

Tabelle 1. $\delta(^{13}\text{C})$ -Daten der Verbindungen (1)–(4) [a].

	C_c	C_a	C_b	C_d	C_e	C_α	C_β	C_γ
(1)	119.5	120.4	125.3	127.3	114.0	29.9 (33.8)	24.1	33.8 (29.9)
(2) ^[2]	111.9	127.0	130.0	127.7	—	28.8	18.7	—
(3)	136.4	127.6	131.3	133.5	115.1	46.2	55.0	—
(4)	131.4	126.5	122.8	132.4	—	42.8	—	—

[a] Alle Werte in ppm, bez. auf internes TMS; Solvens $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ (5:1); Konz. 0.1 M. Experimentell gesicherte Zuordnungen sind kursiv, alternative Zuordnungsmöglichkeiten in Klammern angegeben. Die Spektren wurden mit einem Bruker-HX-90-Gerät bei 22.63 MHz Meßfrequenz unter ^1H -Breitbandentkopplung mit Fourier-Transform-Technik aufgenommen.

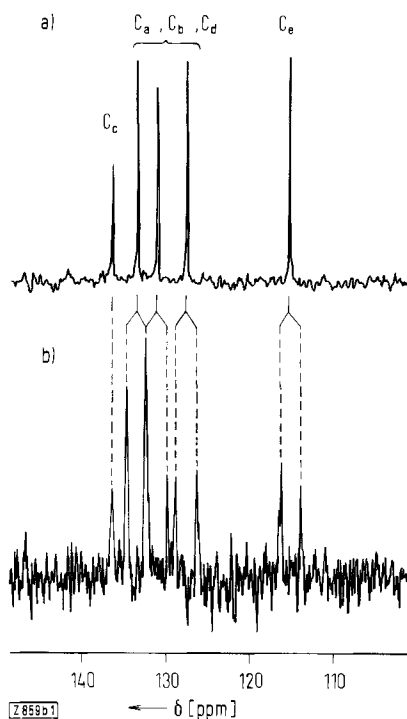


Abb. 1. Partielles ^{13}C -Fourier-Transform-NMR-Spektrum von (3): a) mit ^1H -Breitbandentkopplung, b) „off-resonance“- ^1H -Entkopplung.

hervor, daß in der ^{13}C -NMR-Spektroskopie die stereochemische Verwandtschaft dominiert: Nach dem Kriterium der maximalen Übereinstimmung der Resonanzfrequenzen muß man (1) und (2) sowie (3) und (4) einander zuordnen, während die verwandte elektronische Struktur der Verbindungspaare (1)/(3) und (2)/(4) aus den ^{13}C -Daten nicht abgeleitet werden kann.

Erst wenn der sterische Beitrag zur ^{13}C -NMR-Verschiebung durch den Vergleich (1)/(2) und (3)/(4) weitgehend eliminiert ist, läßt sich bei den Annulen für die Brücken-C-Atome C_α und C_β eine Hochfeldverschiebung erkennen, deren Ursache zum Teil dem Ringstromeffekt zugeschrieben werden kann. In (3) wird danach kein Ringstrom induziert, und die Verbindung kann nicht als homoaromatisch gelten.

Diese Feststellung widerspricht der Interpretation des ^{13}C -NMR-Spektrums von (3) durch Wenkert et al.^[6], die (3) als ersten neutralen Homoaromaten auffassen. Darüberhinaus haben die Autoren die Resonanz von C_c falsch zugeordnet und so zufällig eine Übereinstimmung mit der Resonanzfrequenz von C-1,6 in 1,6-Methano-[10]annulen

(114.6 ppm^[2]) hergestellt. Das relevante „off-resonance“-Experiment^[1], wodurch das Signal bei 136.4 ppm eindeutig als die C_c -Resonanz erkannt wird, zeigt Abbildung 1^[10].

Eingegangen am 10. Mai 1973 [Z 859b]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[1] J. B. Stothers: Carbon-13 NMR Spectroscopy. Academic Press, New York 1972.

