

- 2) Of the two geometric isomers, ($\pm$)*cis* isomer was about 2 times more effective than ($\pm$)*trans* isomer, but was only 1-1.4 times more than a combination of the two isomers (*cis:trans*=45: 55) against housefly and cockroach.
- 3) The most outstanding was the long lasting property of S-3151 in residual contact activity.

Moreover, we obtained results suggesting that S-3151 possesses a slight activity to expel cockroaches from their harbourage when applied into it.

These results suggest that S-3151 will be of great practical use for residual control against cockroach.

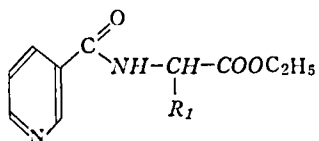
Zur Beeinflussung von Stoffwechselvorgängen durch unphysiologische Verbindungen, IV*: Nicotinylnucleosid-Derivate. R. RIEMSCHEIDER und H. PEHLMANN** (Institut für Biochemie der Freien Universität Berlin und Chemisches Zentralinstitut der Bundesuniversität Santa Maria (UFSM), Brasilien) Received Dec. 13, 1975. *Botyu-Kagaku*, 41, 99, 1976.

20. 生体系に見られない化合物による物質代謝への影響 IV. ニコチルアミノ酸エステルとヌクレオシド誘導体 R. RIEMSCHEIDER und H. PEHLMANN (Institut für Biochemie der Freien Universität Berlin und Chemisches Zentralinstitut der Bundesuniversität Santa Maria (UFSM), Brasilien) 50. 12. 13 受理

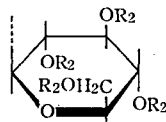
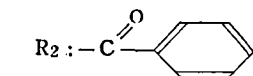
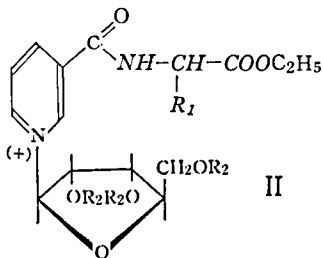
昔から使われている殺虫剤よりも、環境適応性の高い害虫防除剤を開発せんとする、われわれの研究を更に進めて一連のニコチルアミノ酸エステルとヌクレオシド誘導体を合成し、それらの昆虫の代謝系と、世代に対する影響を調べた。

In unseren Laboratorien werden seit einer Reihe von Jahren Versuche zur Entwicklung von Stoffen zur Schädlingsbekämpfung angestellt, die den Stoffwechsel und/oder die Generationsfolge von Insekten beeinflussen, ohne jedoch die toxischen und sonstigen Nebenwirkungen der gebräuchlichen Insektizide zu besitzen. Angestrebt sind also keine Insektizide im eigentlichen Sinn, sondern Verbindungen, die zwar als Ersatz für physiologisch wirksame Verbindungen wegen ihrer konstitutionellen Ähnlichkeit vom Insektenstoffwechsel aufgenommen werden, jedoch die Vermehrung oder andere Funktionen des Organismus beeinträchtigen. Ihre Anwendung könnte eine "umweltfreundliche" Bekämpfungsmethode darstellen. Zu diesen, in den Stoffwechsel eingreifenden Verbindungen rechnen wir z. B. a) die in früheren Mitteilungen^{2,3,4)} dieser Reihe behandelten *p*-X-substituierten Phenylalanine (X=F, CH₃), die in körpereigene Eiweißstoffe eingebaut werden und/oder Enzyme stören, b) unphysiologische Säuren des Citronensäurecyclus wie

Fluoräpfelsäure⁵⁾, welche Enzyme blockieren können, ferner c) abgewandelte Nucleinsäurebausteine, die den Stoffwechsel von Nucleinsäuren beeinflussen und ähnliche Verbindungen, wie z. B.



I R^1 : z. B. $-H$, $-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S-CH_3$, u. a.



III

* Mitt. III Z. Naturforsch. 20b, 540 (1965).

** Anschrift für den Schriftverkehr; Prof. Dr. h. c. R. RIEMSCHEIDER, 1 Berlin 19, Bolivarallee 8, Postfach 191 164.

Halogenorotsäuren, S-Alkyl-thio-fluororotsäure-ester u. a.⁶⁾.

