

- [7] M. Gall, H. O. House, *Org. Synth.* 52, 39 (1972).
 [8] R. Fraisse-Jullien, C. Frejaville, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968, 4449.
 [9] E. F. Lutz, G. M. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3899 (1964); G. I. Fray, R. Robinson, *ibid.* 83, 249 (1961).
 [10] P. Groenewegen, H. Kallenberg, A. van der Glen, *Tetrahedron Lett.* 1978, 491.
 [11] D. A. McCrae, L. Dolby, *J. Org. Chem.* 42, 1607 (1977); S. F. Martin, T. Chou, *ibid.* 43, 1027 (1978); E. Wenkert, B. L. Buckwalter, A. A. Craveiro, E. L. Sanchez, S. S. Sahe, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 1267 (1978).

Dithiirane und Thiosulfine als reaktive Zwischenstufen^[**]

Von Alexander Senning^[*]

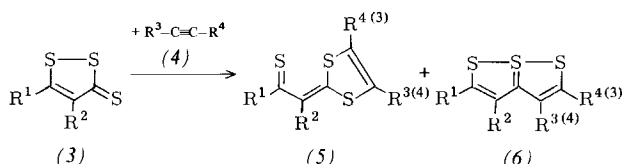
Über Dithiirane (1) und die isomeren Thiosulfine (2) ist wenig bekannt. Die Molekülgeometrie des hypothetischen



(a), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; (b), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Cl}$;

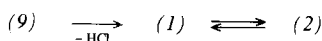
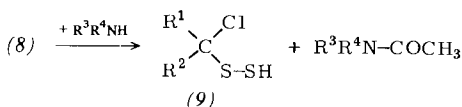
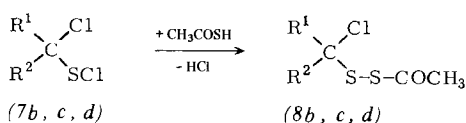
(c), $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{S}$, $\text{R}^2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$; (d), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$

Dithiirans (1a) ist berechnet worden^[1]. Als Hinweis auf die Existenz von (2) [vorgeschaltete Umlagerung (3)→(2)] werten wir die Bildung der Addukte (6), die neben (5) aus 1,2-Dithiol-3-thionen (3) und Alkinen (4) entstehen^[2].

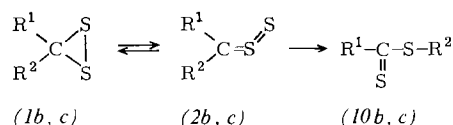


Schließlich treten in den Massenspektren einiger Schwefelverbindungen Fragmente auf, die sich von (1) und/oder (2) ableiten, z. B. von (1a)/(2a) und (1b)/(2b)^[3].

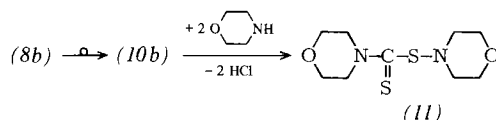
Wir entwickelten ausgehend von (7) einen „nassen“ Syntheseweg, der auf bequeme Weise über (8) (siehe Tabelle 1) zu den instabilen α -Chloralkyldisulfanen (9) als Vorstufe von (1) und/oder (2) führt.



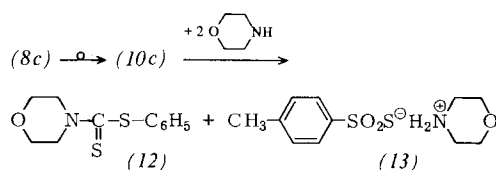
Das aus (8b)^[4] mit Morpholin erhaltene (1b)/(2b) läßt sich weder mit Alkinen noch mit gespannten Alkenen (z. B. Norbornadien) durch Cycloaddition abfangen, sondern lagert sich zum Dithioester (10b) um, der mit Morpholin das stabile



Produkt (11)^[5] ergibt. Entsprechend führt die Umsetzung von (8c) mit Morpholin über (10c) zu den stabilen Produkten (12)^[6] und (13).



Diese neue Umlagerung ist der Umlagerung von Oxiranen in Aldehyde oder Ketone^[7] sowie der hypothetischen Umlagerung der Dioxirane in Ester analog (vgl. ^[8]).



(8d) lagert sich nicht zu (10d) um. Das Endprodukt (14) entsteht unmittelbar durch Addition von Morpholin an (2d).

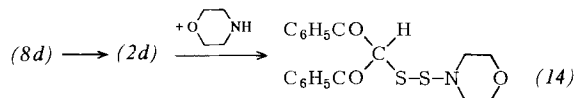


Tabelle 1. Neue Verbindungen vom Typ (7) und (8).

