

- [23] J. Augustynski *Struct. Bonding*, **1988**, *69*, 20.
 [24] Diese Versuche ähneln der $^{15}\text{N}_2$ -Arbeit von Schrauzer et al. [12], aber in deren Bericht wird nicht klar, welche Ergebnisse sich auf $^{15}\text{NH}_3$ beziehen; auch die Isotopenverteilung der Produkte wird nicht angegeben.
 [25] Schrauzer et al. [12] haben keine Photosynthese von NH_3 in H_2O (fl.) gefunden, aber über Erfolge in diesem Medium wurde von anderen [2] berichtet.
 [26] a) G. N. Schrauzer, T. D. Guth, M. R. Palmer, J. Salehi in *Solar Energy: Chemical Conversion and Storage* (Hrsg.: R. R. Hautala, R. B. King, C. Kutil), The Humana Press, Clifton, NJ, **1979**. b) G. N. Schrauzer, T. D. Guth, J. Salehi, N. Strampach, L. N. Hui, M. R. Palmer in *Homogeneous and Heterogeneous Photocatalysis (NATO ASI Ser. Ser. C)* **1986**, *174*, 509.
 [27] D. Harris, Crop and Soil Science Dept., Michigan State University, East Lansing, MI 48824.
 [28] A. Wang, M. S. Thesis, University of Toledo, **1991**.

α -Hydroxyaldehyd-Derivate als Folgeprodukte der Oxidation von Plasmalogenen**

Von Claudia Meyer, Arnulf Lutz und Gerhard Spiteller*

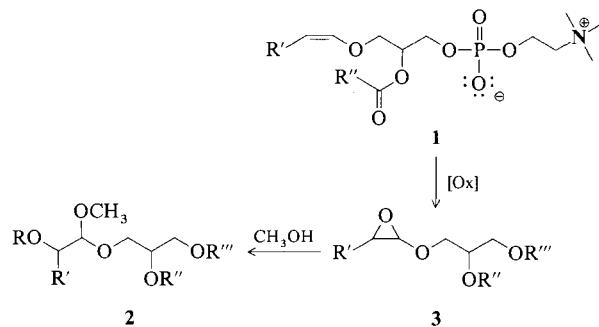
Bei der Entstehung der Atherosklerose spielen oxidierte Lipoproteine mit niedriger Dichte (low density lipoproteins, LDL), die an spezifische Rezeptoren der Makrophagen binden, eine entscheidende Rolle^[1]. An der Oxidation sollen die hochungesättigten Fettsäuren der LDL-Phospholipide beteiligt sein^[1, 2]. Die dabei entstehenden Aldehyde, wie Malonaldehyd (MDA) und 4-Hydroxy-2-nonenal (4-HNE), reagieren mit freien Aminogruppen im Proteinanteil des LDL^[3]. Bisher hat man aber außer acht gelassen, daß Aldehyde auch aus Plasmalogenen 1 entstehen können, und zwar durch Hydrolyse oder durch Oxidation^[4–6]. Plasmalogenen sind in den Lipoprotein-Phospholipiden zu einem hohen Anteil (in der Ethanolaminfraktion 20–30 %) enthalten^[7]. Ähnlich reaktiv wie 4-HNE sind die von uns kürzlich in Gewebelipiden nachgewiesenen maskierten α -Hydroxyaldehyde, die in Form von α -Acyloxyplasmalogenen vorliegen^[8–10]. Wir zeigen in dieser Arbeit, daß maskierte α -Hydroxyaldehyd-Derivate oxidativ aus Plasmalogenen entstehen. Diese könnten aufgrund ihrer Reaktivität an der Atherogenese beteiligt sein.

Nach Bligh und Dyer extrahierte Rinderleberlipide wurden mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert^[9, 11–13]. Nach Abtrennung der Fettalkohole wurden die Lysolipide durch Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan:Essigester 1:2) getrennt. Die Fraktion mit $R_f = 0.15–0.20$, die mit *N*-Methyl-*N*-trimethylsilyltrifluoracetamid silyliert und mit Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) analysiert wurde, enthielt homologe Verbindungen der Struktur 2 mit $\text{R}' = \text{C}_{14}\text{H}_{29}$, $\text{C}_{16}\text{H}_{31}$ und $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ [$\text{R} = \text{R}'' = \text{R}''' = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$]. Diese Verbindungen sind maskierte α -Hydroxyaldehyde.