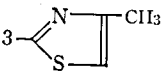
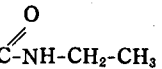
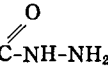
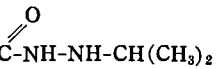
In der vorliegenden Arbeit sollen NAD-Komponenten in diese Untersuchungen mit einbezogen werden, wie z. B. Nicotinylaminosäureester (I) und als Nucleosid-Derivate substituierte Ribosyl-(II) bzw. Glucosyl-(III) Nicotinylaminosäureester.

Die Auswahl von unphysiologischen Verbindungen, die den Stoffwechsel beeinflussen, kann allgemein unter folgenden Gesichtspunkten erfolgen: Stoffe, die in den Stoffwechsel hemmend eingreifen sollen, müssen den natürlich vorkommenden, physiologisch wirksamen Verbindungen konstitutionell nahe stehen, hinsichtlich Molekulargewicht und Molekülgröße nicht zu stark verschieden von den natürlichen sein. Dabei spielt eine gewisse Konkurrenz der unphysiologischen zu den physiologisch wirksamen Stoffen eine Rolle, z. B. indem die letzteren bei der Bildung eines unwirksamen Moleküls oder beim Einbau in eine Nucleinsäurekette oder in ein größeres Proteinmolekül verdrängt werden können. Das läßt sich bewerkstelligen, indem man Aminosäuren verwendet, die ein Fremdelement enthalten, beispiels-

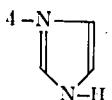
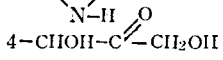
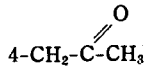
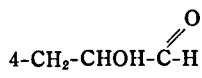
weise F, Cl, Br oder eine zusätzliche Gruppe, wie z. B. CH₃. Im Fall der Halogene besteht allerdings die Gefahr, daß sie als Fremdatom in einer vorher physiologisch wirksamen, aber jetzt abgewandelten Verbindung toxisch wirken können, indem sie z. B. die chemische Reizleitung des Nervensystems beeinflussen. Halogenfreie Verbindungen z. B. CH₃-Derivate sind vorzuziehen, da sie selbst, aber auch ihre Abbauprodukte voraussichtlich keine Toxizität zeigen, z. B. methylierte Glutaminsäuren, Homolysin und Isolysin⁷⁾. Die Synthese derartiger Verbindungen erwies sich in vielen Fällen als schwierig⁶⁾.

In diesem Zusammenhang sind auch Stoffe zu nennen, die als Enzymgifte bzw. hemmstoffe auf insektenkörpereigene Enzyme wirken, dagegen auf Enzyme von Warmblütern keine Wirkung zeigen. Auch das Verhältnis zwischen Stoffwechselhemmstoffmenge und Nahrungsmittelmenge muß berücksichtigt werden. Die kleine mit der Nahrung aufgenommene Hemmstoffmenge, die für einen Insektenkörper schädlich ist, wird im allgemeinen in einem größeren Warmblüterorganismus keine Schädigung hervorrufen.

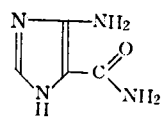
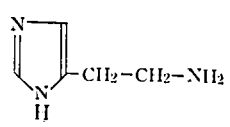
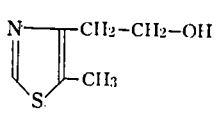
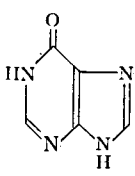
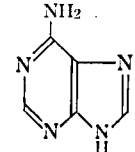
Tabelle 1. Die in die Testversuche einbezogenen NAD-Analogen^{a)} ohne wasserstoffübertragende Aktivität

lfd. Nr.	Substituent	Bezeichnung des NAD-Analogen
A. Substituenten an 3- oder 4-Stellung des Pyridinringes		
1.	3-H	Pyridin-AD ^{b)}
2.	 3-C-OH	Nicotinsäure-AD
3.	3-CH ₃	3-Methylpyridin-AD
4.		3-(3-Methyl-1,4-thiazolyl)-pyridin-AD
5.	3-CH=CH-C(=O)-NH ₂	3-Pyridylacrylamido-AD
6.	 3-C-NH-CH ₂ -CH ₃	3-Nicotinsäure-N-äthylamido-AD
7.	 4-C-NH-NH ₂	Isonicotinsäurehydrazid-AD
8.	 4-C-NH-NH-CH(CH ₃) ₂	Isonicotinsäure-hydrazid-(N ₂ -isopropyl)-AD

