

## Synthese von Oligonucleotiden über Phosphorsäure-triester [1]

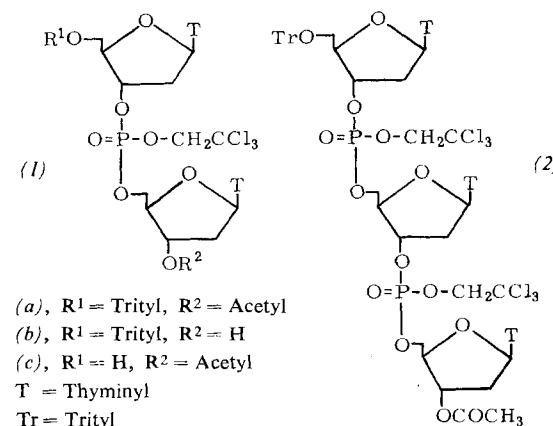
Von F. Eckstein und I. Rizk<sup>[\*]</sup>

Bei der Synthese besonders höherer Oligonucleotide entstehen Nebenprodukte, die auf eine Aktivierung der Inter-nucleotidbindung durch das Kondensationsmittel zurückzuführen sind<sup>[2]</sup>. Eine Veresterung der freien OH-Gruppen an den Phosphatbrücken sollte diese Nebenreaktionen verhindern und darüber hinaus die Trennung der Syntheseprodukte an Kieselgel ermöglichen.

Wir haben daher das Pyridiniumsalz des 5'-Trityl-3'-thymidylsäure- $\beta,\beta,\beta$ -trichloräthylesters ( $\text{NH}_4^+$ )-Salz:  $\text{Fp} = 226^\circ\text{C}$ <sup>[3, 4]</sup> (0,5 mmol) mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonyl-chlorid (1 mmol) in Pyridin (3 ml) aktiviert (12 Std., Raumtemperatur) und anschließend mit 3'-O-Acetylthymidin (0,5 mmol) kondensiert (weitere 12 Std., Raumtemperatur)<sup>[5]</sup>. Durch präparative Dünnschichtchromatographie (Merck-Kieselgel PF 254, Chloroform/Methanol = 93:7 v/v) des Reaktionsgemisches konnten wir den Triester (1a) isolieren (55 % Ausbeute).

Reduktion von (1a) mit Zn-Staub in 80-proz. Essigsäure (20 min, Raumtemperatur) und anschließende Abspaltung der Trityl- und Acetylgruppe (mit 80-proz. Essigsäure bei  $100^\circ\text{C}$ , 10 min, bzw. mit konz. Ammoniak bei  $20^\circ\text{C}$ , 2 Std.) lieferte  $\text{TpTpT}^{[6]}$  (90 % Ausbeute).

Hydrolyse von (1a) mit konz. Ammoniak (2 Std.) ergab – neben Phosphorsäure-diester – Tritylthymidin, Thymidin und (1b) im Mengen-Verhältnis 25:20:55. Saure Hydrolyse (80-proz. Essigsäure,  $100^\circ\text{C}$ , 10 min) lieferte ausschließlich (1c).



Ersetzt man in der Kondensationsreaktion das Acetylthymidin durch (1c), so erhält man den Oligonucleotidester (2)<sup>[4]</sup> mit 55 % Ausbeute (amorph,  $\text{Fp} = 143^\circ\text{C}$ ). Abspaltung der Trichloräthylgruppe durch Reduktion mit Zn-Staub in 80-proz. Essigsäure und Entfernung der Trityl- und Acetylgruppe lieferte  $\text{TpTpT}^{[6]}$  (85 % Ausbeute).

$R_f$ -Werte auf Merck DC-Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub>, Chloroform/Methanol = 93:7 v/v.

5'-Tritylthymidin	0,63	(1a)	0,86
3'-Acetylthymidin	0,52	(1b)	0,38
(2)	0,57	(1c)	0,42

Eingegangen am 19. Mai 1967 [Z 519]

[\*] Dr. F. Eckstein und Dipl.-Chem. I. Rizk  
 Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin,  
 Abteilung Chemie  
 34 Göttingen, Hermann-Rein-Straße 3  
 [1] XI. Mitteilung über Synthesen von Oligo- und Polynucleotiden. – X. Mitteilung: F. Cramer, W. Fröcke u. H. Matzura, Angew. Chem. 79, 520 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 562 (1967).

[2] E. Ohtsuka, M. W. Moon u. H. G. Khorana, J. Amer. chem. Soc. 87, 2954 (1965).

[3] F. Eckstein u. K. H. Scheit, Angew. Chem. 79, 317 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 362 (1967).

