

Synthese von [10-¹³C]Secologanin^[*]

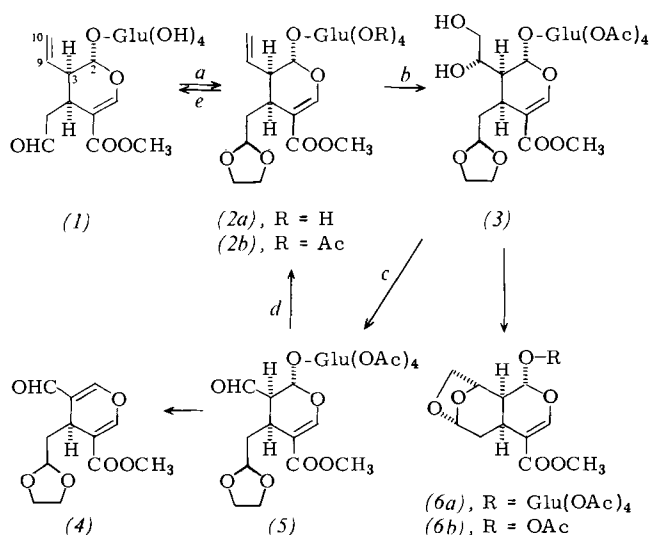
Von Lutz-F. Tietze und Stephan Henke^[*]

Professor Oskar Glemser zum 70. Geburtstag gewidmet

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

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

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



Schema 1. *a*: 1. HOCH₂CH₂OH, CH₃CN, IR 120 (H⁺), Na₂SO₄, 5°C/24 h, 94% (*2a*); 2. Ac₂O/Pyridin, 20°C/24 h, 91% (*2b*), Fp = 131.5°C. – *b*: OsO₄/Pyridin, 20°C/72 h; NaHSO₃, 5 min, 31% (*3*), Fp = 138°C; 30% Tetraacetylglucose; 29% (*2b*); 3% (*6a*). – *c*: Pb(OAc)₄, CHCl₃, 60°C, 30 min, 96% (*5*), Fp = 145°C. – *d*: Ph₃PCH₃, I⁺, *n*BuLi, Tetrahydrofuran, –30°C/30 min, 20°C/3 h, 60°C/12 h, 12% (*2b*), Fp = 131.5°C; 48% (*4*). – *e*: 1. MeOH/NaOMe, 20°C/6 h, 96% (*2a*); 2. H₂O, CH₃CN, IR 120 (H⁺), 5°C/6 d, 81% (*1*). – 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 (*3*) mit Bleitetraacetat führt in 96% Ausbeute zum Aldehyd (*5*), der sehr leicht unter Eliminierung von Tetraacetylglucose das Pyran (*4*) bildet. Zur Einführung der markierten C₁-Einheit wird (*5*) mit (Triphenylphosphonio)[¹³C]methanid umgesetzt, das sich leicht aus Triphenylphosphan und [¹³C]H₃I herstellen läßt^[8]. Das gewünschte [10-¹³C]-(*2b*) kann allerdings auch bei breiter Variation der Reaktionsbedingungen nur mit 20% Ausbeute erhalten werden; als Hauptprodukt entsteht stets das Pyran (*4*). Basische Solvolyse der Acetatgruppen in [10-¹³C]-(*2b*) und nachfolgende säurekatalysierte Spaltung des Acetals ergibt mit 78% Ausbeute [10-¹³C]Secologanin [10-¹³C]-(*1*) (Schema 1).

Die Einführung der C₁-Einheit^[9] in (*5*) 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 (*2b*) mit Doppelbindung zwischen C-3 und C-9 (38% Ausbeute).

Eingegangen am 31. März 1981 [Z 889b]

- [1] G. A. Cordell, *Lloydia* 37, 219 (1974), zit. Lit.; A. R. Battersby, 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. Séguin, A. I. Scott, *Science* 186, 101 (1974); M. Tanabe, *Spec. Period. Rep. Biosynthesis* 4, 204 (1976), *Chem. Soc. London*.
- [4] Secologanin wurde aus *Symphoricarpos rivularis* isoliert.
- [5] Oxidation mit katalytischen Mengen OsO₄ in Gegenwart von KClO₃ führte nur zu 11% (*3*).
- [6] Die Bildung der Tetraacetylglucose läßt sich über eine Reaktion von OsO₄ 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_F-Werte wie (*2b*) ergab. Die Trennung gelang mit *tert*-Butyl(methyl)ether/Cyclohexan (3:1).
- [7] L.-F. Tietze, K.-H. Gläsenkamp, unveröffentlicht.
- [8] Zur Ausarbeitung der Methode wurde Methyltriphenylphosphoniumiodid mit natürlichem Isotopengehalt verwendet.
- [9] Versuche, mit metalliertem Chlormethyltrimethylsilan die C₁-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^[**]

Von Rudolf F. W. Hopmann und Gian Pietro Brugnoni^[*]

Wird Thiamin (Vitamin B₁) in stark alkalischem Medium gelöst, tritt sofort Gelbfärbung ein; es bildet sich die „Gelbe Form“ YF[–], die spektroskopisch^[1] und kinetisch^[2] untersucht worden ist^[3]. 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[–], mit A9 jenes der Thiolform TS[–] bezeichnet. TS[–] 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].