

- [267] S. Meloni, V. Caramella-Crespi, G. Fassi, J. Radioanal. Chem. 34, 113 (1976).
- [268] J. T. Tanner, M. H. Friedman, J. Radioanal. Chem. 37, 529 (1977).
- [269] R. Schelenz, J. Radioanal. Chem. 37, 539 (1977).
- [270] G. F. Clemente, J. Radioanal. Chem. 32, 25 (1976).
- [271] K. Broddy, D. Claros, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 24, 179 (1973).
- [272] B. Maziere, D. Comar, D. Kuntz, J. Radioanal. Chem. 37, 357 (1977).
- [273] K. J. Ellis, S. H. Cohn, A. Vaswani, I. Zanzi, M. Roginsky, J. Alvia, J. Radioanal. Chem. 37, 333 (1977).
- [274] J. R. Mernagh, J. E. Harrison, K. G. McNeil, Phys. Med. Biol. 22, 831 (1977).
- [275] K. Boddy, I. Holloway, A. Elliot, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 24, 428 (1973).
- [276] M. I. Chamberlain, J. H. Fremlin, I. Holloway, D. K. Peters, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 21, 725 (1970).
- [277] C. D. Bond, R. B. Theus, L. S. August, P. Shapiro, C. C. Rogers, Med. Phys. 3, 248 (1976).
- [278] T. J. Spinks, D. K. Bewley, A. S. O. Ranicar, G. F. Joplin, J. Radioanal. Chem. 37, 345 (1977).
- [278a] E. D. Williams, K. Boddy, I. Harvey, J. K. Haywood, Phys. Med. Biol. 23, 405 (1978).
- [279] T. Kato, N. Sato, N. Suzuki, Anal. Chim. Acta 81, 337 (1976).
- [280] D. Gawlik, J. Möller, Z. Anal. Chem. 283, 121 (1977).
- [281] L. Zikorsky, E. A. Schweikert, J. Radioanal. Chem. 37, 571 (1977).
- [282] J. H. Fremlin, W. Tanti-Wipawin, Proc. Anal. Div. Chem. Soc. 13, 195 (1976).
- [283] R. G. V. Hancock, Anal. Chem. 48, 1443 (1976).
- [284] E. V. Sayre, P. Meyers, Art Archaeol. Techn. Abstr. 8, 115 (1971).
- [285] P. Meyer in E. T. Hall, D. M. Metcalf: Methods of Chemical and Metallurgical Investigation of Ancient Coinage. Spec. Publ. No. 8, Royal Numismatic Society, University Press, Oxford 1972, S. 183.
- [286] E. V. Sayre, Act. Anal. 2, 157 (1972).
- [287] G. Harbottle, Radiochemistry (London) 3, 33 (1976).
- [288] V. P. Guinn, Annu. Rev. Nucl. Sci. 24, 561 (1974).
- [289] R. A. Wood, K. A. Nagy, N. S. MacDonald, S. T. Wakakuwa, R. J. Beckman, H. Kaaz, Anal. Chem. 47, 646 (1975).
- [290] C. Engelmann, G. Filippi, J. Gosset, F. Moreau, J. Radioanal. Chem. 37, 559 (1977).
- [291] H. Rausch, J. Radioanal. Chem. 33, 201 (1976).
- [292] H. Jaskolska, L. Rowinska, L. Wal's, J. Radioanal. Chem. 38, 29 (1977).
- [293] J. A. Martin, M. Angenendt, E. Huas, Vortrag beim 4th Symposium on the Recent Developments in Neutron Activation Analysis. 4.-7. August 1975, Cambridge, Kommission der Europäischen Gemeinschaften, Büro Euroisotop, Brüssel.
- [294] J. A. Cookson, A. T. G. Ferguson, F. D. Pilling, J. Radioanal. Chem. 12, 39 (1972).
- [295] C. Olivier, T. B. Pierce, J. Radioanal. Chem. 24, 21 (1975).
- [296] T. B. Pierce, J. Radioanal. Chem. 37, 285 (1977).
- [297] E. A. Wolicki: NRL Report 7477, Naval Research Laboratories, 1972.
- [298] R. P. Meshcheryakov, I. P. Chernow, A. N. Oblivantsev, B. I. Kuznetsov, G. I. Tronov, A. G. Rybasov, J. Radioanal. Chem. 16, 427 (1973).
- [299] G. Baudin, Analysis 4, 320 (1976).
- [300] J. Baijot-Stroobants, G. Debras, G. Demortier, Radiochem. Radioanal. Lett. 27, 271 (1976).
- [301] J. Holzhay: Aktivierungsanalyse - Anwendung in der Metallurgie. VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig 1975.
- [302] J. Pauwels, G. Präpstl: Technical and Economic ITE-Report No. 68. Kommission der Europäischen Gemeinschaften, Büro Euroisotop, Brüssel 1973.
- [303] J. A. Heslop, Radiochemistry (London) 3, 1 (1976).
- [304] W. Dehnke, Isotopenpraxis 13, 362 (1977).
- [305] J. Pauwels: Euroisotop Office Information Booklet No. 99. Series: Data-2. Kommission der Europäischen Gemeinschaften, Büro Euroisotop, Brüssel 1975.
- [306] V. N. Nikitin, V. N. Pavlova, A. I. Petrov, A. M. Shchetinin, At. Energ. (UdSSR) 40, 11 (1976).
- [307] G. L. Jewett, R. P. Himes, O. V. Anders, J. Radioanal. Chem. 37, 813 (1977).