B. Substituenten, die am Pyridinring zuzüglich zur Carboxamidogruppe vorhanden sind

- | | | |
|-----|---|--|
| 9. |  | 4-(1-Imidazolyl)-pyridin-3-carboxamido-AD |
| 10. |  | 4-(1,3-Dihydroxypropanonyl-(2))-pyridin-3-carboxamido-AD |
| 11. |  | 4-Propanonyl-(2)-pyridin-3-carboxamido-AD |
| 12. |  | 4-Methoxypyridin-3-carboxamido-AD |
| 13. |  | 4-(2-Hydroxypropananyl-(3))-pyridin-3-carboxamido-AD |
| 14. |  | 5-Methylpyridin-3-carboxamido-AD |
| 15. |  | 5-Aminopyridin-3-carboxamido-AD |
| 16. |  | 6-Aminopyridin-3-carboxamido-AD |

C. Ersatz des Pyridinringes

- | | | |
|-----|---|--|
| 17. |  | 4-Amino-5-carboxamino-imidazol-AD |
| 18. |  | 5-(2-Aminoäthyl)-imidazol-AD |
| 19. |  | 5-Methyl-4-(2-hydroxyäthyl)-thiazol-AD |
| 20. |  | Hypoxanthin-AD |
| 21. |  | Adenin-AD |

a) Sämtliche von uns nach Angaben der Literatur synthetisierten 21 NAD-Analogen dieser Tabelle zeigen keine Wirksamkeit¹⁾ in dem in dieser Arbeit beschriebenen Insektentest.

b) -AD = -Adenin-Dinucleotid

In der vorliegenden Arbeit wurden Komponenten des NAD-Moleküls für derartige Untersuchungen herangezogen, nicht die NAD-Analogen selbst, da eine Prüfung von 21 NAD-Analogen¹⁾ (Tab. 1), die keine wasserstoffübertragende Wirkung zeigen, ergeben hat, daß sie keine Stoffwechselhemmwirkung besitzen. Wir beabsichtigen in unsere Untersuchungen über abgewandelte NAD-Komponenten Antibiotika-Nucleoside, wie z. B. Cordycepin, Nebularin, Puromycin u. a.⁸⁾ einzubeziehen, die zum Teil ein dem eigentlichen Adenin-Nucleosid-Teil des NAD ähnliches Molekül oder durch zusätzliche funktionelle Gruppen mehr oder weniger stark verändertes Molekül besitzen.

Zur Synthese der Verbindungen vom Typ I, II und III

Die in Tabelle 2 aufgeführten Nicotinyllaminosäureäthylester (I) wurden durch Umsetzung von Nicotinyllchlorid-HCl mit dem entsprechenden Aminosäureäthylester-HCl im Molverhältnis 1:1 in Chloroformlösung und unter Verwendung von Pyridin als basisches Reaktionsmittel nach einem abgewandelten Verfahren von E. Späth⁹⁾ erhalten. Für die Verwendung von Cystein als S-haltige Aminosäure zur Darstellung des entsprechenden Nicotinyllaminosäureesters wurde die bei der Reduktion des L-Cystins entstehende freie SH-Gruppe durch die Benzylgruppe geschützt. Dabei wurde nach einer Vorschrift von Harington und Rivers¹⁰⁾ verfahren.

Zur Darstellung der Verbindungen vom Typ II bzw. III als Komponenten von NAD-Analogen ist zu sagen, daß zuerst die OH-Gruppen der

Ribose bzw. der Glucose benzyliert, danach der benzylierte Zucker mit einem entsprechenden Nicotinyllaminosäureäthylester gekuppelt wurden. Dadurch erhielten wir Verbindungen, in denen die Carboxamino-Gruppe des Pyridinringes, die auf die wasserstoffübertragende Wirkung des Coenzyms NAD durch Ausbildung einer konjugierten Doppelbindung am Pyridinring einen Einfluß hat, durch Bildung einer peptidähnlichen Bindung verändert und auch die OH-Gruppen des Kohlenhydrat-Teils blockiert werden.