Produkt	Ausb. [%]	Fp [°C]
(7d) [a]	≥ 53	Öl
(8c) [b]	74	85–87 (Ethanol)
(8d) [b]	53 [c]	107–108 (Ethanol)

[a] Aus $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO})_2\text{CH-S-S-CH}(\text{COC}_6\text{H}_5)_2$, Fp = 162–166 °C [9]. [b] Analog
 [4] synthetisiert. [c] Bezogen auf das Disulfid [9].

Arbeitsvorschrift

In eine Lösung von 0.1 mol (8) in 100 ml Ether oder Benzol werden unter Rühren 0.6 mol Morpholin in 50 ml desselben Lösungsmittels so langsam eingetropft, daß die Temperatur nicht nennenswert steigt. Man schüttelt dreimal mit Wasser aus, trocknet die organische Phase über CaCl_2 und engt im Rotationsverdampfer ein. Das beim Anreiben mit Ether kristallisierende Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert [(8b)→(11)^[5], Ausbeute 22%; (8c)→(12)^[6], Ausbeute 60%; (8d)→(14), Fp = 121–122 °C, Ausbeute 25%].

Eingegangen am 16. August 1979,
 ergänzt am 10. September 1979 [Z 343]

[*] Lektor fil. lic. A. Senning
 Kemisk Institut, Aarhus Universitet
 DK-8000 Århus C (Dänemark)

[**] Auszugsweise vorgetragen auf dem ACS/CSJ-Kongreß in Honolulu, April 1979; Referat ORGN 347.

- [1] J. P. Snyder, L. Carlsen, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 2931 (1977); vgl. S. J. Arnold, W. G. Brownlee, G. H. Kimbrell, *J. Phys. Chem.* 74, 8 (1970); G. Calzaferri, R. Gleiter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1975, 559; J. W. Hudgens, J. T. Gleaves, J. D. McDonald, *J. Chem. Phys.* 64, 2528 (1976).
 [2] A. Dibo, Dissertation, Université de Caen 1978.
 [3] K. Morita, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* 1966, 573; H. D. Hartzler, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4379 (1973); H.-J. Kyi, K. Praefcke, *Tetrahedron Lett.* 1975, 555; S. Kaas, A. Senning, *Acta Chem. Scand.* 22, 159 (1968); N. R. Zack, J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.* 5, 153 (1975).
 [4] R. S. Hawley, A. R. Kittleson, US-Pat. 2.553.777 (1951), Standard Oil Development; *Chem. Abstr.* 45, 7742 (1951).
 [5] R. D. Taylor, US-Pat. 3.985.743 (1976), B. F. Goodrich; *Chem. Abstr.* 86, 30837 (1978).

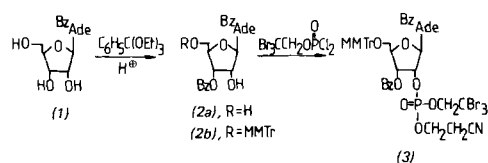
- [6] K. Matsushima, A. Kudamatsu, M. Miyamoto, Noyaku Seisan Gijutsu 14, 31 (1966); Chem. Abstr. 67, 43 534 (1967).
 [7] G. Dittus in Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1965, Band VI/3, S. 435.
 [8] W. v. E. Doering, E. Dorfman, J. Am. Chem. Soc. 75, 5595 (1953).
 [9] A. Senning, unveröffentlicht.

Gezielte Synthese des trimeren Isoadenylats A2'p5'A2'p5'A

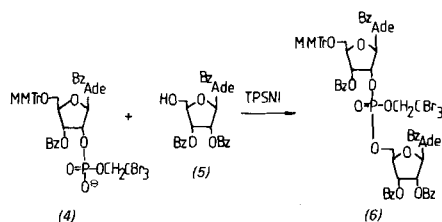
Von Joachim Engels und Ute Krahmer^[*]

Aus Interferon-behandelten Zellen wurde ein trimeres Oligoadenylat mit der „unnatürlichen“ 2'-5'-Verknüpfung isoliert^[1]. Dieses Isoadenylat A2'p5'A2'p5'A inhibiert die Proteinbiosynthese in subnanomolaren Konzentrationen und verspricht neue Impulse für die Virustherapie^[2].

