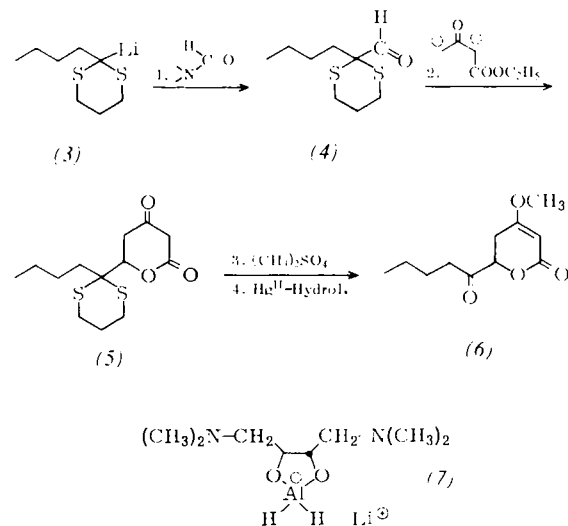


Die Synthese des Didehydropestalotins (6) und experimentelle Einzelheiten^[6] sind aus Schema 1 zu ersehen. Schlüsselschritt ist die Umsetzung des Aldehyds (4) mit dem Dianion^[7] des Acetessigesters, die nach Aufarbeitung direkt das Oxolacton (5) liefert. Überführung in den Enoläther und Hg^{II}-Hydrolyse der Thioacetalgruppierung ergeben das (±)-Keton (6) [Gesamtausb. (4)→(6): 59%].

Die Hydrierung von (6) mit NaBH₄ in Isopropanol führt zu einem 1:1.2-Gemisch (>95%) von (±)-Epipestalotin (1b) und (±)-Pestalotin (1a), die in dieser Reihenfolge mit Äther aus einer Silicagelsäule in ca. 80% Ausbeute getrennt eluiert werden. Die NMR-Spektren von (±)-(1a) (Fp=82°C) und (±)-(1b) [Fp=71°C, Misch-Fp mit (1a) 56–62°C] unterscheiden sich im wesentlichen durch die Verschiebung von 1'-H, welches in (1a), wie für (-)-Pestalotin angegeben^[1,2], bei δ=3.65, in (1b) dagegen bei 3.90 erscheint.

Zur Darstellung von optisch aktivem Pestalotin reduzierten wir (6) mit dem chiral modifizierten Lithiumhydridoaluminat (7)^[8] (Äther, -78°C), was mit ca. 10% optischer Ausbeute gelang. Das optisch aktive Pestalotin (1a) wurde vom ebenfalls aktiven -Epipestalotin (1b), wie oben angegeben, getrennt. Bei der Umkristallisation aus Äther/Pentan reicherte sich (±)-(1a) in den Kristallen, das aktive Material in der Mutterlauge an, aus der es optisch rein isoliert werden konnte. Verwendete man das aus natürlicher (R,R)-Weinsäure hergestellte (S,S)-(7), erhielt man (+)-(1a) (z. B. [α]_D = +63.5), mit (R,R)-(7) entstand (-)-(1a) [[α]_D = -85.0 (c=0.76, CH₃OH), Fp=80.5–81.0°C, Misch-Fp mit (±)-(1a) 74–78°C], dessen spektroskopische Daten (UV, IR, NMR, ORD und MS) sämtlich mit denen des Naturstoffes^[1,2] übereinstimmen.



Schema 1. Synthese von (6). 1. (3) wird in THF bei -78°C mit 2 Äquiv. DMF zu (4) umgesetzt (95% Ausb., Kp -71/75°C/0.06 Torr). 2. Nach Reaktion von (4) mit dem Acetessigesters-Dianion (1:2) (30 min in THF bei -78°C) gießt man den Ansatz in das fünffache Volumen Wasser, rührt 12 h, säuert an und extrahiert (5) mit CH₂Cl₂ (80% Ausb., Fp=129–131°C [Zers.]). 3. (5) (7-proz. Lösung in Aceton) wird mit 1.2 Äquiv. (CH₃)₂SO₄·K₂CO₃ in 3 h zum Dithian-Derivat von (6) umgesetzt (81% Ausb., Fp=125.5°C). 4. Dieses Derivat (4-proz. Lösung in 95-proz. wäßrigem CH₃OH) wird mit je 1.2 Äquiv. HgCl₂ und HgO 1.5 h gekocht. Die filtrierte Lösung wird mit 0.05 N HCl verdünnt (1:1), 12 h gerührt, wobei (6) zum Teil auskristallisiert, und mit CH₂Cl₂ aufgearbeitet (91% Ausb., Fp=83°C).