Zur Benzylierung aller OH-Gruppen des Kohlenhydrat-Teils wurde ein Verfahren von H. M. Kissman und Ch. Piddacks¹¹⁾ angewandt. Die Benzoylgruppe am C-1-Atom wurde mit HBr/Eisessig abgespalten und das Brom-Derivat mit Acetanhydrid in die entsprechende 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose bzw. 1-O-Acetyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-β-D-glucopyranose überführt. Analog verlief die Reaktion mit p-Fluorbenzoylchlorid zur Darstellung der 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-p-fluorbenzoyl-β-D-ribofuranose. Die Kupplung der Komponenten zum benzylierten Nucleosid-Derivat erfolgte analog abgewandelter Vorschriften von L. Haynes und J. Davoll u. a.¹²⁾. Die Kohlenhydrat-Komponente (benzylierte 1-O-Acetyl-Ribose bzw. Glucose) wurde zunächst durch Reaktion in mit HCl-Gas gesättigtem Äther in die 1-Chlor-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose bzw. 1-Chlor-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-β-D-glucopyranose überführt, die dann in Acetonitrillösung mit der berechneten Menge des entsprechenden Nicotinyllaminosäureesters (Molverhältnis 1:1) durch mehrtägiges Stehen in der

Tabelle 2: Nicotinyllaminosäureäthylester (I) aus Nicotinyllchlorid-HCl und Aminosäureäthylester im Molverhältnis 1:1

lfd. Nr.	Aminosäure in (I)	Bruttoformel	Ausbeute %	Schmp. °C	Abkürzung
1.	Gly	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₃	54	53- 55	Nic. gly. ester
2.	Ala	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃	40	48- 50	Nic. ala. ester
3.	Met	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	24	57- 60	Nic. met. ester
4.	Glu	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅	73	Öl	Nic. glu. ester
5.	Tryp	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	68	123-124	Nic. try. ester
6.	Lys	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₄	43	57- 60	Di. Nic. lys. ester
7.	S-Bzl. -Csy	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	75	118-119	Nic. S-bzl. cys. ester
8.	Tyr	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄	73	143-144	Nic. tyr. ester

Tabelle 3: Benzoylierte Nucleosid-Derivate (II, III) aus 1-Acetyl-2, 3, 5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose und Nicotinylaminosäureäthylester im Verhältnis 1:1

lfd. Nr.	Aminosäure in (II)	Bruttoformel	Ausbeute %	Schmp. °C	Abkürzung
1.	Gly	$C_{36}H_{33}ClN_2O_{10} \cdot 1H_2O$	26	90–95	Nic. gly. rib.
2.	Met	$C_{39}H_{39}ClN_2O_{10} \cdot 2H_2O$	23	—	Nic. met. rib.
3.	Glu	$C_{41}H_{41}ClN_2O_{12} \cdot 1H_2O$	55	—	Nic. glu. rib.
4.	Tryp	$C_{45}H_{40}ClN_3O_{10} \cdot 1H_2O$	1	105–122	Nic. try. rib.
5.	Gly ^{a)}	$C_{36}H_{30}ClF_3N_2O_{10} \cdot 1H_2O$	21	89–91	Nic. gly. pF-rib.
6.	Gly ^{b)}	$C_{44}H_{39}ClN_2O_{12} \cdot 1H_2O$	8	105–115	Nic. gly. gluc.

a) statt 3 Benzoylgruppen drei *p*-Fluorbenzoylgruppen des Riboseteils

b) statt Ribose benzoylierte Glucose als Kohlenhydratteil (Typ *m*)

Kälte reagiert. Der durch das Einengen im Vakuum bei Zimmertemperatur zurückbleibende Rückstand wurde zunächst in Chloroform, dann in Essigester gelöst. Es wurden bis zu drei Fraktionen erhalten: Fraktion I: der in Chloroform unlösliche Teil (entfällt oft); Fraktion II: der in Chloroform lösliche, in Essigester unlösliche Teil; Fraktion III: der in Essigester lösliche Teil. Diese letzte Fraktion erwies sich nach der Konstitutionsbestimmung als das gewünschte Nucleosid-Derivat (II, III). In Tabelle 3 werden die Ausbeuten und Schmelzpunkte der rein erhaltenen Produkte vom Typ II und III wiedergegeben.

Testversuche an *Drosophila melanogaster* M.

Zur Prüfung der Wirksamkeit der synthetisierten I-, II- und III-Derivate (Tabelle 2 und 3) und der 21 NAD-Analogen (Tab. 1) an Insekten wurden diese Verbindungen in Konzentrationen von 1%, 0,5%, 0,2% und 0,1% dem Fliegenfutter beigegeben. Daneben wurde zum Vergleich auch die fluorhaltige Verbindung Nic. gly. pF-rib. auf ihre Wirksamkeit an *Drosophila* getestet (Tab. 2 bis 5).