Die Bildung der Verbindungen 2 wird verständlich, wenn man als Vorstufe die Epoxide 3 postuliert (Schema 1). Um diesen möglichen Geneseweg der gemischten Acetale 2 zu überprüfen, führten wir Untersuchungen an den Plasmalogen-Modellverbindungen Dodec-1-enylpropylether 4 und 1-*O*-(Dec-1-enyl)glycerol-2,3-diacetat 5 durch. 4 wurde nach einer Vorschrift von Gigg et al. hergestellt, die Synthese von 5 wurde von uns vor kurzem beschrieben^[9, 13, 14].

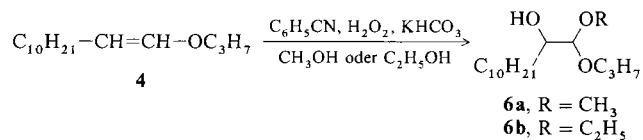
[*] Prof. Dr. G. Spiteller, C. Meyer, Dr. A. Lutz
 Lehrstuhl Organische Chemie I
 Universität Bayreuth
 Postfach 101251, W-8580 Bayreuth

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn M. Gläßner danken wir für die massenspektrometrischen Messungen, Herrn D. Laatsch für die Herstellung der Glaskapillarsäulen, Herrn Dr. J. Reiner für die Aufnahme der NMR-Spektren.

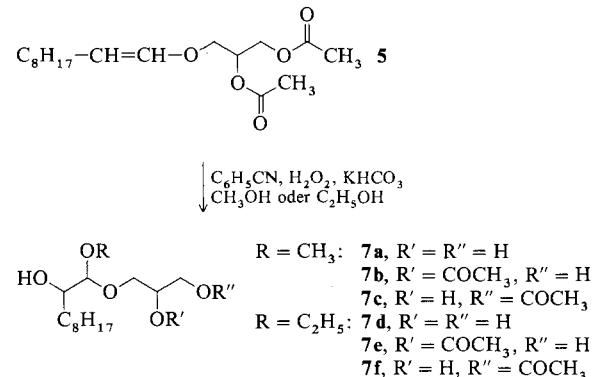


Schema 1. Hypothese zur Entstehung der gemischten Acetale 2 aus Plasmalogenen 1.

Die zu 2 strukturanalogen gemischten Acetale 6a und 7a–c konnten durch Payne-Epoxidierung von 4 bzw. 5 in Methanol erhalten werden^[10, 15]. In Ethanol als Lösungsmittel entstanden die Homologen 6b und 7d–f (Schema 2 bzw. 3).

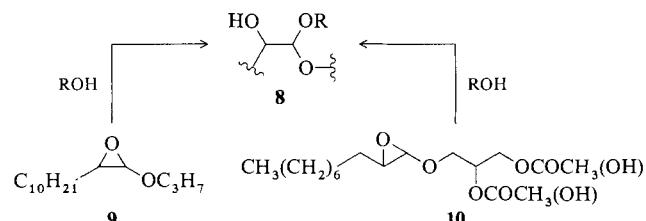


Schema 2. Payne-Epoxidierung von 4.



Schema 3. Payne-Epoxidierung von 5.

Verbindungen, die das Strukturelement 8 enthalten, entstehen folglich durch den Angriff eines Alkohols auf Epoxide der Struktur 9 bzw. 10 (Schema 4; analog: 3 → 2)^[16].



Schema 4. Angriff eines Alkohols auf Enoletherepoxide.

Marmer et al. oxidierten Plasmalogen-Modellverbindungen bei 86 °C mit Luftsauerstoff^[5]. Nach 5 h stellten sie eine Abnahme der Eduktmenge und die Entstehung von Aldehyden fest, die durch Zusatz von ungesättigten Fettsäureestern beschleunigt wurden. Rührten wir den Enolether 4 in Methanol 24 h bei Raumtemperatur an der Luft, so konnten wir neben Aldehyden ($\text{C}_{10}–\text{C}_{12}$), Carbonsäuren ($\text{C}_{10}–\text{C}_{12}$) und 1-Hydroxy-2-dodecanon 11 auch das gemischte Ace-

tal **6a** nachweisen. Durch Zusatz von Linolsäuremethylester zur Reaktionslösung konnte die Ausbeute an **6a** etwa um den Faktor 10 erhöht werden.

Diese Versuche zeigen, daß maskierte α -Hydroxyaldehyde unter sehr milden Bedingungen entstehen können, auch ohne Enzymbeteiligung. Man kann daher schließen, daß analoge Oxidationen an Plasmalogenen unter Bildung von maskierten α -Hydroxyaldehyden auch *in vivo* stattfinden könnten.