[4] Die Verbindung gibt eine korrekte Elementaranalyse.

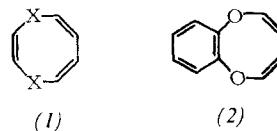
[5] In Anlehnung an R. L. Letsinger u. V. Mahadevan, J. Amer. chem. Soc. 88, 5319 (1966).

[6] Abbau mit Schlangengift-Phosphodiesterase ergibt das geforderte Verhältnis Thymidin:Thymidin-5'-phosphorsäure.

## 1,6-Benzodioxocin, Synthesen und Eigenschaften

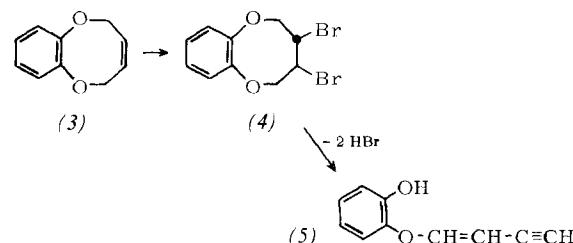
Von W. Schroth und B. Werner<sup>[\*]</sup>

Heterocyclen des Typs (1),  $\text{X} = \text{O}, \text{N}-\text{R}, \text{S}, (,,1,4\text{-Diheterocine}^*)$  lassen sich formal als 10- $\pi$ -Elektronensysteme betrachten. Wir haben das in diese Reihe gehörende 1,6-Benzodioxocin (2) dargestellt und untersucht<sup>[1]</sup>.



Als Ausgangsverbindung diente das durch Umsetzung von Brenzcatechin mit *cis*-1,4-Dichlor-2-buten (neben 2-Vinyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin und 2,3;10,11-Dibenzo-1,4,9,12-tetraoxacyclohexadeca-all-*cis*-2,6,10,14-tetraen) entstehende 2,5-Dihydro-1,6-benzodioxocin (3)<sup>[2]</sup>.

Die zweifache Dehydrierung des aus (3) erhältlichen *trans*-Dibromadduktes (4)<sup>[2, 3]</sup> mit K-tert.-Butylat führt nicht zu (2), sondern zum 1-(*o*-Hydroxyphenoxy)but-1-en-3-in (5) ( $\text{Kp} = 124^\circ\text{C}/10$  Torr). Die Eliminierung verläuft über das 3-Brom-2,5-dihydro-1,6-benzodioxocin ( $\text{Fp} = 30^\circ\text{C}$ ), das aus (4) mit 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en<sup>[4]</sup> erhalten wird.



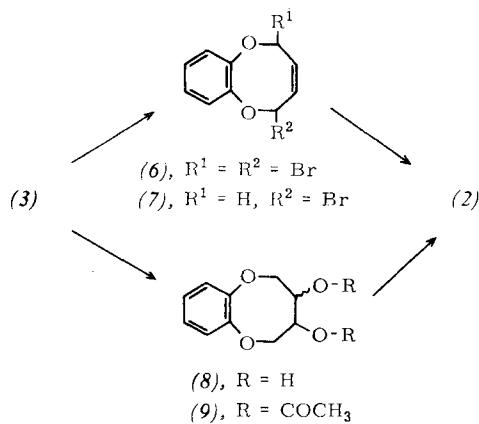
Auf folgenden Wegen konnte (2) gewonnen werden:

a) Durch Bromierung von (3) mit zwei mol *N*-Bromsuccinimid zum nicht isolierten 2,5-Dibrom-2,5-dihydro-1,6-benzodioxocin (6) und dessen Debromierung mit Zinkstaub in Dimethylformamid [Ausbeute ca. 10 % bezogen auf (3)].

b) Durch Monobromierung von (3) mit *N*-Bromsuccinimid zum 2-Brom-2,5-dihydro-1,6-benzodioxocin (7) und dessen Behandlung mit Triäthylamin.

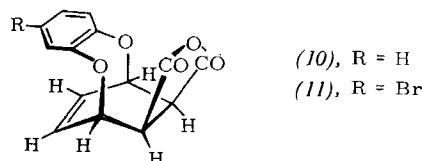
c) Durch Oxidation von (3) zu *cis*- und *trans*-3,4-Dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,6-benzodioxocin (8)<sup>[1]</sup> (*cis*-Verbindung:  $\text{Fp} = 112^\circ\text{C}$ , *trans*-Verbindung:  $\text{Fp} = 111^\circ\text{C}$ ), Acetylierung zu den Diacetoxy-Derivaten (9) (*cis*-Verbindung:  $\text{Fp} = 62^\circ\text{C}$ , *trans*-Verbindung:  $\text{Fp} = 88^\circ\text{C}$ ) und Pyrolyse ( $450^\circ\text{C}$ ). Ausbeute, bezogen auf (3): maximal 3 %.