ZUSCHRIFTEN

Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einreichung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vorzügliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

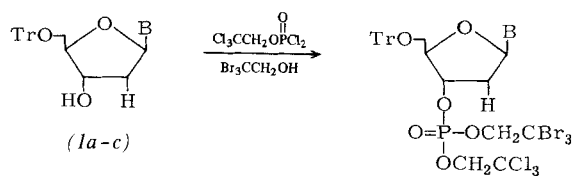
Selektive elektrochemische Schutzgruppenabspaltung in der Nucleotidsynthese

Von Joachim Engels^[*]

Zur Nucleotidsynthese nach der Triestermethode^[1] bietet sich für den Aufbau der Oligonucleotidkette ein vollständig geschütztes Nucleosid-3'-phosphat in der Triesterform (2) als Synthone an. Ein wesentliches Problem der Synthese ist die selektive Abspaltung eines Esterrestes. Wir berichten über die selektive Entblockierung solcher Synthone durch potentialgesteuerte Elektroreduktion^[2]. Zwei wichtige Vorteile machen diesen Ansatz attraktiv: Erstens sind die 2,2,2-Trichlor- und -bromalkylester der Phosphorsäure gegen basische und gegen saure Hydrolyse recht beständig^[3], so daß eine große Vielfalt an säure- und alkalilabilen Schutzgruppen am Zucker und an der Base Verwendung finden kann. Zweitens ist aufgrund des Reaktionsverlaufs^[4] die Gefahr einer Isomerisierung bei

[*] Dr. J. Engels
Fachbereich Chemie der Universität
Universitätsstraße 10, D-7750 Konstanz