[2] H. Günther, H. Schmickler, H. Königshofen, K. Recker u. E. Vogel, Angew. Chem. 85, 261 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 243 (1973).

[3] R. H. Levin u. J. D. Roberts, Tetrahedron Lett. 1973, 135.

[4] A. V. Kemp-Jones, A. J. Jones, M. Sakai, C. P. Beeman u. S. Masamune, Can. J. Chem. 51, 767 (1973).

[5] A. J. Jones, P. J. Garratt u. K. P. C. Vollhardt, Angew. Chem. 85, 260 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 241 (1973).

[6] E. Wenkert, E. W. Hagaman, L. A. Paquette, R. E. Wingard, Jr. u. R. K. Russell, J. C. S. J. Chem. Comm. 1973, 135.

[7] E. Vogel, U. H. Brinker, K. Nachtkamp, J. Wassen u. K. Müllen, Angew. Chem. 85, 760 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, Nr. 9 (1973).

[8] E. Vogel, A. Vogel, H.-K. Kübbeler u. W. Sturm, Angew. Chem. 82, 512 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 514 (1970).

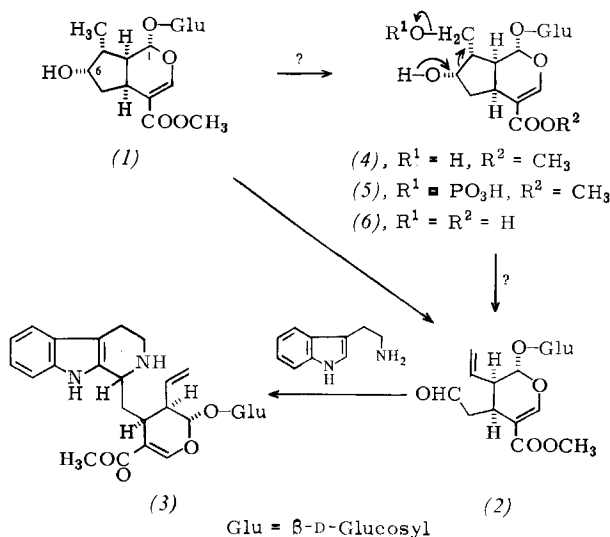
[9] E. Vogel u. H. Reel, J. Amer. Chem. Soc. 94, 4388 (1972).

[10] Tieftemperaturmessungen gaben keinen Hinweis darauf, daß (3) an einer Valenztautomerie beteiligt ist.

Totalsynthese von Hydroxyloganin und Hydroxyloganinsäure^[**]

Von Lutz-F. Tietzel^[*]

Die natürlich vorkommenden Monoterpen-Glykoside Loganin (1) und Secologanin (2) nehmen eine zentrale Stellung in der Biogenese der Indoalkaloide vom Typ Corynanthe^[1], Aspidosperma^[1] und Iboga^[1] sowie der Ipecacuanha^[2] und der Cinchona-Alkaloide^[3] ein.



[*] Dr. L.-F. Tietzel
Fachbereich 17 Chemie, Institut für Organische Chemie
der Universität
44 Münster, Orléans-Ring 23 und
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of
Technology, Cambridge, Mass. 02139 (USA)

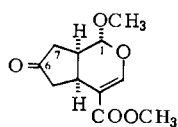
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem National Institute of Health (Grant GM 9686) gefördert.

Bei der in vivo erfolgenden Umwandlung von Loganin (1) in Secologanin (2) wird unter Spaltung des Cyclopentanringes eine Aldehydfunktion gebildet, die dann in einer Mannich-Kondensation mit biogenen Aminen wie Tryptamin zu Vincosin (3) reagieren kann^[4].

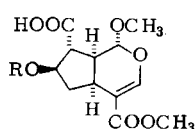
Der Mechanismus der biologischen Öffnung des carbocyclischen Ringes von (1) ist bisher unbekannt und ohne die Annahme von Zwischenstufen schwer verständlich.