Die Verbindung (2) ist ein farbloses, bei Kühlung kristallisierendes Öl ( $\text{Kp} = 109^\circ\text{C}/13$  Torr;  $\text{Fp} = 5^\circ\text{C}$ ). Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum<sup>[5]</sup> von (2) liegen die Signale des heterocyclischen Ringes im „olefinischen Bereich“ ( $\tau = 3,05$  und  $4,65$ , jeweils Aufspaltung zu Doppeldublett mit  $J = 5$  und  $2$  Hz), das Signal der Protonen am Benzolring liegt bei  $\tau = 2,40$ . Auf mangelnde Koplanarität, d. h. behinderte Konjugation des

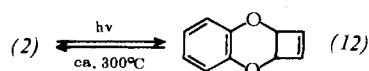


Heteroringes mit dem Benzolkern, weist auch die gegenüber (3) ( $\lambda_{\max} = 282, 275 \text{ nm}$ ;  $\log \epsilon_{\max} = 3,30, 3,33$  in Cyclohexan) kürzerwellige UV-Absorption von (2) ( $\lambda_{\max} = 277, 272 \text{ nm}$ ;  $\log \epsilon_{\max} = 3,47, 3,49$  in Cyclohexan). Demnach dürfte eine aromatische  $\pi$ -Elektronendelokalisation im heterocyclischen Ring von (2), trotz Erfüllung der  $4n + 2$ -Regel ( $n = 2$ ), nur in untergeordnetem Maße, wenn überhaupt, bestehen.<sup>[6]</sup>

Bei  $190^\circ\text{C}$  (Badtemperatur) reagiert (2) mit Maleinsäureanhydrid zum Diels-Alder-Addukt (10),  $\text{Fp} = 220^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ :  $\tau = 3,20$  (aromatische Protonen), 3,82 (olefinische Protonen), 4,86 ( $\text{CH}-\text{O}-$ ), 6,07 ( $\text{CH}-\text{CO}-\text{O}-$ ), Flächenverhältnis = 2:1:1:1. Einen chemischen Konstitutionsbeweis bietet die Hydrolyse (HBr/Eisessig) zu Phthalsäure. Der formulierten *exo*-Konfiguration von (10) entspricht, daß unterbromige Säure keine Bromlactonsäure bildet, sondern den Benzolkern bromiert. Nach Dehydratisierung im Vakuum bei  $150^\circ\text{C}$  erhält man (11),  $\text{Fp} = 263^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ :  $\tau = 3,10, 3,19$  (aromatische Protonen), 3,56 (olefinische Protonen), 4,83 ( $\text{CH}-\text{O}-$ ), 5,72 ( $\text{CH}-\text{CO}-\text{O}-$ ), Flächenverhältnis = 3:2:2:2.



Bei UV-Bestrahlung (50 Std.,  $20^\circ\text{C}$ ) erleidet (2) disrotatorische Valenzisomerisierung zum 3,4-Benzo-2,5-dioxabicyclo-[4.2.0]octa-3,7-dien (12),  $\text{Fp} = 63^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ :  $\tau = 3,21$  (aromatische Protonen), 3,80 (olefinische Protonen), 4,81 ( $\text{CH}-\text{O}-$ ), Flächenverhältnis = 2:1:1. Die thermische Rückisomerisierung von (12) zu (2) benötigt Temperaturen um  $300^\circ\text{C}$ , bei denen bereits Zersetzung eintreten; in geringerem Ausmaß wird (12) dabei in 1,4-Benzodioxin<sup>[7]</sup> und Acetylen gespalten.



Eingegangen am 29. Mai 1967 [Z 527]

[5] Für Aufnahme und Diskussion danken wir den Herren Dr. G. Engelhardt, Berlin-Adlershof, und Dr. A. Zschunke, Leipzig.

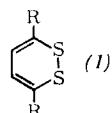
[6] Quantenchemische Berechnungen: A. T. Balaban u. Z. Simon, Rev. roum. Chim. (Bucarest) 10, 1059 (1965), und zwar S. 1071.

[7] Vgl. W. Schroth, B. Streckenbach u. B. Werner, Z. Chem. 7, 152 (1967); A. R. Katritzky, M. J. Sewell, R. D. Topsom, A. M. Monroe u. G. W. H. Potter, Tetrahedron 22, 931 (1966).