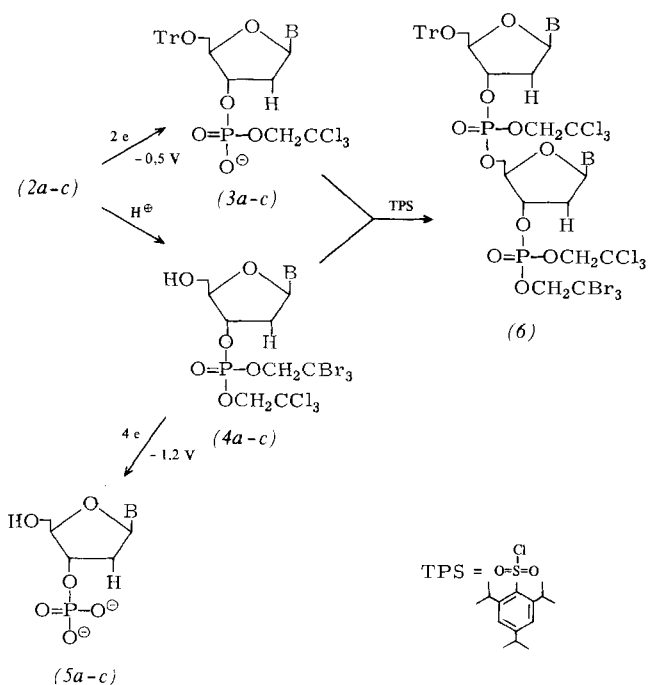
der Abspaltung einer Esterfunktion sehr viel geringer als beim Angriff des Reagens am Phosphor.



(a), B = Thymynyl Tr = Trityl oder (2a-c)
 (b), B = N⁴-Benzoylcytosyl Monomethoxytrityl
 (c), B = N⁶-Benzoyladenyl

Die geschützten Nucleoside (1a-c) wurden mit 2,2,2-Trichlorethylphosphorsäuredichlorid^[5] und danach mit 2,2,2-Tribromethanol umgesetzt. Die Triester (2a-c) ließen sich durch Chromatographie auf Silicagel in 85–90 % Ausbeute isolieren. Die Detritylierung von (2a-c) gelingt mit 1 % Trifluoressigsäure in CH₂Cl₂ oder mit BF₃Et₂O/MeOH in CH₂Cl₂^[6]; die resultierenden kristallinen Ester (4a-c) sind stabil und lassen sich in 5'-Richtung verlängern.

Durch potentialgesteuerte Elektroreduktion^[7] an einer Quecksilberkathode ist es möglich, bei –0.5 bis –0.6 V die Tribromethylschutzgruppe aus (2a-c) quantitativ abzuspalten. Die Reaktion wird in Acetonitril/Pyridin mit LiClO₄ als Leitsalz durchgeführt; die entstandenen Diester (3a-c) können nach Extraktion mit CHCl₃ direkt für die Kondensationsreaktion verwendet werden. Mit TPS und den Triestern (4a-c) wurde (6) in sehr glatter Reaktion erhalten. Die neun möglichen Kombinationen (6) lassen sich dann weiter durch selektive Elektroreduktion spalten und danach in 3'-Richtung verlängern oder nach saurer Spaltung am 5'-Ende zu einer Blockkondensation verwenden.



Die vollständige elektrochemische Entblockierung zu den freien Phosphaten wurde an den Triestern (4a-c) durchgeführt. Bei der Reduktion in Dimethylformamid (DMF) mit Tetrabutylammonium-tetrafluorborat als Leitsalz lassen sich bei –1.2 bis –1.4 V (4a) und (4c) glatt zu (5a) bzw. (5c) in 90 % Ausbeute reduzieren. Der Dichlorethylester, das in ^[4] zitierte Nebenprodukt, entsteht zu maximal 2 % und ist fast nicht vom Trichlorethylester (Edukt) zu trennen.

Arbeitsvorschrift

Reduktion von (2a-c): In einer geteilten Elektrolysezelle^[8] (Pt-Anode, Hg-Kathode, Ag-Draht) mit Nafion 125 als Membran werden als Katholyt 0.5 M LiClO₄ in Pyridin/CH₃CN (1:5) und 0.5–1 mmol (2a-c) vorgelegt und als Anolyt 0.5 M LiClO₄ und 1–2 mmol Pyridin. Bei Raumtemperatur unter Stickstoff wird das Kathodenpotential auf –0.5 V (Ag-Draht) potentiostatisch eingestellt und coulometrisch die Aufnahme der Elektronen verfolgt. Wenn der Strom seinen Blindwert erreicht hat, ist die Reaktion beendet. Durch Einengen des Lösungsmittels, Verteilen zwischen Wasser und Chloroform, Extrahieren mit Chloroform, Trocknen der Chloroformphase mit Na₂SO₄, sowie Filtrieren und Einengen wird (3a-c) erhalten, das in Pyridin direkt weiter umgesetzt werden kann.