Eine große Anzahl von Analogien gäbe es für die Spaltung einer Verbindung von der Art eines Hydroxyloganins (4), das in seiner phosphorylierten Form (5) in der angedeuteten Weise zu (2) fragmentieren könnte^[5]. Hierbei sind alle beteiligten Zentren anticoplanar angeordnet. Dies würde das bisher unbekannte Hydroxyloganin (4) zu einer Schlüsselverbindung in der Biosynthesesequenz der oben genannten Alkaloide machen.

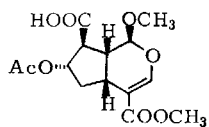
Ausgangsverbindung für die Totalsynthese von Hydroxyloganin (4) und Hydroxyloganinsäure (6) ist das Keton (7), das durch Photoaddition von 3-Cyclopentenyl-2-tetrahydropyranyläther und 2,2-Diformylsuccinsäure-methylester zugänglich ist^[6]. Umsetzung von (7) mit Magnesium-methylcarbonat in Dimethylformamid bei 135°C^[7] und anschließende Reduktion mit NaBH₄ ergaben die 6-Hydroxycarbonsäure (8). Die Carboxygruppe wird dabei ausschließlich am sterisch weniger gehinderten C-7 eingeführt.



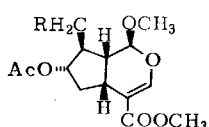
(7), (Racemat)



(8), R = H(Racemat)
(9), R = Ac(Racemat)
(10), R = Ac



(11)



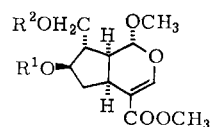
(12), R = OH
(13), R = OMs
(14), R = SC₂H₅
(15), R = H

Eine Antipodentrennung von (8) mit den üblichen Basen gelang nicht. (8) wurde daher zu (9) acetyliert [Fp = 164 bis 165°C, Ausbeute 69% bezogen auf (7)], das sich mit (-) und (+)- α -Methylbenzylamin zu (10) [Fp = 165 bis 166°C, $[\alpha]_D^{25} = -68^\circ$] und (11) [Fp = 164–165°C, $[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$] spalten ließ. Reduktion mit Diboran in Tetrahydrofuran lieferte die Alkohole (16) [Fp = 128–129°C, $[\alpha]_D^{25} = -75^\circ$] bzw. (12) [Fp = 129–130°C, $[\alpha]_D^{25} = +75^\circ$] in 92% Ausbeute.

Zum Beweis der angenommenen Stereochemie wurde (12) in das Mesylat (13), den Thioäther (14) und durch selektive Hydrierung mit Raney-Nickel in das (+)-6-O-Acetyl-1-O-methyl-6-epiloganin-aglucon (15) überführt. NMR-, IR-, UV-Spektrum und Drehwert stimmten mit denen des (-)-Antipoden von (15) überein, der aus authentischem Loganin hergestellt worden war^[8].

Hydrolyse von (16) mit Bariumhydroxid in wasserfreiem Methanol zum Diol (17), Überführung in das Dimesylat (18) [Fp = 146°C, $[\alpha]_D^{25} = -72^\circ$] und Austausch der Me-

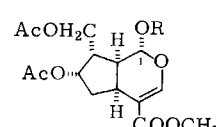
sylgruppen unter Epimerisierung an C-6 mit Tetraäthylammoniumacetat in Aceton ergaben das Diacetat (19) in 62% Ausbeute [Fp = 97°C, $[\alpha]_D^{25} = -31^\circ$].



(16), R¹ = Ac, R² = H

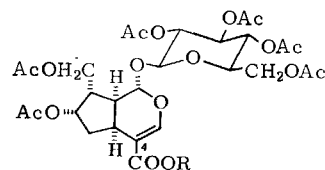
(17), R¹ = R² = H

(18), R¹ = R² = Ms



(19), R = CH₃

(20), R = H(+Anomeres)



(21), R = CH₃

(22), R = H

Die Spaltung der Acetalgruppierung von (19) gelang mit Perchlorsäure in wäßriger Essigsäure und erbrachte das Gemisch der anomeren Halbacetale (20) in 84% Ausbeute. Die ¹H-NMR-Daten deuten darauf hin, daß hierbei das Isomere mit pseudoaxialer Anordnung der OH-Gruppe^[9] zu etwa 90% vorliegt.