## 1,2-Dithiine, ein neuer Heterocyclen-Typ<sup>[1]</sup>

Von W. Schroth, F. Billig und G. Reinhold<sup>[\*]</sup>

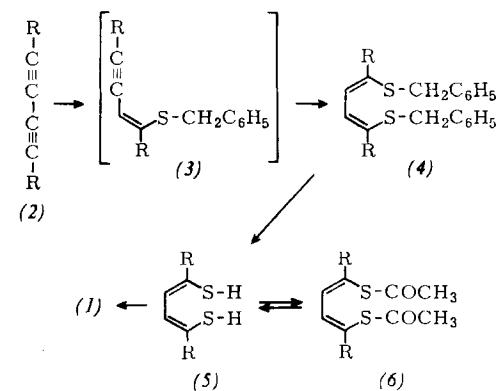
Die bislang unbekannten 1,2-Dithiine (1) besitzen Disulfid-Struktur in cyclischer Konjugation und haben damit formal ein  $8\pi$ -Elektronensystem. Wegen der enormen Labilität des kürzlich synthetisierten<sup>[2]</sup> Grundkörpers (1a) (rotes Öl, das sehr leicht polymerisiert und Schwefel unter Bildung von Thiophen abspaltet) war die Kenntnis der 3,6-disubstituierten Derivate erforderlich.



	$\text{R}$	$\text{Fp} (\text{ }^\circ\text{C})$ [ $\text{Kp}$ ( $^\circ\text{C}/\text{Torr}$ )]	$\lambda_{\max} [\text{nm}]$	$\log \epsilon$
(1a)	H	[45/4]	451	2,88
(1b)	$\text{C}_6\text{H}_5$	143	468	3,12
(1c)	$p\text{-CH}_3\text{--C}_6\text{H}_4$	162	470	3,46
(1d)	$p\text{-CH}_3\text{O--C}_6\text{H}_4$	179	467	4,43
(1e)	2-Thienyl	123	481	3,76

[a] Im sichtbaren Spektralbereich; aufgenommen in Cyclohexan.

Die Synthese gelang durch nucleophile Addition von Benzylmercaptan an Butadiene (2) zu *cis,cis*-1,4-Bis(benzylmercapto)butadienen (4), reduktive Entbenzylierung mit Natrium in flüssigem  $\text{NH}_3$  ( $-70^\circ\text{C}$ ) zu *cis,cis*-1,4-Dimercaptobutadien (5) und Oxidation mit Luft in alkalischer Lösung. In einigen Fällen,  $\text{R} = p\text{-CH}_3\text{--C}_6\text{H}_4$ ,  $p\text{-CH}_3\text{O--C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{CH}_3$ , wurden die Monoadditionsprodukte (3) gefaßt.



$\text{R}$	(3) $\text{Fp} (\text{ }^\circ\text{C})$	(4) $\text{Fp} (\text{ }^\circ\text{C})$	(5), $\text{Fp} (\text{ }^\circ\text{C})$ [ $\text{Kp}$ ( $^\circ\text{C}/\text{Torr}$ )]	(6) $\text{Fp} (\text{ }^\circ\text{C})$	
(a)	H	—	129	[38/0,3]	148
(b)	$\text{C}_6\text{H}_5$	—	118	99	159
(c)	$p\text{-CH}_3\text{--C}_6\text{H}_4$	91	136	138	193
(d)	$p\text{-CH}_3\text{O--C}_6\text{H}_4$	73	157	148	167
(e)	2-Thienyl	—	116	—	156
(f)	$\text{CH}_3$	55	98	—	—

Die relativ instabilen Dithiole (5) werden als Diacetylverbindungen (6) gelagert, aus denen sie sich schon mit verdünnten Laugen regenerieren lassen.

[\*] Doz. Dr. W. Schroth, Dipl.-Chem. B. Werner  
Institut für Organische Chemie der Universität  
X 402 Halle, Weinbergweg  
[1] Vgl. W. Schroth, K. Kränke u. J. Reinhardt, Angew. Chem. 75, 303 (1963); Z. Chem. 3, 119 (1963).  
[2] Vgl. W. Schroth, J. Reinhardt, K. Kränke u. B. Streckenbach, Z. Chem. 3, 228 (1963).  
[3] Die *trans*-Anordnung der Bromatome beweist die Bildung von *threo*-2,3-Dibrombutan-1,4-diol ( $\text{Fp} = 87^\circ\text{C}$ ) bei Ozonolyse des Benzolkerns und milder Säurehydrolyse.  
[4] H. Oediger, H. J. Kabbe, Fr. Möller u. K. Eiter, Chem. Ber. 99, 2012 (1966); Herrn Dr. Eiter danken wir für eine Probe.