Eingegangen am 27. September 1973 [Z. 935]

[1] Y. Kimura, K. Katagiri u. S. Tamura, Tetrahedron Lett. 1971, 3137; Agric. Biol. Chem. (Tokyo) 36, 1925 (1972).

[2] G. A. Ellestad, W. J. McGahren u. M. P. Kunstmann, J. Org. Chem. 37, 2045 (1972).

[3] W. J. McGahren, G. A. Ellestad, G. A. Morton u. M. P. Kunstmann, J. Org. Chem., im Druck. Wir danken Dr. Ellestad für Überlassung einer Manuskriptkopie.

[4] M. W. Klohs, F. Keller u. R. E. Williams, J. Org. Chem. 24, 1829 (1959); K. S. Viswanathan u. S. Swaminathan, Proc. Indian Acad. Sci. 52 A, 63 (1960); C. Piantadosi u. V. G. Skulason, J. Pharm. Sci. 58, 902 (1964).

[5] E. M. F. Fowler u. H. B. Henbest, J. Chem. Soc. 1950, 3642.

[6] Alle neuen Substanzen ergaben korrekte Elementaranalysen und zeigten die erwarteten Spektren.

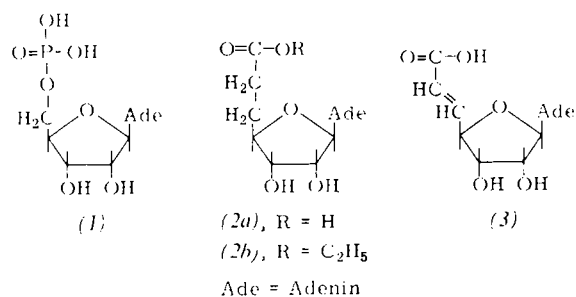
[7] S. N. Huckin u. L. Weiler, Tetrahedron Lett. 1971, 4835.

[8] D. Seebach u. H. Daum, noch unveröffentlicht; H. Daum, Dissertation, Universität Gießen 1973; vgl. auch D. Seebach et al., Angew. Chem. 81, 1002 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 982 (1969).

Ein neuartiges Modellnucleotid: 5'-Desoxy-5'-adenosin-essigsäure^[**]

Von Hartmut Follmann^[*]

Für Struktur-Funktions-Untersuchungen an den biochemisch wichtigen Mononucleotiden wie Adenosin-5'-phosphat [AMP, (1)] gibt es bisher nur wenige geeignete Modellverbindungen. Wir haben kürzlich aus der von Adenosin abgeleiteten Dialdose („Adenosin-5'-aldehyd“) unter anderen 5'-C-Alkyl-Derivaten die an C-5' durch zwei zusätzliche C-Atome substituierte Adenin-9-(5',6'-didesoxy-β-D-ribo-heptofuranuronsäure) (2a)^[1] und ihre trans-5',6'-Didehydroverbindung (3) synthetisiert^[2]. Diese Adenosin-Derivate sind anders als die kurzkettige Urnsäure („Adenosin-5'-säure“)^[3] und die länger-kettigen 5'-O-Carboxymethylnucleoside^[4] – den natürlichen Nucleotiden in der Kettenlänge des anionischen C-5'-Substituenten genau entsprechende, hydrolysebeständige Modellnucleotide, in denen der Phosphorsäureesterrest durch eine Carboxylatgruppe ersetzt ist. Wie wir fanden, können diese Carbonsäuren AMP als Bauelement von Oligonucleotiden und als Enzymsubstrat ersetzen.