Glykosidierung der anomeren Halbacetale (20) mit β -D-2,3,4,6-Tetraacetyl-glucose und Bortrifluorid-Äther in Dichloräthan^[10] sowie chromatographische Trennung ergaben Hydroxyloganinhexaacetat (21) in 6% Ausbeute [$[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$, UV (CH₃OH): $\lambda_{\max} = 232$ nm (log $\epsilon = 4.01$)]. Entacetylierung und Hydrolyse der Esterfunktion an C-4 von (21) mit Bariumhydroxid in wäßrigem Methanol lieferten Hydroxyloganinsäure (6), die mit Diazomethan in Hydroxyloganin (4) [$[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$, UV (CH₃OH): $\lambda_{\max} = 236$ nm (log $\epsilon = 4.02$)], mit Acetanhydrid/Pyridin in Hydroxyloganinsäure-hexaacetat (22) [Fp = 158°C, $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$, UV (CH₃OH): $\lambda_{\max} = 234$ nm (log $\epsilon = 3.97$)] überführt wurde.

Umsetzung von Hydroxyloganin (4) mit Acetanhydrid/Pyridin und von (22) mit Diazomethan ergaben wiederum Hydroxyloganin-hexaacetat (21).

Die Identität der neuen Verbindungen ist durch Elementaranalysen, ¹H-NMR-, IR-, UV-Spektren und hochauflösende Massenspektren belegt.

[1] A. R. Battersby, Chem. Soc. Spec. Period. Rep. 1, 31 (1971), u. dort zit. Lit.

[2] A. R. Battersby u. B. Gregory, Chem. Commun. 1968, 134; A. R. Battersby u. R. J. Parry, ibid. 1971, 901.

[3] A. R. Battersby u. E. S. Hall, Chem. Commun. 1970, 194; A. R. Battersby u. R. J. Parry, ibid. 1971, 30, 31.

[4] A. R. Battersby, A. R. Burnett u. P. G. Parson, J. Chem. Soc. C 1969, 1193; W. P. Blackstock, R. T. Brown u. G. K. Lee, Chem. Commun. 1971, 910.

[5] C. A. Grob u. P. W. Schiess, Angew. Chem. 79, 1 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 1 (1967); C. A. Grob, Angew. Chem. 81, 543 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 535 (1969).

[6] G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, Jr., u. L.-F. Tietze, J. Amer. Chem. Soc. 95, 540 (1973).

[7] M. Stiles, J. Amer. Chem. Soc. 81, 2598 (1959).

[8] A. R. Battersby, E. S. Hall u. R. Southgate, J. Chem. Soc. C 1969, 721. Herrn Prof. Battersby, Cambridge (England), danke ich für eine Gabe von „natürlichem“ Loganin.

[9] E. L. Eliel u. R. M. Enanoza, J. Amer. Chem. Soc. 94, 8072 (1972).

[10] M. Kuhn u. A. von Wartburg, Helv. Chim. Acta 51, 1631 (1968).

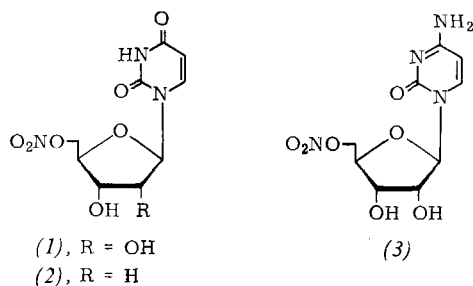
Die Synthese und Verfüterung eines spezifisch ^3H - und ^{14}C -markierten Hydroxylogans werden zur Zeit in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. A. R. Battersby, Cambridge, England, durchgeführt.

