

## Synthese von [10-<sup>13</sup>C]Secologanin<sup>[\*\*]</sup>

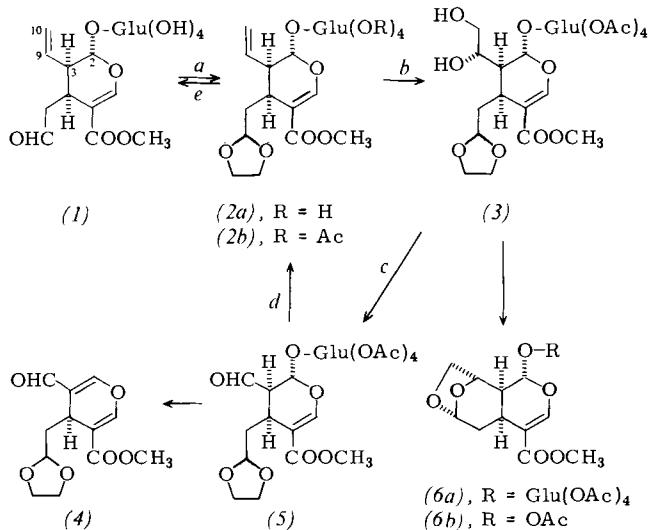
Von Lutz-F. Tietze und Stephan Henke<sup>[\*]</sup>

Professor Oskar Glemser zum 70. Geburtstag gewidmet

Das Monoterpenglycosid Secologanin (1) nimmt eine Schlüsselstellung in der Biogenese der Indol-, Cinchona-, Ipecacuanha- und Pyrrolochinolin-Alkaloide<sup>[1]</sup> sowie der Secoiridoide<sup>[2]</sup> ein. Die Biosynthese-Untersuchungen wurden hierbei überwiegend mit [<sup>3</sup>H]- und [<sup>14</sup>C]-markierten Vorstufen durchgeführt. Eine Identifizierung nicht isolierter Zwischenstufen ist mit dieser Methode jedoch im allgemeinen nicht möglich. Hierzu ist es erforderlich, die Umsetzungen [<sup>13</sup>C]-markierter Vorstufen mit zellfreien Enzymsystemen oder isolierten Enzymen <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch zu verfolgen<sup>[3]</sup>.

Wir beschreiben nun ein Verfahren zur Synthese von [10-<sup>13</sup>C]Secologanin [10-<sup>13</sup>C]-<sup>(1)</sup> aus natürlichem Secologanin (<sup>(1)</sup>)<sup>[4]</sup>. Für die Markierung wurde C-10 gewählt, da dieses Zentrum bei den meisten biologischen Umwandlungen von (<sup>(1)</sup>) beteiligt ist.

Säure-katalysierte Reaktion von (<sup>(1)</sup>) mit Ethylenglycol zu (<sup>(2a)</sup>) und nachfolgende Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin ergeben nahezu quantitativ das peracetylierte Acetal (<sup>(2b)</sup>). Das analog hergestellte Dimethylacetal ist für die weiteren Umsetzungen nicht stabil genug. Oxidation von (<sup>(2b)</sup>) mit äquimolaren Mengen Osmiumtetraoxid<sup>[5]</sup> in Pyridin führt in 31% Ausbeute zum Diol (<sup>(3)</sup>). Das andere Diastereomer entsteht nicht. Zusätzlich werden 30% Tetraacetylglucose<sup>[6]</sup>, 3% (<sup>(6a)</sup>) und 29% Edukt (<sup>(2b)</sup>) isoliert. Zur Bestimmung der Konfiguration an C-9 wandelt man (<sup>(3)</sup>) mit Perchlorsäure/Essigsäure in den Tricyclus (<sup>(6a)</sup>) um (75% Ausbeute), der durch Solvolyse, Glycosidspaltung und Acetylierung mit 82% Gesamtausbeute das Acetat (<sup>(6b)</sup>) ( $F_p = 119^\circ\text{C}$ ) ergibt. (<sup>(6b)</sup>) wird durch Vergleich mit authentischem Material identifiziert<sup>[7]</sup>.



Schema 1. a: 1. HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>3</sub>CN, IR 120 (H<sup>a</sup>), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 5°C/24 h, 94% (<sup>(2a)</sup>); 2. Ac<sub>2</sub>O/Pyridin, 20°C/24 h, 91% (<sup>(2b)</sup>),  $F_p = 131.5^\circ\text{C}$ . – b: OsO<sub>4</sub>/Pyridin, 20°C/72 h; NaHSO<sub>3</sub>, 5 min, 31% (<sup>(3)</sup>),  $F_p = 138^\circ\text{C}$ ; 30% Tetraacetylglucose; 29% (<sup>(2b)</sup>); 3% (<sup>(6a)</sup>). – c: Pb(OAc)<sub>4</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 60°C, 30 min, 96% (<sup>(5)</sup>),  $F_p = 145^\circ\text{C}$ . – d: Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub> I<sup>-</sup>, nBuLi, Tetrahydrofuran, –30°C/30 min, 20°C/3 h, 60°C/12 h, 12% (<sup>(4)</sup>).  $F_p = 131.5^\circ\text{C}$ ; 48% (<sup>(4)</sup>). – e: 1. MeOH/NaOMe, 20°C/6 h, 96% (<sup>(2a)</sup>); 2. H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, IR 120 (H<sup>a</sup>), 5°C/6 d, 81% (<sup>(1)</sup>). – Die Ausbeuten beziehen sich auf isolierte und analysenreine Produkte.