Methodik: Zu diesem Zwecke wurden die durch Erhitzen sterilisierten, trockenen Zuchtgefäße in der Reihenfolge mit je 0,5g; 0,25g; 0,1g oder 0,05g der ausgewählten Verbindung versetzt, die kurz vor der Futterzugabe in 0,5–1ml reinem Alkohol gelöst und anschließend mit 5ml kaltem Wasser versetzt wurden. Danach wurden sofort 45g heißes Futter hinzugegeben, sorgfältig gerührt und geschwenkt. Konzentrationen dieser Verbindungen wie oben angegeben.

Für die Herstellung des Futters für 12 Zucht-

gefäße wurden 6g Agar-Agar in 500ml Wasser erhitzt, dann mit einem Eßlöffel Rübensirup und anschließend mit 70g Maismehl, vorher aufgequollen in 250ml Wasser, versetzt. Bei allmählicher Zunahme der Viskosität des Futters, das zu diesem Zeitpunkt mit einer Messerspitze Nipagin als Konservierungsmittel versetzt wurde, wurden 45g heiß in die Zuchtgefäße, in denen sich die zu prüfende Verbindung befindet, gefüllt und sorgfältig vermischt. Dann wurden nach dem Abkühlen in jedes Zuchtgefäß je 10 *Drosophila*-Paare hineingesetzt. Nach 7 Tagen wurden die alten Tiere ausgeschüttet. Die jungen Tiere schlüpfen nach weiteren 5–7 Tagen und wurden dann ausgezählt.

Ergebnisse: Im Verlauf der Untersuchung zeigte es sich, daß Nic. gly. ester und Nic. ala. ester in einer Konzentration von 0,5g je 50g Futter und Lösung zwar die Bildung von Fliegenpuppen ermöglichen, aber daß selbst keine Fliegen mehr schlüpfen. Von den anderen Nicotinylaminosäureestern zeigen nur noch Nic. met. ester in dieser Konzentration eine deutliche Verringerung der Anzahl der geschlüpfen Fliegen. Die anderen Konzentrationen dieser Ester beeinflussen nicht die Vermehrung: Tab. 4.

Von den hergestellten benzoylierten Nucleosid-Derivaten (Verbindungstyp II u. III) zeigen Nic. gly. rib., Nic. ala. rib., Nic. glu. rib., Di. Nic. lys. rib., Nic. gly. gluc. und Nic. tyr. rib. in Konzentrationen von 1% bzw. 0,5% (0,5g bzw. 0,25g je Futtermenge und Lösung) eine negative Wirkung auf die Vermehrung. Es wurden bei einigen Futteransätzen wie oben nur Puppen ausgebildet, aus denen keine Fliegen schlüpfen. In einer Konzentration von 0,2% übte nur noch

Tabelle 4: Wirksamkeit der Nicotinylninosäure ester (I) an *Drosophila melanogaster* M.

Nr.	Verbindung	Zahl der geschlüpften von	1%	Fliegen bei 0.5%	Konzentrationen der 0.2%	Testsubstanz 0.1% im Futter
1.	Nic. gly. ester	—	—	693	512	406
2.	Nic. ala. ester	—	—	547	565	226
3.	Nic. met. ester	63	—	283	223	240
4.	Nic. S-bzl. cys. ester	524	—	506	441	459
5.	Nic. glu. ester	428	—	632	510	357
6.	Nic. try. ester	420	—	188	317	317
7.	Nic. tyr. ester	725	—	577	680	719
8.	Di. Nic. lys. ester ^{a)}	585	—	546	615	387

a) dargestellt im Molverhältnis Lys-ester und Nic. 1:2

Tabelle 5: Wirksamkeit der benzoilylierten Nucleosid-Derivate (II) an *Drosophila melanogaster* M.