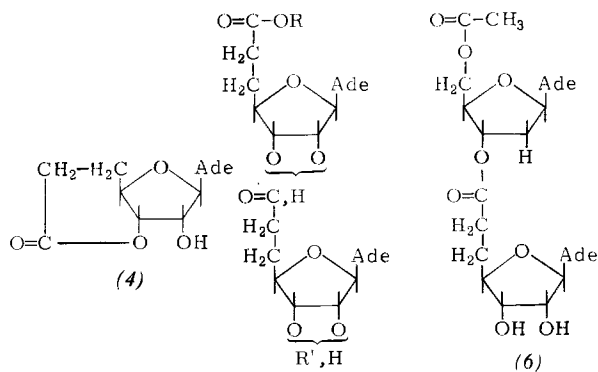


Kondensiert man unter den Bedingungen einer Dinucleosid-phosphatsynthese^[5] in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (2a) (0.1 M in Pyridin) mit sich selbst oder mit der äquivalenten Menge des Äthylesters (2b), so entstehen neben dem Lacton (4) die mit dem Dinucleotid pApA oder dem Dinucleosidphosphat ApA vergleichbaren Dimeren (5a) (25% Ausb.) bzw. (5b) [20% neben 10% (5a)] als 2'(3')-Isomergemische. Auch eine geringe Menge des trimeren Diesters (5c) läßt sich isolieren (<5% Ausb.). Wird (2a) mit 5'-O-Acetyl-2'-desoxyadenosin verestert, so entsteht der einheitlich verknüpfte Nucleosidester (6)^[6].

[*] Prof. Dr. H. Follmann
Fachbereich Chemie der Universität
355 Marburg, Lahnberge

[**] Diese Arbeit wurde zum Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Frau I. Kuntz und Herrn cand. chem. W. Meyer danke ich für einige Messungen.

Wie der Übergang von (1) zu den Oligoadenylsäuren ist die Kondensation von (2a) zu (5a)–(5c) von einer starken Hypochromie der UV-Absorptionsbande und einem intensiven positiven Cotton-Effekt im langwelligen Teil des CD-Spektrums begleitet. Beide sind den entsprechenden Werten von



Ade = Adenin (5a), R = R' = H
(5b), R = C₂H₅, R' = H
(5c), R = H, R' = [(2a)-H]

ApA und ApApA gleich oder sehr ähnlich (Tabelle 1). Die Verbindungen müssen demnach eine Konformation mit vergleichbar starker intramolekularer Basenstapelung besitzen, die nur vom passenden Abstand der Adeninringe und nicht von Struktur oder Ladung der verbindenden Glieder abhängt^[7].

Tabelle 1. Hypochromie H [a], molare Elliptizität [Θ] und Wellenlänge λ₁ des Cotton-Effektes [b] von (1)–(5).

| | H | [Θ] | λ ₁ [nm] | | H | [Θ] | λ ₁ [nm] |
|------|------|---------|------------------------|-------|------|---------|------------------------|
| (2a) | — | — 2000 | 256 | (1) | — | — 4000 | 258 |
| (4) | — | — 5000 | 250 | | | | |
| (5a) | 11 % | + 28000 | 271 | ApA | 11 % | + 30000 | 272 |
| (5b) | 12 % | + 25000 | 271 | | | | |
| (5c) | 15 % | + 35000 | 271 | ApApA | 14 % | + 50000 | 272 |

[a] Gemessen im Absorptionsmaximum (258 nm) bei alkalischer Spaltung.
[b] In ungepufferter Lösung, pH = 6.

Das Enzym AMP-Aminohydrolase (EC 3.5.4.6) aus Kaninchenmuskel desaminiert die Carbonsäuren (2a) und (3) nur wenig langsamer als das natürliche Substrat (1) (AMP) zu den Inosin-Derivaten (Tabelle 2). Für (2a) ist der K_m-Wert nur auf das 2.7fache des Wertes für AMP erhöht, für das starrer gebaute (3) auf das 4.5fache. Mit 28 % des V_{max}-Wertes von AMP ist (2a) sogar ein besseres Substrat als die ebenfalls dem AMP isostere 5'-Desoxy-5'-adenosinmethanphosphonsäure^[8]. Dagegen zeigt die kurzketzige, vom Adenosin abgeleitete Uronsäure weder als Substrat noch als Inhibitor des Enzyms biochemische Aktivität. Im Hinblick auf den mehrfach

Tabelle 2. Reaktionsgeschwindigkeit (V_{max}) und Michaelis-Konstante (K_m) für Substrate von AMP-Aminohydrolase in Tris-Morpholinoäthansulfonsäure-Puffer pH = 6.0, 0.2 M an KCl, bei 30 °C.

| Substrat | | (1) | (2a) | (3) |
|------------------|--|------|------|------|
| V _{max} | [μmol · min ⁻¹ · mg ⁻¹] | 500 | 140 | 100 |
| K _m | [mmol/l] | 0.28 | 0.76 | 1.25 |

untersuchten Reaktionsmechanismus^[9] können diese Daten als direkter Beweis gelten, daß ein Monoanion in definiertem

Abstand zur Adeninbase die entscheidende strukturelle Voraussetzung eines Substrats für Bindung und Katalyse an AMP-Aminohydrolase ist. Dies setzt eine ähnliche *anti*-Konformation der Base in (1), (2) und (3) voraus, die sich durch die NMR-Spektren der Verbindungen in verdünnter wäßriger Lösung ebenfalls belegen läßt^[10].