[\*] Prof. Dr. L.-F. Tietze, Dipl.-Chem. S. Henke  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Oxidative Spaltung von (<sup>(3)</sup>) mit Bleitetraacetat führt in 96% Ausbeute zum Aldehyd (<sup>(5)</sup>), der sehr leicht unter Eliminierung von Tetraacetylglucose das Pyran (<sup>(4)</sup>) bildet. Zur Einführung der markierten C<sub>1</sub>-Einheit wird (<sup>(5)</sup>) mit (Triphenylphosphonio)[<sup>13</sup>C]methanid umgesetzt, das sich leicht aus Triphenylphosphoran und [<sup>13</sup>C]H<sub>3</sub>I herstellen lässt<sup>[8]</sup>. Das gewünschte [10-<sup>13</sup>C]-<sup>(2b)</sup> kann allerdings auch bei breiter Variation der Reaktionsbedingungen nur mit 20% Ausbeute erhalten werden; als Hauptprodukt entsteht stets das Pyran (<sup>(4)</sup>). Basische Solvolyse der Acetatgruppen in [10-<sup>13</sup>C]-<sup>(2b)</sup> und nachfolgende säurekatalysierte Spaltung des Acetals ergibt mit 78% Ausbeute [10-<sup>13</sup>C]Secologanin [10-<sup>13</sup>C]-<sup>(1)</sup> (Schema 1).

Die Einführung der C<sub>1</sub>-Einheit<sup>[9]</sup> in (<sup>(5)</sup>) gelingt auch mit 45% Ausbeute über eine Grignard-Reaktion mit Methylmagnesiumiodid. Der gebildete sekundäre Alkohol reagiert jedoch nach Umwandlung in das Methansulfonat mit 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en nur zu einem *E*-konfigurierten Isomer von (<sup>(2b)</sup>) mit Doppelbindung zwischen C-3 und C-9 (38% Ausbeute).

Eingegangen am 31. März 1981 [Z 889 b]

- [1] G. A. Cordell, Lloydia 37, 219 (1974), zit. Lit.; A. R. Batterby, R. J. Parry, Chem. Commun. 1971, 901; C. R. Hutchinson, A. H. Heckendorf, P. E. Daddona, E. Hagaman, E. Wenkert, J. Am. Chem. Soc. 96, 5609 (1974).
- [2] H. Inouye, S. Ueda, Y. Takeda, Heterocycles 4, 527 (1976).
- [3] U. Séquin, A. I. Scott, Science 186, 101 (1974); M. Tanabe, Spec. Period. Rep. Biosynthesis 4, 204 (1976), Chem. Soc. London.
- [4] Secologanin wurde aus *Symporicarpus rivularis* isoliert.
- [5] Oxidation mit katalytischen Mengen OsO<sub>4</sub> in Gegenwart von KClO<sub>3</sub> führte nur zu 11% (<sup>(3)</sup>).
- [6] Die Bildung der Tetraacetylglucose lässt sich über eine Reaktion von OsO<sub>4</sub> an der CC-Doppelbindung im Dihydropyran-Ring erklären. Tetraacetylglucose ließ sich schwer nachweisen, da sie bei Chromatographie an Silicagel in nahezu allen Laufmittelsystemen die gleichen R<sub>f</sub>-Werte wie (<sup>(2b)</sup>) ergab. Die Trennung gelang mit *tert*-Butyl(methyl)ether/Cyclohexan (3 : 1).
- [7] L.-F. Tietze, K.-H. Glüsenkamp, unveröffentlicht.
- [8] Zur Ausarbeitung der Methode wurde Methyltriphenylphosphoniumiodid mit natürlichem Isotopengehalt verwendet.
- [9] Versuche, mit metalliertem Chlormethyltrimethylsilan die C<sub>1</sub>-Einheit einzuführen, ergaben nicht die gewünschten Produkte; D. J. Peterson, J. Org. Chem. 33, 780 (1968); T. H. Chan, E. Chang, ibid. 39, 3264 (1974).

## Der Zerfall der Gelben Form des Thiamins<sup>[\*\*]</sup>

Von Rudolf F. W. Hopmann und Gian Pietro Brugnoni<sup>[\*]</sup>

Wird Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>) in stark alkalischer Medium gelöst, tritt sofort Gelbfärbung ein; es bildet sich die „Gelbe Form“ YF<sup>⊖</sup>, die spektroskopisch<sup>[1]</sup> und kinetisch<sup>[2]</sup> untersucht worden ist<sup>[3]</sup>. Wir schlagen einen neuen Mechanismus für die Alkali-induzierte Transformation des Thiamins vor.

Innerhalb weniger Minuten entfärbt sich die gelbe Lösung, ein Verhalten, das sich auch in den zeitabhängigen UV-Spektren (Abb. 1) darstellt. Mit A1 ist das Spektrum von YF<sup>⊖</sup>, mit A9 jenes der Thiolform TS<sup>⊖</sup> bezeichnet. TS<sup>⊖</sup> ist das in alkalischen Lösungen thermodynamisch stabile Produkt der Alkali-induzierten Transformationen von Thiamin, dessen Spektrum Kurve B in Abbildung 1 zeigt. Die zeitabhängigen UV-Spektren laufen durch isosbestische

- [\*] Dr. R. F. W. Hopmann  
Abt. Biophysikalische Chemie, Biozentrum der Universität  
Klingelbergstraße 70, CH-4065 Basel (Schweiz)
- Dr. G. P. Brugnoni  
Department für Pflanzenphysiologie, Ciba-Geigy AG  
Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (Schweiz)
- [\*\*] Thiamin-Katalyse, 3. Mitteilung. – 2. Mitteilung: [2].