Experimentelles

2: Beispiel: $R' = C_8H_{17}$; DC (Cyclohexan: Essigester 1:2): $R_f = 0.14$ ($R = R'' = R''' = H$); GC (OV 101): RI = 2186/2206 [$R = R'' = R''' = Si(CH_3)_3$]; MS (70 eV): m/z 103 (100%), 73 (76), 219 (76), 147 (32), 129 (28), 279 (12), 259 (8), 205 (2) [$R = R'' = R''' = Si(CH_3)_3$].

4: Ausbeute (Synthese): ca. 10%; DC (Cyclohexan: Essigester 10:1): $R_f = 0.88$; GC (OV 101): RI = 1553/1600 (*cis/trans*); MS (70 eV): m/z 57 (100%), 99 (44), 43 (40), 82 (26), 68 (14), 226 (M^+ , 5); 1H -NMR (500 MHz, C_6D_6): *cis*: $\delta = 0.78$ ($t, J = 7.4$ Hz, 3H), 0.90 ($t, J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20–1.40 (m, 16H), 1.38–1.46 (m, 2H), 2.35 (dq, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 2H), 3.37 ($t, J = 6.5$ Hz, 2H), 4.45 (dt, $J = 7.3, 6.3$ Hz, 1H), 5.85 (dt, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 1H); *trans*: $\delta = 0.82$ ($t, J = 7.4$ Hz, 3H), 0.91 ($t, J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20–1.40 (m, 16H), 1.46–1.54 (m, 2H), 1.94 (dq, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 2H), 3.40 ($t, J = 6.5$ Hz, 2H), 4.83 (dt, $J = 12.6, 7.3$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (500 MHz, C_6D_6): *cis/trans*-Isomerengemisch (ca. 1:3): $\delta = 10.4, 10.6, 14.3, 22.9, 23.1, 23.4, 24.6, 28.3, 29.5, 29.7, 29.8, 30.0, 30.0, 30.1, 30.4, 31.4, 32.3, 70.5, 73.5, 103.7, 106.8, 145.5, 147.0. Für die jeweiligen Reaktionen wurde ein *cis/trans*-Isomerengemisch eingesetzt.$

5: Ausbeute (Synthese): 86%; DC (Cyclohexan: Essigester 4:1): $R_f = 0.47$; GC (OV 101): RI = 1943/2013 (*cis/trans*); MS (70 eV): m/z 159 (100%), 43 (87), 57 (44), 99 (23); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): *cis*: $\delta = 0.88$ ($t, J = 6.7$ Hz, 3H), 1.21–1.56 (m, 12H), 2.0–2.06 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.84 (dd, $J = 0.7, 5.3$ Hz, 2H), 4.17 (dd, $J = 6.0, 12.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 3.9, 12.0$ Hz, 1H), 4.40 (dt, $J = 6.1, 7.4$ Hz, 1H), 5.19 (dt, $J = 5.4, 6.1$ Hz, 1H), 5.89 (dt, $J = 1.4, 6.1$ Hz, 1H); *trans*: $\delta = 0.88$ ($t, J = 6.7$ Hz, 3H), 1.21–1.38 (m, 12H), 1.86–1.94 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.78 ($d, J = 5.1$ Hz, 2H), 4.18 (dd, $J = 5.8, 12.0$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 3.9, 12.0$ Hz, 1H), 4.79 (dt, $J = 7.3, 12.6$ Hz, 1H), 5.20–5.28 (m, 1H), 6.21 (dt, $J = 2.7, 12.6$ Hz, 1H).

6a: Ausbeute (Payne-Epoxidierung von **4** in CH_3OH): 22%; DC (Cyclohexan: Essigester 10:1): $R_f = 0.23$; GC (OV 101): RI = 1835/1848; als TMS-Ether: RI = 1911/1924; MS (70 eV): m/z 103 (100%), 61 (94), 57 (32), 43 (32), 71 (20), 215 (4), 243 (2), 256 (0.5); als Trimethylsilyl (TMS)-Ether: m/z 103 (100%), 61 (93), 73 (21), 43 (16), 243 (3), 257 (2), 287 (1), 314 (0.5).

6b: DC (Cyclohexan: Essigester 10:1): $R_f = 0.23$; GC (OV 101): RI = 1888, als TMS-Ether: RI = 1940; MS (70 eV): m/z 117 (100%), 75 (97), 43 (14), 47 (13), als TMS-Ether: m/z 117 (100%), 75 (80), 73 (12), 257 (8), 301 (6), 243 (4), 315 (3), 345 (1).