Reduktion von (4a-c): In obiger Zelle werden als Katholyt 0.5 M Tetrabutylammonium-tetrafluorborat in DMF/CH₃CN (1:1) und 0.5–1 mmol (4a-c) verwendet, im Anolyten noch zusätzlich 1–2 mmol 2,6-Lutidin. Bei Raumtemperatur unter Stickstoff wird das Kathodenpotential auf –1.2 V (Ag-Draht) eingestellt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Extraktion des Leitsalzes mit Chloroform und durch Chromatographie der wäßrigen Phase, die (5a-c) enthält, über RP8- oder RP18-Silicagel mit Wasser oder Wasser/Ethanol als Eluens.

Eingegangen am 11. Dezember 1978 [Z 136]

- [1] V. Amarnath, A. D. Broom, Chem. Rev. 77, 183 (1977).
- [2] J. Engels, Nucl. Acid Res. Spec. Publ. 4, s 31 (1978); Chem. Ber., im Druck.
- [3] E. Cherbuliez, A. Gabriel, H. Probst, A. Yazgi, J. Rabinowitz, Helv. Chim. Acta 45, 2282 (1962).
- [4] M. F. Semmelhack, G. E. Heinsohn, J. Am. Chem. Soc. 94, 5139 (1972).
- [5] P. Cashion, K. Porter, T. Cadger, G. Sathe, T. Tranquilla, H. Notman, E. Jay, Tetrahedron Lett. 1976, 3769.
- [6] K. Dax, W. Wölfehner, H. Weidmann, Carbohydr. Res. 65, 132 (1978).
- [7] V. G. Mairanovsky, Angew. Chem. 88, 283 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 281 (1976).
- [8] R. Gottlieb, W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 111, 1753 (1978).

Synthese des Mastzellen-degranulierenden (MCD)-Peptides aus Bienengift^[**]

Von Christian Birr und Margot Wengert-Müller^[*]

Das Mastzellen-degranulierende Peptid (MCD-Peptid) ist eine Minimalkomponente (1–3 %) des Bienengiftes^[1]. Die aus 22 Aminosäuren bestehende, einsträngige Sequenz^[2] (vgl. Schema 2) wird von zwei Disulfidbindungen überbrückt und enthält 5 Lysin-, 2 Arginin- und 2 Histidin-Reste; der isoelektrische Punkt liegt bei pH=12. In niedriger Dosierung (<0.1 mg/kg) bewirkt der Naturstoff an Mastzellen eine Histaminausschüttung (Degranulierung)^[1], die bei höheren Dosen (1 mg/kg) durch eine entzündungshemmende Wirkung^[3] überkompensiert wird. Das MCD-Peptid scheint stärker entzündungshemmend zu wirken als alle sonstigen Pharmaka, ohne jedoch neurotoxisch zu sein. Diese Eigenschaft verleiht der Verbindung therapeutische Bedeutung bei rheumatischen Prozessen^[4], aber auch bei allergischen Reaktionen, und begründet unser Interesse an der Totalsynthese des Naturstoffs.

Zur Synthese des MCD-Peptides (siehe Schema 1) wurden vier Fragmente (I–IV) nach der von uns weitgehend modifizier-

[*] Priv.-Doz. Dr. Ch. Birr, Dr. M. Wengert-Müller
 Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung
 Abteilung Naturstoff-Chemie
 Jahnstraße 29, D-6900 Heidelberg 1

[**] Ch. Birr, Vortrag auf dem Deutsch-Sowjetischen Peptid-Symposium, Eibsee 1978. – Wir danken Prof. Dr. E. Habermann, Gießen, für MCD-Peptid.