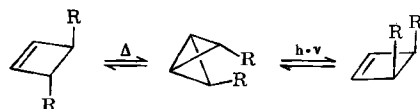


butan-Ringgerüst. Belichtung von (4) bei Raumtemperatur oder -70°C bewirkt eine Spaltung in Hexamethylbenzol und Acetanhydrid.

Beachtenswert ist, daß das *anti*-konfigurierte Ozonid (5) unter den gleichen Bedingungen nicht umgelagert wird. Dieser Befund ist Ausdruck dafür, daß die sterische Spannung im *syn*-Isomeren (3) größer ist als in (5).

Valenzisomerisierungen im System Cyclobuten \rightleftharpoons Bicyclobutan sind im Zusammenhang mit den Selektionsregeln von Woodward und Hoffmann von aktuellem Interesse^[4]. Die Umwandlung eines *cis*-konfigurierten Cyclobutens wie (3) in ein *endo,endo*-disubstituiertes Bicyclobutan wie



(4) ist thermisch „verboten“, bei photochemischer Anregung jedoch „erlaubt“.

Die beschriebene Umlagerung (3) \rightarrow (4) ist unseres Wissens das erste Beispiel für die direkte Umwandlung eines Cyclobutens in ein Bicyclobutan. Zudem ist sie eine erneute Bestätigung dafür^[4,5], daß durch Ag^+ -Ionen eine Umkehrung der für die thermische, nicht katalysierte Reaktion geforderten Stereochemie erzwungen werden kann.

9,10,11-Trioxa-pentacyclo[6.2.1.0^{2,7}.0^{3,5}.0^{4,6}]undecan (4)

Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von 5.00 g (0.019 mol) Ozonid (3) in 40 ml wasserfreiem Aceton wird nach Zugabe von 50 mg wasserfreiem AgBF_4 in einem geschlossenen Gefäß unter Stickstoff 16 Std. bei 20°C gerührt. Abziehen des Lösungsmittels und Filtration des Rückstandes in Petroläther über eine Al_2O_3 -Säule ergeben 4.50 g (90% Ausbeute) (4).

Eingegangen am 19. Dezember 1972 [Z 759]

[1] Kleine Ringe, 13. Mitteilung. – 12. Mitteilung: G. Maier u. F. Boßlet, Tetrahedron Lett. 1972, 4483.

[2] G. Maier u. M. Schneider, Angew. Chem. 83, 885 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 809 (1971).

[3] R. Criegee, G. Schröder, G. Maier u. H.-G. Fischer, Chem. Ber. 93, 1553 (1960).

[4] G. Maier: Valenzisomerisierungen. Verlag Chemie, Weinheim 1972.

[5] L. A. Paquette, Accounts Chem. Res. 4, 280 (1971).

Stereospezifische Oxidation von Alkenen mit Jod-tris(trifluoracetat)

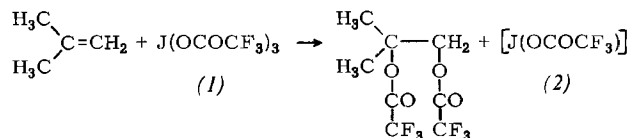
Von Joachim Buddrus^[*]

Bekanntlich wirken Acetate von Metallen in höherem Oxidationszustand oxidierend. So überführen Bleitetra-, Thalliumtri- und Quecksilberdiacetat Alkene in ein Gemisch aus Allylacetaten sowie Diacetaten *vic.* und *gem.* Diolen^[1]. Im allgemeinen überwiegt dabei das Allylacetat.

[*] Priv.-Doz. Dr. J. Buddrus
Institut für Spektrochemie und Angewandte Spektroskopie
46 Dortmund, Bunsen-Kirchhoff-Straße 11

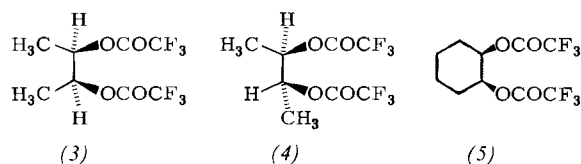
Äthylendiacetate sind, sofern sie überhaupt entstehen, *cis-trans*-Gemische.

Wir fanden, daß auch Jod-tris(trifluoracetat) (1)^[2] Alkene oxidiert. Suspendiert man es in olefinfreiem Pentan und tropft ein Alken zu, so tritt bei Raumtemperatur eine rasche Reaktion ein. Hierbei entstehen Ester von *vic.* Diolen in Ausbeuten von 50–70%. Isobutylen ergibt 1,1-Dimethyl-äthylen-bis(trifluoracetat).