7a: DC (Cyclohexan: Essigester 1:2): $R_f = 0.14$; GC (OV 101): als TMS-Ether: RI = 2190/2214; MS (70 eV): als TMS-Ether: m/z 219 (100%), 103 (82), 73 (70), 129 (32), 279 (16), 259 (11), 147 (10).

7d: Ausbeute (Payne-Epoxidierung von **5** in C_2H_5OH): 47%; DC (Cyclohexan: Essigester 1:2): $R_f = 0.16$; GC (OV 101): RI = 2063/2096, als TMS-Ether: RI = 2216/2236; MS (70 eV): m/z 103 (100%), 73 (76), 219 (66), 147 (32), 129 (28), 293 (12), 273 (8), 205 (2).

7e, 7f (im Gemisch): Ausbeute (Payne-Epoxidierung von **5** in C_2H_5OH): 31%; DC (Cyclohexan: Essigester 1:2): $R_f = 0.40$; GC (OV 101): RI = 2173/2198, als TMS-Ether: RI = 2261/2277; MS (70 eV): als TMS-Ether: m/z 189 (100%), 73 (63), 129 (55), 147 (8), 273 (7), 175 (6), 215 (5), 263 (9).

10: 1-O-(1,2-Epoxydecyl)glycerol-2,3-diacetat: Ausbeute (Payne-Epoxidierung von **5** in Aceton): 20% (GC); DC (Cyclohexan: Essigester 3:1): $R_f = 0.29$; GC (OV 101): RI = 2125/2135; MS (70 eV): m/z 43 (100%), 57 (77), 71 (58), 159 (36), 141 (34), 115 (20), 189 (6), 227 (2.5), 257 (0.5), 270 (0.3).

11: DC (Cyclohexan: Essigester 4:1): $R_f = 0.41$; GC (OV 101): RI (als TMS-Ether) = 1711; MS (70 eV): m/z 43 (100%), 57 (81), 41 (52), 55 (28), 71 (26), 169 (20), 85 (18), 95 (12), 183 (2); als TMS-Ether: m/z 103 (100%), 73 (74), 257 (60), 43 (22), 75 (20), 169 (12), 117 (6), 129 (5), 143 (4); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.79$ –0.89 (m, 3H), 1.13–1.34 (m, 14H), 1.52–1.67 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 4.20 (s, 2H); ^{13}C -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.0$ (C12), 22.7, 23.7, 29.2, 29.4, 29.5, 31.8 (C4–C11), 38.4 (C3), 68.0 (C1), 209.9 (C2).

Eingegangen am 30. Oktober 1991 [Z 4996]

CAS-Registry-Nummern:

2 (TMS-Ether, $R' = C_8H_{17}$), 139199-41-0; **2** (TMS-Ether, $R' = C_{14}H_{29}$), 139199-58-9; **2** (TMS-Ether, $R' = C_{16}H_{31}$), 139199-60-3; **2** (TMS-Ether, $R' = C_{16}H_{33}$), 139199-59-0; **4** (*cis*-Isomer), 139199-42-1; **4** (*trans*-Isomer), 139199-43-2; **5** (*cis*-Isomer), 128262-09-9; **5** (*trans*-Isomer), 128262-08-8; **6a**, 139199-45-4; **6a** (TMS-Ether), 139199-46-5; **6b**, 139199-47-6; **6b** (TMS-Ether), 139199-48-7; **7a**, 139199-49-8; **7b**, 139199-61-4; **7c**, 139199-62-5; **7d**, 136132-

48-4; **7d** (TMS-Ether), 139199-50-1; **7e**, 139199-51-2; **7e** (TMS-Ether), 139199-53-4; **7f**, 139199-52-3; **7f** (TMS-Ether), 139199-54-5; **10**, 139199-55-6; **11**, 139199-56-7; **11** (TMS-Ether), 139199-57-8.

