

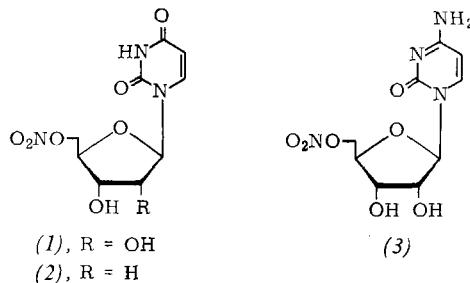
Die Synthese und Versütterung eines spezifisch ^3H - und ^{14}C -markierten Hydroxyloganins werden zur Zeit in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. A. R. Battersby, Cambridge, England, durchgeführt.

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

5'-Nitrato 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 Nitratierung 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 Fp = 139 °C und $[\alpha]_D^{20} + 16^{\circ}[6]$ gewinnen, während aus der Dinitrat-Fraktion bislang nur das 3',5'-Di-O-nitro-uridin durch schichtchromatographische Auftrennung als Blättchen vom Fp = 179–182 °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), $F_p = 175^\circ C$, $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$, in 20-proz. Ausbeute neben 13% 3',5'-Di-O-nitro-2'-desoxyuridin, $F_p = 113^\circ C$ ($129^\circ C$ ^[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 $F_p = 160\text{--}161^\circ C$, $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$, 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'-CH₂-Signale, die im Vergleich zu denen der Ausgangsverbindungen um etwa 1.2 ppm paramagnetisch verschoben sind.

Dieses Verfahren der direkten 5'-O-Nitratierung 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^[17]. Das Gemisch wird sodann in Eiswasser (80 ml) eingerührt, mit 50 ml Essigester überschichtet und durch anteilweise Zugabe von festem NaHCO_3 neutralisiert. Die wässrige Phase^[18] wird mit Essigester (6 \times 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 $\text{Fp} = 139^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ$ ($c = 1$, 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. Rychlik u. F. W. Lichtenhaler, 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. 492721 (1967); Chem. Abstr. 73, 131272 (1970).

[4] T. Kanai, C. Yamashita u. M. Ichino, Jap. Pat. 7127463 (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. Kowallik 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 × 40 cm-Platte mit 1.75 mm Merck-Kieselgel PF 354 + 366 und 9:1 $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$ als Laufmittel) liefert weitere 100 mg (7%).

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^[11] führen zur irreversiblen Derivatisierung der Thiolfunktion.

Wie wir fanden, eignet sich Methoxymethyl-isocyanat (*1a*) ausgezeichnet zur raschen und selektiven Carbamoylierung von Cystein-SH bei pH=4-5 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

[*] 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.

[*] 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