Nr.	Verbindung	Zahl der geschlüpften von	1%	Fliegen bei 0.5%	Konzentrationen der 0.2%	Testsubstanz 0.1% im Futter
1.	Nic. gly. rib. ^{a)}	—	—	80	264	285
2.	Nic. ala. rib. ^{b)}	—	—	30	365	346
3.	Nic. met. rib. ^{c)}	10	—	618	587	604
4.	Nic. S-bzl. cys. rib. ^{d)}	94	—	400	427	445
5.	Nic. glu. rib. ^{e)}	—	—	194	350	461
6.	Nic. try. rib. ^{f)}	109	—	175	324	345
7.	Nic. tyr. rib. ^{g)}	—	—	—	237	253
8.	Di. Nic. lys. rib. ^{h)}	42	—	132	192	219
9.	Nic. gly. gluc. ⁱ⁾	—	—	—	9	191
10.	Deb. Nic. gly. rib. ^{j)}	—	—	117	106	87
11.	Nic. gly. pF-rib. ^{k)}	—	—	—	214	323

a) reines Produkt, Schmp. 90-95°C; b) mit nicht umgesetzten Komponentenanteilen verunreinigtes Produkt (Rohprodukt), Schmp. 60-65°C; c) reines Produkt, Öl; d) Rohprodukt, Schmp. 50-58°C; e) reines Produkt, Öl; f) reines Produkt, Schmp. 105-122°C; g) Rohprodukt, Schmp. 98-100°C; h) Rohprodukt, Schmp. 95-105°C; i) gereinigtes Produkt, Schmp. 105-115°C; j) debenzoyliertes Nic. gly. rib., Schmp. 101-104°C, reines Produkt; k) reines Produkt, Schmp. 89-91°C.

Nic. gly. gluc. eine negative Wirkung aus. Zum Vergleich zeigten das debenzoylierte Nic. gly. rib. und Nic. gly. pF-rib. in den Konzentrationen von 1% und 0.5% eine Wirkung: Tab. 5.

Experimenteller Teil^{1,13)}

Die folgenden Versuchsbeschreibungen dienen als Beispiel für Synthese der Verbindungen vom Typ I, II und III.

Nicotinyltryptophanäthylester (Nic. try. ester) (Tab. 2, 1fd. Nr. 5)

8.9g (0.05 Mol) Nicotinylchloridhydrochlorid werden in 100ml abs. Chloroform suspendiert. Danach werden 13.7g (0.05 Mol) Tryptophanäthylester-hydrochlorid hinzugefügt und kurze Zeit stark gerührt. Nun kommen tropfenweise und

unter Wasserkühlung 8-10ml Pyridin hinzu, nach einigen Minuten nochmal die gleiche Menge. Es wird dann noch ca. 1 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Die Lösung wird dann im Schütteltrichter 2mal mit je 20ml Wasser, 3mal mit je 20ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und dann 2mal mit je 20ml Wasser geschüttelt. Die Chloroformlösung wird mit Na₂SO₄ getrocknet und nach dem Abfiltrieren bis zu einem dicken Sirup eingengt. Das restliche Pyridin wird mit Toluol abdestilliert. Der Rückstand wird nochmals in ca. 100ml Chloroform gelöst, 5 mal mit je 20ml Wasser geschüttelt und gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und wieder bis zur Kristallisation eingedampft.

Ausbeute: 11.5g Nicotinyltryptophanäthylester (68

% der Theorie) vom

Schmp.: 123-124°C

$C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337.38)

	C	H	N
Ber.:	67.64	5.67	12.46%
Gef.:	67.80	5.90	11.60%

N^1 -[2',3',5'-Tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranosyl]-nicotinyglycinäthylester- N^1 -chlorid (Nic. gly. rib.) (Tab. 3, 1fd. Nr. 1)

15.2g (0.03 Mol) 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranose werden in 600ml mit HCl unter Eiskühlung gesättigtem Äther durch 7-tägiges Stehen im Kühlschrank bei ca. 5°C gelöst. Danach wird von ausgefallenen Verunreinigungen abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Es wird der Rückstand 3mal mit je 30ml Benzol behandelt, das im Vakuum dann abgedampft wird. Der sirupöse Rückstand wird in 600ml Acetonitril gelöst und tiefgekühlt: Lösung A.

6.3g (0.03 Mol) Nicotinyglycinäthylester werden in 50ml Acetonitril gegeben, gelöst und zur gekühlten Lösung A gegeben. Es wird mit 50ml kaltem Acetonitril nachgespült. Die Reaktionslösung bleibt 7 Tage im Kühlschrank stehen.