- [1] D. Steinberg, S. Parthasarathy, T. F. Carew, J. C. Khoo, J. L. Witztum, *Engl. J. Med.* **1989**, 320, 915–924.
- [2] U. P. Steinbrecher, S. Parthasarathy, D. S. Leake, J. L. Witztum, D. Steinberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, 81, 3883–3887.
- [3] A. M. Fogelman, I. Shechter, J. Seager, M. Hokom, J. S. Child, P. A. Edwards, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, 77, 2214–2218; G. Jürgens, J. Lang, H. Esterbauer, *Biochim. Biophys. Acta* **1986**, 875, 103–114; U. P. Steinbrecher, J. L. Witztum, S. Parthasarathy, D. Steinberg, *Arteriosclerosis (Dallas)* **1987**, 7, 135–143.
- [4] H. R. Warner, W. E. M. Lands, *J. Biol. Chem.* **1961**, 236, 2404–2409; L. A. Horrocks, S. Spanner, R. Mozzie, S. Chun Fu, R. A. D. Amato, S. Krawkwa, *Adv. Exp. Med. Biol.* **1978**, 100, 423–438; E. Yavin, S. Gatt, *Eur. J. Biochem.* **1972**, 25, 431–436 und 437–446.
- [5] W. N. Marmer, E. Nungesser, T. A. Foglia, *Lipids* **1986**, 21, 648–651; T. A. Foglia, E. Nungesser, W. N. Marmer, *ibid.* **1988**, 23, 430–434.
- [6] R. A. Zoeller, O. H. Morand, C. R. H. Raetz, *J. Biol. Chem.* **1988**, 263, 11590–11596; O. H. Morand, R. H. Zoeller, C. R. H. Raetz, *ibid.* **1988**, 263, 11597–11606.
- [7] J. E. Vance, *Biochim. Biophys. Acta* **1990**, 1045, 128–134.
- [8] A. Lutz, G. Spitteler, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 563–567.
- [9] W. Knör, Dissertation, Universität Bayreuth, **1989**.
- [10] A. Lutz, Dissertation, Universität Bayreuth, **1991**.
- [11] E. C. Bligh, W. J. Dyer, *Can. J. Biochem. Physiol.* **1959**, 37, 911–917.
- [12] H. H. O. Schmid, W. J. Baumann, H. K. Mangold, *Biochim. Biophys. Acta* **1967**, 144, 344–354.
- [13] W. Knör, G. Spitteler, *J. Chromatogr.* **1990**, 526, 303–318.
- [14] J. Gigg, R. Gigg, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 16–21.
- [15] G. B. Payne, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 763–765.
- [16] R. E. Parker, N. S. Isaacs, *Chem. Rev.* **1959**, 59, 737–799.

Synthese octamerer Phosphodiester von [3,3-Bis(hydroxymethyl)cyclobutyl]adenin und -thymin sowie deren Hybridisierungseigenschaften**

Von Jean-Michel Henlin, Klaus Jaekel, Peter Moser, Hans Rink, Erich Spieser und Gerhard Baschang*

Zwei kürzlich erschienene Publikationen über künstliche Nucleoside^[1, 2] veranlassen uns, die Ergebnisse eigener Arbeiten hierzu mitzuteilen. Mehrere Arbeitsgruppen konnten zeigen, daß der Ersatz von Desoxyribose in Nucleosiden durch Oxetane und Cyclobutane zu biologisch aktiven Verbindungen führt^[3]. Wir interessieren uns für oligomere Phosphodiester solcher artifizieller Nucleoside, insbesondere für ihre Fähigkeit, mit Ribo- und Desoxyribonucleinsäuren Doppelstränge zu bilden, d.h. zu hybridisieren. Neben der Komplementarität der Nucleinbasen kennt man kaum spezielle Bedingungen, die zwei sich paarende Stränge und insbesondere ihr Phosphodiester-Rückgrat erfüllen müssen. Wir berichten hier über Adenyl- und Thyminyl-Derivate von 1,1-Cyclobutandimethanol.

Ausgehend von 3-Benzylxyloxy-1,1-cyclobutandimethanol^[4, 5], das auf leicht modifiziertem Weg erhalten wurde, synthetisierten wir in drei Stufen das *O*-geschützte, sulfonierte Derivat **1** (Schema 1). Direkte Einführung von Thymin mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in Dimethylsulfoxid (DMSO) bei 80 °C ergab 52% **2** neben 34% *N*¹,*N*³-disubstituiertem Produkt. Mit Adenin erhielt man unter gleichen Bedingungen nur **3** (90%). Schutz des Adeninrestes in **3** mit Benzoylchlorid zu **4** und dessen Monosubstitution mit Methoxytritylchlorid (MeOTrCl) lieferte nach chromatogra-

[*] Dr. G. Baschang, Dr. J. M. Henlin, H. Rink, E. Spieser
Division Pharma, Forschung und Entwicklung, Ciba-Geigy AG
CH-4002 Basel (Schweiz)

K. Jaekel, Dr. P. Moser
Forschungsdienste, Physikalische Methoden, Ciba-Geigy AG

[**] Wir danken den Herren Prof. H. Fritz, Drs. H. Fuhrer und E. Keller für NMR-Messungen, Dr. D. Müller für massenspektrometrische Bestimmungen und F. Ossola für Hilfe bei Experimenten.