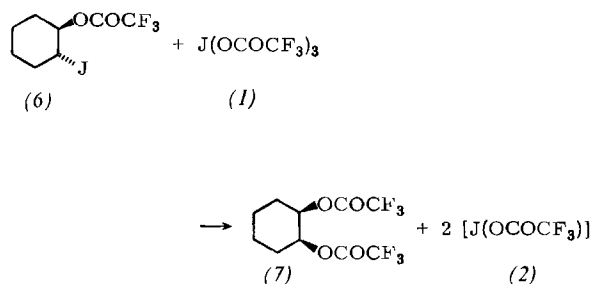
Das gleichzeitig gebildete Jod-mono(trifluoracetat) (2) läßt sich nicht isolieren, sondern nur Jod. (2) kann aber indirekt durch Addition an überschüssiges Alken nachgewiesen werden, wobei Jodhydrine (als Trifluoressigsäure-ester) entstehen.

Die Oxidation des Alkens verläuft weitgehend stereospezifisch. *cis*-2-Buten^[3] liefert hauptsächlich die *meso*-Verbindung (3) [(3):(4)=97:3], *trans*-2-Buten^[3] hauptsächlich die *d,l*-Verbindung (4) [(3):(4)=9:91]. Cyclohexen wird in (5) und die entsprechende *trans*-Verbindung im



Verhältnis 94:6 überführt. Die Trennung der Isomeren gelingt gaschromatographisch (stationäre Phase: β,β' -Oxydipropionitril), die Identifizierung ebenfalls gaschromatographisch und kernresonanzspektroskopisch durch Vergleich mit authentischen Proben^[4].

Der Grad der Stereospezifität hängt von der Polarität des Lösungsmittels ab. So beträgt das Verhältnis der isomeren 1,2-Diolderivate des Cyclohexans in Pentan 94:6, in Chloroform 91:9 und in Methylenchlorid 85:15. Diese Abhängigkeit spricht gegen einen Synchronmechanismus^[5]. Es wird ein Zweistufenmechanismus vermutet: Der elektrophilen *trans*-Addition von (1) an das Alken folgt die Substitution der Kohlenstoff-Jod-Bindung durch das Trifluoracetat-Ion unter Inversion am Kohlenstoff. Eine solche Inversion läßt sich durch die Reaktion von (6) mit (1) demonstrieren, die ebenfalls in Pentan bei Raumtemperatur abläuft.



Hierbei geht die *trans*-Verbindung (6) [$J_{\text{CHJ}} = 10.5 + 9.5 + 4.5 \text{ Hz}$] in die *cis*-Verbindung (7) über [(7): entsprechende *trans*-Verbindung=95:5]. Der Mechanismus wird noch untersucht.

Die Oxidation von Alkenen durch (1) läßt sich mit der von Alkenen durch Jod und Silbersalze von Carbonsäuren in wasserhaltiger Essigsäure nach Woodward und Brucher^[6] vergleichen. In beiden Fällen entstehen *cis*-1,2-Diolderivate.

Orientierende Versuche zeigen, daß gelegentlich Umlagerungen eintreten. Während Isobutylen und Tetramethyläthylen nur das erwartete Derivat des vic. Diols ergeben, liefert 2-Methyl-2-buten neben einem solchen Derivat auch 1-Methyl-isobutyliden-bis(trifluoracetat), ein Derivat eines gem. Diols (Verhältnis 2:1). Styrol wird haupt-

sächlich ins Umlagerungsprodukt 2-Phenyl-äthyliden-bis(trifluoracetat) überführt.

Eingegangen am 2. Oktober 1972, ergänzt am 5. Dezember 1972
[Z 757]

[1] Vergleich der Oxidationsmittel siehe J. B. Lee u. M. C. Price, Tetrahedron 20, 1017 (1964).

[2] M. Schmeisser, K. Dahmen u. P. Sartori, Chem. Ber. 100, 1633 (1967).

[3] Bezogen von der Fa. Fluka, Buchs; Reinheit $\geq 99\%$.

[4] (3) und (4) wurden aus den entsprechenden *meso*- und *d,l*-Diolen – bezogen von der Fa. Bayer, Leverkusen – und Trifluoressigsäureanhydrid hergestellt.

[5] Zur Abhängigkeit der Stereospezifität der Stilbenbromierung vom Lösungsmittel siehe G. Heublein, Angew. Chem. 77, 917 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 881 (1965); Z. Chem. 6, 201 (1966); 8, 108 (1968).

[6] R. B. Woodward u. F. V. Brucher, J. Amer. Chem. Soc. 80, 209 (1958).