Eingegangen am 5. Oktober 1973 [Z 942]

[1] Nucleoside mit zusätzlichen CH₂-Gruppen zwischen C-4' und terminaler CH₂OH-Gruppe werden auch „Homonucleoside“ genannt (vgl. [8]). Als kurzen und die Verwandtschaft zu Adenosin eindeutig beschreibenden Namen für (2a) halten wir 5'-Desoxy-5'-adenosinessigsäure für besser.

[2] T. E. Walker, H. Follmann u. H. P. C. Hogenkamp, Carbohydr. Res. 27, 225 (1973).

[3] Siehe z. B. H. J. Fritz, R. Machat u. R. R. Schmidt, Chem. Ber. 105, 642 (1972).

[4] J. P. Coat u. S. David, C. R. Acad. Sci. 268, 1160 (1969).

[5] H. Follmann, Tetrahedron Lett. 1967, 2113.

[6] Die Struktur von (4)–(6) folgt eindeutig aus den Produkten ihrer alkalischen Hydrolyse und des Perjodatbaaus mit darauf folgender alkalischer Spaltung sowie aus ihrer elektrophoretischen Beweglichkeit bei pH = 6. R_f-Werte bei Papierchromatographie in Äthanol/1 M Ammoniumacetat (5:2): (2a) 0.40, (4) 0.77, (5a) 0.30, (5b) 0.65, (5c) 0.16, (6) 0.68.

[7] Vgl. H. Follmann, H. J. Wiekler u. H. Witzel, Eur. J. Biochem. 1, 243 (1967). Das Polymere von (2a), dessen Darstellung allerdings durch geringe Löslichkeit und den notwendigen Schutz der 2'-OH-Gruppe erschwert ist, sollte daher eine dem Poly(A) noch ähnlichere Modellverbindung mit neutralem Ester-Rückgrat sein als das vor kurzem beschriebene Poly(3'-O-carboxymethyl-2'-desoxyadenosin) (A. S. Jones, M. MacCoss u. R. T. Walker, Biochim. Biophys. Acta 294, 365 (1973)).

[8] A. Hampton, T. Sasaki u. B. Paul, J. Amer. Chem. Soc. 95, 4404 (1973).

[9] C. L. Sielke u. C. H. Suelter, J. Biol. Chem. 246, 1313 (1971).

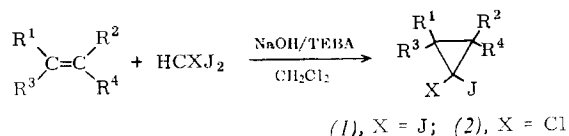
[10] H. Follmann u. G. Gremels, unveröffentlicht.

Stabile 1,1-Dijod- und 1-Chlor-1-jod-cyclopropane

Von Rolf Mathias und Peter Weyerstahl[*]

1,1-Dijod-cyclopropane gelten als unbeständig und nicht isolierbar^[1]. Lediglich die Reduktion in situ zu Jod-cyclopropanen ist beschrieben^[2]. Durch Anwendung der modifizierten Makosza-Reaktion^[3] mit CH₂Cl₂ als Lösungsmittel^[4] konnten wir aus Olefinen und Jodoform die Dijod-cyclopropane (1) darstellen und eindeutig charakterisieren (Tabelle 1). Es ist auffällig, daß die aromatisch substituierten Vertreter (1d)–(1f) wesentlich stabiler sind und in höheren Ausbeuten entstehen als die aliphatischen Verbindungen (1a)–(1c). Die Möglichkeit der Elektronendelokalisierung in (1d)–(1f) dürfte dafür verantwortlich sein. (1g) ist eine Ausnahme, wobei jedoch zu beachten ist, daß *trans*-Stilben sich meist nur sehr schlecht mit Dihalogencarbenen umsetzen läßt.

Nach dem gleichen Verfahren wurden mit Chlordijodmethan^[5] in guten Ausbeuten die noch stabileren 1-Chlor-1-jod-cyclopropane (2) erhalten.



Arbeitsvorschrift:

Zu einer Mischung von 0.1 mol Halogenoform, 0.3 mol Olefin, 0.5 g Triäthylbenzylammoniumchlorid (TEBA) und 100 ml

[*] Dipl.-Chem. R. Mathias und Prof. Dr. P. Weyerstahl
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
1 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135