

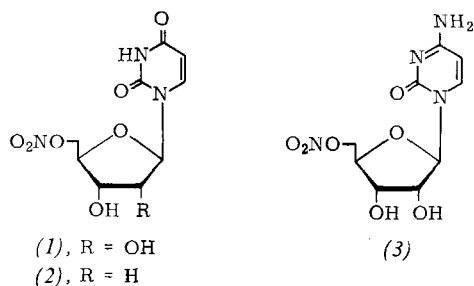
Die Synthese und Verfüterung eines spezifisch  $^3\text{H}$ - und  $^{14}\text{C}$ -markierten Hydroxylogans werden zur Zeit in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. A. R. Battersby, Cambridge, England, durchgeführt.

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

## 5'-Nitrate von Pyrimidin-Nucleosiden: Salpetersäure-Analoga der Nucleotide<sup>[1][\*\*]</sup>

Von F. W. Lichtenthaler und H. J. Müller<sup>[\*]</sup>

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<sup>[2]</sup> oder Nitratisierung der Zucker-Hydroxyfunktionen zu Di-*O*- und Tri-*O*-nitro-nucleosiden eintreten<sup>[3,4]</sup>. Wir beschreiben nun Bedingungen, die es gestatten, aus Ribo- und Desoxyribonucleosiden direkt<sup>[5]</sup> 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,  $-70^\circ\text{C}$ ) 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  $[\alpha]_D^{20} + 16^\circ$  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  $[\alpha]_D^{20} + 12^\circ$ , Ausbeute 5%, rein erhalten wurde.

Bei Anwendung der genannten Bedingungen auf 2'-Desoxyuridin lassen sich das 5'-*O*-Nitrat (2),  $\text{Fp} = 175^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} + 42^\circ$ , in 20-proz. Ausbeute neben 13% 3',5'-Di-*O*-nitro-2'-desoxyuridin,  $\text{Fp} = 113^\circ\text{C}$  ( $129^\circ\text{C}^{[3]}$ ),  $[\alpha]_D^{20} + 12^\circ$ , 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  $\text{Fp} = 160\text{--}161^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} + 28^\circ$ , 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'- $\text{CH}_2$ -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.  $\text{HNO}_3$  ( $\rho = 1.48$ ), auf  $-70^\circ\text{C}$  gekühlt, werden unter kräftigem Rühren 1.2 g (4.9 mmol) Uridin eingetragen. Die nach kurzer Zeit klare Lösung wird 1 h bei  $-70^\circ\text{C}$  und nach Zusatz weiterer 7.5 ml 90-proz.  $\text{HNO}_3$  nochmals 30 min bei  $-70^\circ\text{C}$  gerührt<sup>[7]</sup>. Das Gemisch wird sodann in Eiswasser (80 ml) eingerührt, mit 50 ml Essigester überschichtet und durch anteilige Zugabe von festem  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert. Die wäßrige Phase<sup>[8]</sup> wird mit Essigester ( $6 \times 50$  ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte werden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) 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  $\text{Fp} = 139^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} + 16^\circ$  ( $c = 1$ , 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 PF<sub>354+366</sub> und 9:1  $\text{CHCl}_3$ /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<sup>[\*]</sup>

Die gebräuchlichen Blockierungsreagentien zur Alkylierung, Mercurierung oder Oxidation der SH-Gruppe des Cysteins<sup>[1]</sup> 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  $\alpha$ - und  $\epsilon$ -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