Nach dem Abfiltrieren vom Ausgefallenen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 50ml Chloroform aufgenommen. Die ebenfalls gekühlte Chloroformlösung wird langsam mit kaltem Äther überschichtet und dann durch Umrühren vermischt. Es fällt ein schmieriger Niederschlag aus, der im Kühlschrank stehenbleibt. Dabei kristallisiert ein kleiner Teil aus. Es wird nun das Lösungsmittel vorsichtig abdekantiert und mit kaltem Äther nachdekantiert. Der sirupöse Rückstand wird nun in ca. 50ml Essigester gelöst, wobei ein Teil unlöslich zurückbleibt, der abgesaugt wird: Fraktion I. Die Essigesterlösung wird gleichfalls tiefgekühlt, mit kaltem Äther überschichtet und durch Umrühren vermischt. Es fällt ein schmieriger Niederschlag aus, der abgesaugt, mit kaltem Äther überschichtet, gewaschen und im Vakuum-Exsiccator zu einem weiß-gelblichen Pulver getrocknet wird: Fraktion II.

Fraktion I (der in Essigester unlösliche Teil) ergab 1.4g Umsetzungsprodukt, bezogen auf das Nicotinyglycinäthylester- N^1 -hydrochlorid:

$C_{10}H_{13}ClN_2O_3$ (244.69)

	C	H
Ber.:	49.1	5.36%

Gef.: 49.8 5.40%

Fraktion II: 5.4g N^1 -[2',3',5'-Tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranosyl]-nicotinyglycinäthylester- N^1 -chlorid $\cdot 1H_2O$ (26.65% d. Th.) vom

Schmp.: 90-95°C

$C_{36}H_{33}ClN_2O_{10} \cdot 1H_2O$ (707.15)

	C	H	N
Ber.:	61.15	5.0	3.96%
Gef.:	61.10	5.2	4.30%

N^1 -[2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranosyl]-nicotinyglycinäthylester- N^1 -chlorid (Nic. gly. gluc.) (Tab. 3, 1fd. Nr. 6)

19.2g (0.03 Mol) 1-*O*-Acetyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranose werden in 1200ml mit HCl-Gas in der Kälte gesättigtem Äther durch 14-tägiges Stehen im Kühlschrank gelöst, wobei die Verbindung in die 1-Chlor-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranose umgewandelt wird. Die Lösung wird nach dem Abfiltrieren von ausgefallenen Verunreinigungen bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedampft, der sirupöse Rückstand 3mal mit je 30ml Benzol gelöst, das abdestilliert wird, und anschließend in 500ml kaltem Acetonitril gelöst: Lösung A.

6.3g (0.03 Mol) Nicotinyglycinäthylester werden in 50ml Acetonitril gelöst, in der Kälte zur Lösung A zugegeben und mit 50ml Acetonitril nachgespült. Die Reaktionsmischung bleibt 7 Tage im Kühlschrank, wonach nach dem Abfiltrieren von Ausgefallenem diese im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen wird. Die Lösung wird dann stark abgekühlt und mit kaltem Äther überschichtet und anschließend vermischt. Nach dem Absetzen des schmierigen Niederschlages wird die überstehende Lösung abdekantiert und der Rückstand mit Essigester behandelt, worin er sich voll löst. Die Essigesterlösung wird in der Kälte ebenfalls mit Äther behandelt. Der schmierige Niederschlag wird nach dem Absetzen abgesaugt, mit Äther ausgewaschen und im Vakuum-Exsiccator getrocknet.

Ausbeute: 2.2g N^1 -[2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranosyl]-nicotinyglycinäthylester- N^1 -chlorid $\cdot 1H_2O$ (8.8% d. Th.) vom

Schmp.: 105-115°C

$C_{44}H_{39}ClN_2O_{12} \cdot 1H_2O$ (841.29)

	C	H	N
Ber.:	62.82	4.91	3.33%
Gef.:	63.00	4.90	3.80%

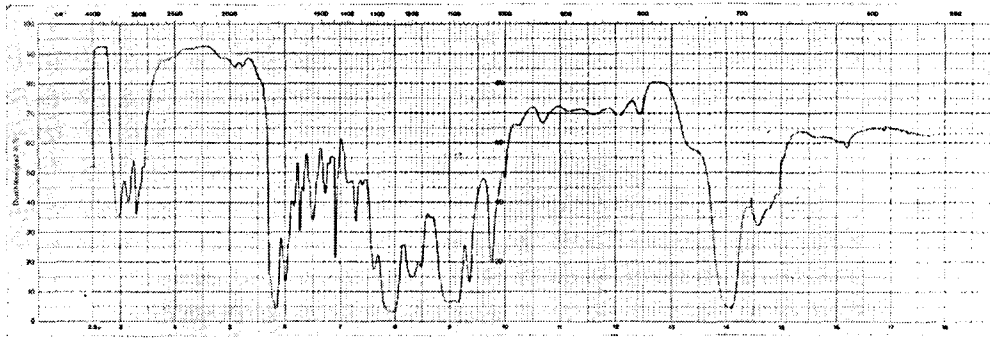


Abb 1. IR-Spektrum von Nic. gly. rib. (Tab. 3, 1fd. Nr. 1)

