3}}$	lgk	$\sigma_p$	2		$\frac{k}{s^{-1} \cdot 10^{-3}}$
					Nr.	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	
1a	O <sub>2</sub> N	1,55	-2,81	0,778	2a	H Ph-CN(p)	0,33
1b	Br	1,10	-2,96	0,232	2b	H Ph-OCH <sub>3</sub> (p)	0,79
1c	Cl	1,06	-2,98	0,227	2c	Ph Ph	stabil
1d	H	0,64	-3,19	0	2d	H Pyrenyl	stabil
1e	H <sub>3</sub> C	0,55	-3,26	-0,170			
1f	H <sub>3</sub> CO	0,54	-3,27	-0,268			

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	$\frac{k}{s^{-1} \cdot 10^{-3}}$
3b	H	Ph-OCH <sub>3</sub> (p)	H	2,17
3c	Biphenylenyl	Br		stabil
3d	H	Pyrenyl	Br	0,34

Wir untersuchten die Hydrolyse der in Tab. 1 erfaßten Oxadiazoline in 95%igem Ethanol bei 308 K und verfolgten den Abbau der langwelligsten Absorptionsbande (vgl. auch [2]) UV-VIS-spektroskopisch. Die Auswertung erfolgte nach einem Geschwindigkeitsgesetz pseudo-erster Ordnung nach dem von Swinbourne [6] vorgeschlagenen Verfahren. Die Geschwindigkeitskonstanten sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Man erkennt einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Akzeptorstärke des Substituenten am C2 und der Hydrolysegeschwindigkeit (Bild 1), Elektronenakzeptorsubstituenten erleichtern demnach den nucleophilen Angriff am C2. An Hand der Reihen der Verbindungen **2** und **3** ist zu erkennen, daß Akzeptorsubstituenten am C5 die Stabilisierung von **4** erschweren bzw. bei Bisubstitution zu stabilen Oxadiazolinen führen.