Eingegangen am 3. Mai 1973,
ergänzt am 29. Mai 1973 [Z 853]

5'-Nitrate von Pyrimidin-Nucleosiden: Salpetersäure-Analoga der Nucleotide^{[1][**]}

Von F. W. Lichtenthaler und H. J. Müller^[*]

Bei direkter Umsetzung ungeschützter Pyrimidin-Nucleoside mit Salpetersäure kann, je nach Reaktionsbedingungen, Nitrierung an C-5 der Nucleobase mit zusätzlicher Oxidation der 5'-Hydroxygruppe zur Carbonsäure^[2] oder Nitratisierung der Zucker-Hydroxyfunktionen zu Di-*O*- und Tri-*O*-nitro-nucleosiden eintreten^[3,4]. Wir beschreiben nun Bedingungen, die es gestatten, aus Ribo- und Desoxyribonucleosiden direkt^[5] und in präparativ brauchbaren Ausbeuten 5'-*O*-Nitro-nucleoside (Nucleosid-5'-nitrate), z. B. (1)–(3), darzustellen, die als Salpetersäure-Analoga der 5'-Phosphate pharmakologisches Interesse beanspruchen.



So liefert Uridin bei Umsetzung mit 90-proz. Salpetersäure (1.5 h, -70°C) ein Gemisch, das neben etwa 40% Ausgangsverbindung 5'-*O*-Nitro-uridin (1) und zwei Di-*O*-nitrate im Verhältnis 5:1 enthält. Hieraus läßt sich (1) durch Essigester-Extraktion in 44-proz. Ausbeute als Nadeln vom $\text{Fp} = 139^\circ\text{C}$ und $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 16^\circ$ gewinnen, während aus der Dinitrat-Fraktion bislang nur das 3',5'-Di-*O*-nitro-uridin durch schichtchromatographische Auftrennung als Blättchen vom $\text{Fp} = 179\text{--}182^\circ\text{C}$ und $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 12^\circ$, Ausbeute 5%, rein erhalten wurde.

Bei Anwendung der genannten Bedingungen auf 2'-Desoxyuridin lassen sich das 5'-*O*-Nitrat (2), $\text{Fp} = 175^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 42^\circ$, in 20-proz. Ausbeute neben 13% 3',5'-Di-*O*-nitro-2'-desoxyuridin, $\text{Fp} = 113^\circ\text{C}$ ($129^\circ\text{C}^{[3]}$), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 12^\circ$, gewinnen. Aus Cytidin entsteht unter den gleichen Bedingungen ein 5:1-Gemisch aus dem 5'-*O*-Nitrat (3) und zwei Dinitraten, aus dem sich (3) in 46-proz. Ausbeute als Nadeln vom $\text{Fp} = 160\text{--}161^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 28^\circ$, abtrennen läßt.

Der Beweis für das Vorliegen der 5'-*O*-Nitrate folgt eindeutig aus den NMR-spektroskopischen Daten von (1)–(3), insbesondere aus der Lage der 5'- CH_2 -Signale, die im Vergleich zu denen der Ausgangsverbindungen um etwa 1.2 ppm paramagnetisch verschoben sind.

[*] Prof. Dr. F. W. Lichtenthaler und Dipl.-Chem. H. J. Müller
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
61 Darmstadt, Schloßgartenstraße 2

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Dieses Verfahren der direkten 5'-*O*-Nitratisierung dürfte sich problemlos zur Darstellung weiterer 5'-*O*-Mononitrate von Pyrimidin-Nucleosiden heranziehen lassen.