Untersuchungen zur Konstitutionsbestimmung

1. Die Ergebnisse der Elementaranalyse (C, H, N, S, Hal.) für die Nicotinylnucleosid-ester (I) und für die reinen benzylierten Nucleosid-Derivate (II, III) Nic. gly. rib., Nic. met. rib., Nic. glu. rib., Nic. try. rib., Nic. gly. gluc. und Nic. gly. pF-rib. stimmen mit den berechneten Werten überein. Dagegen zeigen die mit nicht umgesetzten Komponentenanteilen verunreinigten benzylierten Nucleosid-Derivate Abweichungen von 10 bis 30% von berechneten analytischen Werten.
2. Die qualitativ-analytischen Bestimmungen der Nucleosid-Derivate auf Kohlenhydrat nach *Molisch*, *Tollens* und *Seliwanow* verliefen in allen Fällen positiv. Die Reaktionsstärke wird aber deutlich durch die Substituenten beeinflusst und zeigt geringere Farbreaktionen als die reinen Kohlenhydrate.
3. Die Dünnschichtchromatographie aller in Tab. 2 und 3 beschriebenen Verbindungen zeigt nach alkalischer Hydrolyse das Vorhandensein der entsprechenden *Aminosäure* im Molekül.
4. Die Molekulargewichte der benzylierten Nucleosid-Derivate wurden mittels eines *Knaur*-Dampfdruckosmometers ermittelt und zeigten mit den berechneten Werten eine gute Übereinstimmung, z. B.:

Nic. gly. rib. MG Ber.: 707,15; Gef.: 690

Nic. gly. gluc. MG Ber.: 814,29; Gef.: 802

Zusammenfassung: Es wurde über die Synthese von 8 Nicotinylnucleosid-estern und diese enthaltende Nucleosid-Derivate, z. B. N¹-[2',3',5'-Tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl]-nicotinyglycinäthylester-N¹-chlorid, berichtet. Diese, natürlich vor-

kommenden NAD-Komponenten konstitutionell nahestehenden, unphysiologischen Verbindungen sowie 21 NAD-Analogen wurden unter Verwendung von *Drosophila melanogaster* getestet, wobei N¹-[2',3',5'-Tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl]- und N¹-[2',3',4',6'-Tetra-O-benzoyl-β-D-glucopyranosyl]-nicotinyglycinäthylester-N¹-chlorid sowie drei weitere Analoge eine gewisse Wirksamkeit auf den Stoffwechsel und die Generationsfolge der Testinsekten zeigten.

References

- 1) Riemschneider, R., Ruiz, M. und da Rocha, M. C.: unveröffentlichte Arbeiten (UFSM).
- 2) Riemschneider, R., Göhring, O. und Frömming, E.: *Z. Naturforsch.*, 16b, 704 (1961).
- 3) Riemschneider, R.: *Mh. Chem.*, 95, 164 (1964).
- 4) Riemschneider, R.: *Z. Naturforsch.*, 16b, 142 (1961).
- 5) Riemschneider, R. und Pehlmann, H.: *Z. Naturforsch.*, 20b, 540 (1965).
- 6) Riemschneider, R., Schwarz, H. und Hein, H. J.: unveröffentlichte Arbeiten (FU. Berlin).
- 7) Riemschneider, R., Brendel, K. und Preuß, K.: *Mh. Chem.*, 92, 1235 (1961).
- 8) Michelson, A. M.: "The Chemistry of Nucleosides and Nucleotides", S. 39, Academic Press, London, New York (1963).
- 9) Spitzer, E. und Spitzer, H.: *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 59, 1477 (1926).
- 10) Harington und Rivers: *Biochem. J.*, 38, 417 (1944).
- 11) Kissman, H. M. und Piddacks, Ch.: *J. Amer. chem. Soc.*, 77, 18 (1955).
- 12) Haynes, L. J., Hughes, N. A., Kenner, J. W. und Todd, A.: *J. Chem. Soc.*, London 3727 (1957), 3733 (1957).
- 13) Pehlmann, Diss: FU. Berlin (1975).