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Anwendung deuterierter Verbindungen zum Studium des Tyrosin-Dopa-Stoffwechsels bei der Phenylketonurie

Von H.-Ch. Curtius^[*]

Die Anwendung radioaktiver Isotope zur Markierung von Stoffwechselvorgängen beim Menschen ist nicht ohne Risiko und nur in speziellen Fällen möglich. Nicht-strahlende, stabile Isotope wie ^{15}N , ^{13}C oder Deuterium fanden bis heute wenig Anwendung, da ihre Messung analytische Probleme aufwarf. Das geeignetste Instrument zum Nachweis stabiler Isotope ist das Massenspektrometer. Die Trennung und Reinigung der verschiedenen Verbindungen vor der Massenspektroskopie ist aber sehr umständlich und im allgemeinen mit einer geringen Ausbeute verbunden. Seit der Einführung der Kombination Gaschromatographie/Massenspektroskopie hat sich dieses Problem wesentlich vereinfacht. Komplizierte biologische Gemische können nun bis in den Nanogramm-Bereich gaschromatographisch getrennt und anschließend im Massenspektrometer auf ihren Isotopengehalt analysiert werden^[1, 2].

Wir haben mit Hilfe von stabilen Isotopen den Tyrosin- und Phenylalanin-Stoffwechsel bei der Phenylketonurie untersucht. Bei dieser Erkrankung findet keine Umwandlung von Phenylalanin in Tyrosin statt, d.h. der Phenylalanin-Hydroxylasekomplex ist defekt. Die Ursachen der Symptome dieser Krankheit (Schwachsinn, neurologische Erscheinungen, teilweises Fehlen der Pigmentierung) sind bis heute weitgehend ungeklärt.

Phenylketonurie-Patienten mit hohem Plasma-Phenylalaninspiegel scheiden im Urin abnormal niedrige Konzentrationen an Katecholamin-Metaboliten aus. *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, daß die Umwandlung von Tyrosin zu Dopa durch die Tyrosin-Hydroxylase, die aus Nebennieren von Rindern isoliert wurde, durch

hohe Phenylalanin-Konzentrationen gehemmt wird^[3]. Um die Umwandlung von Tyrosin zu den biogenen Aminen bei Phenylketonurie-Patienten *in vivo* quantitativ zu erfassen, haben wir Belastungsteste mit deuteriertem L-Tyrosin durchgeführt (150 mg/kg Körpergewicht). Die Tests wurden bei Patienten mit hohem (25 bis 35 mg/100 ml), mittlerem (15 bis 20 mg/100 ml) und niedrigem Plasma-Phenylalanin-Spiegel ($< 4 \text{ mg/100 ml}$) sowie bei gesunden Kontrollen durchgeführt. Die Ausscheidung von Tyrosin-Metaboliten (Dopamin, 4-Hydroxy-3-methoxyphenylglykol, Homovanillinsäure, Vanillinmandelsäure) im Urin wurde mittels Gaschromatographie/Massenspektroskopie untersucht. Patienten mit hohem Phenylalanin-Spiegel zeigten einen nur sehr geringen Anstieg der genannten Metabolite, bei mittlerem Phenylalanin-Spiegel war die Ausscheidung etwas höher. Bei niedrigem Phenylalanin-Spiegel beobachteten wir einen starken Anstieg der Urinmetabolite, analog zu den gesunden Kontrollen. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß die Tyrosin-Hydroxylase-Aktivität *in vivo* und damit die Bildung der biogenen Amine und des L-Dopa von der Phenylalanin-Konzentration im Plasma und in den Geweben abhängig ist. Um diese Befunde zu sichern, wurden dieselben Patienten mit 50 mg L-Dopa/kg belastet, während ihr Phenylalanin-Spiegel hoch war (ca. 30 mg/100 ml). Tatsächlich wurden die erwähnten Urinmetabolite nach einer einzigen L-Dopa-Gabe in deutlich erhöhten Konzentrationen ausgeschieden.

Die *in-vivo*-Hemmung der L-Dopa-Bildung durch Phenylalanin könnte ein bedeutender Faktor der Pathogenese der neurologischen Symptome und des Schwachsinn bei Phenylketonurikern sein.

[GDCh-Ortsverband Konstanz, am 6. Juli 1972] [VB 358]

[1] J. L. Pinkus, D. Charles u. S. C. Chatteraj, J. Biol. Chem. 246, 633 (1971).

[2] H.-Ch. Curtius, J. A. Völlmin u. K. Bärlocher, Clin. Chim. Acta 37, 277 (1972).

[3] M. Ikeda, M. Levitt u. S. Udenfriend, Arch. Biochem. Biophys. 120, 420 (1967).

[*] Priv.-Doz. Dr. H.-Ch. Curtius
Medizinisch-chemische Abteilung des Kinderspitals
CH-8032 Zürich, Steinwiesstraße 75 (Schweiz)