5'-*O*-Nitro-uridin (1)

In 7.5 ml 90-proz. HNO_3 ($\rho = 1.48$), auf -70°C gekühlt, werden unter kräftigem Rühren 1.2 g (4.9 mmol) Uridin eingetragen. Die nach kurzer Zeit klare Lösung wird 1 h bei -70°C und nach Zusatz weiterer 7.5 ml 90-proz. HNO_3 nochmals 30 min bei -70°C gerührt^[7]. Das Gemisch wird sodann in Eiswasser (80 ml) eingerührt, mit 50 ml Essigester überschichtet und durch anteilige Zugabe von festem NaHCO_3 neutralisiert. Die wäßrige Phase^[8] wird mit Essigester (6×50 ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte werden getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Bei Aufnahme des schaumigen Rückstandes in heißem Äthanol, Behandeln mit Aktivkohle und langsamem Abkühlen kristallisiert (1) (530 mg, 37%) in Form farbloser Nadeln vom $\text{Fp} = 139^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 16^\circ$ ($c = 1$, DMF).

Eingegangen am 24. Januar 1973 [Z 788]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[1] Nucleoside, 15. Mitteilung. – Als 14. Mitteilung gilt: J. Černá, I. Rychlík u. F. W. Lichtenthaler, FEBS Lett. 30, 147 (1973).

[2] P. A. Levene u. F. B. La Forge, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 45, 608 (1912); J. Wempen, J. L. Doerr, L. Kaplan u. J. J. Fox, J. Amer. Chem. Soc. 82, 1624 (1960).

[3] R. Duschinsky u. U. Eppenberger, Tetrahedron Lett. 1967, 5103; R. Duschinsky, Schweiz. Pat. 492 721 (1967); Chem. Abstr. 73, 131 272 (1970).

[4] T. Kanai, C. Yamashita u. M. Ichino, Jap. Pat. 712 7463 (1968); Chem. Abstr. 75, 130077 (1971).

[5] Das einzige bislang bekannte Nucleosid-5'-nitrat, ebenfalls aus dem ungeschützten Nucleosid zugänglich durch Reaktion mit in situ erzeugtem Diäthyl-*O*-nitro-phosphorothioat (Ausb. 30%), ist 5'-*O*-Nitro-thymidin: I. Schwandt, G. Teichmann, G. Hilgetag, G. Kowolik u. P. Langen, Z. Chem. 8, 176 (1968).

[6] Alle beschriebenen neuen Verbindungen ergaben befriedigende verbrennungsanalytische Daten. Die Drehwerte wurden jeweils in *N,N*-Dimethylformamid bei $c = 1$ bestimmt.

[7] Kräftiges Rühren ist erforderlich, da sonst das Gemisch erstarrt.

[8] Die organische Phase enthält Mononitrat (1) und Dinitrat im etwaigen Verhältnis von 1:1 (DC in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1); eine Trennung durch präparative Schichtchromatographie (20 \times 40 cm-Platte mit 1.75 mm Merck-Kieselgel PF₃₅₄₊₃₆₆ und 9:1 CHCl_3 /Methanol als Laufmittel) liefert weitere 100 mg (7%) (1).

Methoxymethyl-isocyanat als neue reversible SH-Schutzgruppe in der Protein- und Peptidchemie

Von Harald Tschesche und Helmut Jering^[*]

Die gebräuchlichen Blockierungsreagentien zur Alkylierung, Mercurierung oder Oxidation der SH-Gruppe des Cysteins^[1] führen zur irreversiblen Derivatisierung der Thiofunktion.

Wie wir fanden, eignet sich Methoxymethyl-isocyanat (1a) ausgezeichnet zur raschen und selektiven Carbamoylierung von Cystein-SH bei $\text{pH} = 4\text{--}5$ in wäßrigem Milieu und bei Raumtemperatur. Die Reaktion zu (2a) verläuft sehr rasch und ist bei Überschuß an Reagens in weniger als 2 min vollständig. Unter den genannten Bedingungen reagieren die α - und ϵ -Aminogruppen nicht. Das gebildete

[*] Doz. Dr. H. Tschesche und Dipl.-Biol. H. Jering
Organisch-Chemisches Laboratorium der Technischen Universität
München,
Lehrstuhl für Organische Chemie und Biochemie
8 München 2, Arcisstraße 21