Wir berichten über eine neue gezielte Synthese von A2'p5'A2'p5'A (9) nach dem Triesterverfahren, das es ermöglicht, die Verbindung im Gramm-Maßstab herzustellen. Ausgehend vom gut zugänglichen *N*⁶-Benzoyladenosen (1)^[3] erhielten wir durch Reaktion mit Orthobenzoesäuretriethylester^[4] (CCl₃COOH in Dioxan) und Hydrolyse des gebildeten Orthoesters mit 4proz. wäßriger Essigsäure Dibenzoyladenosen (2a) (Fp = 194 °C). Mit Monomethoxytritylchlorid



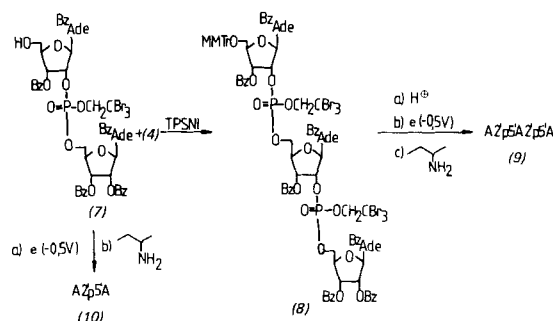
(MMTrCl) in Pyridin bei Raumtemperatur entstand das 5'-substituierte Derivat (2b) in 96% Ausbeute. Phosphorylierung mit (Tribromethyl)phosphorsäuredichlorid in Gegenwart von Triazol und *N*-Propylimidazol, gefolgt von 3-Hydroxypropionitril, ergab nach Chromatographie (Silicagel, CHCl₃/MeOH 25:1) das vollständig geschützte Nucleosid-2'-phosphat (3) in 82% Ausbeute. Der Triester (3) ließ sich quantitativ mit NEt₃ in Pyridin/H₂O (1:2:1) in den Diester (4) umwandeln, der mit Tribenzoyladenosen (5) (Fp = 185 °C) und TPSNI (Triisopropylbenzolsulfonyl-nitroimidazolid)^[5] in 90% Ausbeute zum Dinucleosidphosphat (6) kondensiert wurde.



Zum Strukturbeweis wurde (6) mit BF₃/MeOH in CH₂Cl₂ zu (7) umgesetzt (91% Ausbeute) und elektrochemisch (Hg-Kathode, CH₃CN, tBu₄NBF₄, Lutidin)^[6] reduziert. Nach Extraktion des Leitsalzes mit CHCl₃ wurde die wäßrige Phase gefriergetrocknet und mit *sec*-Butylamin in MeOH zu A2'p5'A (10) debenzoyliert (90% Ausbeute). Die Identität von (10) mit authentischem A2'p5'A (Serva) wurde chromatographisch auf PEI-Cellulose (NH₄HCO₃) und durch Flüssigchromatographie (Polygosil 60–10 N(CH₃)₂ von Mache-

rey-Nagel mit 0.03 M NH₄HCOO (pH = 6.2) und 3% CH₃CN) sichergestellt. Laut Flüssigkeitschromatogramm werden weniger als 2% A3'p5'A gebildet.

Das Dinucleosidphosphat (7) wurde mit dem Diester (4) und TPSNI zum vollständig geschützten Trimer (8) in 84% Ausbeute umgesetzt. Zur Umwandlung in das native trimer Isoadenylat (9) wurde (8) nach Detritylierung (BF₃/MeOH



in CH₂Cl₂) elektrolysiert (Hg-Kathode, CH₃CN, LiClO₄, Lutidin)^[6]. Der mit CHCl₃ extrahierte Diester wurde mit *sec*-Butylamin in MeOH debenzoyliert. Die Reinigung [DEAE-Cellulosesäule (0.1–0.3 M NEt₃HCO₃) und RP 8 (H₂O)] ergab kristallines (9) als Triethylammoniumsalz in 70% Ausbeute. ¹H-NMR-Spektrum [D₂O, Adenin-H: 7.76, 7.90, 7.95, 7.97, 8.08, 8.17; H1' (Dubletts): 5.82, 5.92, 6.17], und Chromatogramm [PEI-Cellulose (NH₄HCO₃)] stimmen mit Literaturdaten^[7] überein. Wie erwartet wird (9) von Phosphodiesterase aus Schlangengift enzymatisch gespalten, nicht jedoch von Phosphodiesterase aus Milz^[8].

Eingegangen am 1. August 1979 [Z 346]

- [1] I. M. Kerr, R. E. Brown, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 75, 256 (1978); A. Silberstein, A. Kimchi, A. Schmidt, M. Revel, ibid. 75, 4734 (1978).
 [2] L. Carrasco, Nature 272, 694 (1978).
 [3] R. H. Hall, Biochemistry 3, 6 (1964).
 [4] C. B. Reese, Tetrahedron 34, 3143 (1978).
 [5] J. H. van Boom, P. M. J. Burgers, G. van der Marel, C. H. M. Verdegaa, G. Wille, Nucl. Acids Res. 4, 1047 (1977).
 [6] J. Engels, Angew. Chem. 91, 155 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 148 (1979).
 [7] E. M. Martin, N. J. M. Birdsall, R. E. Brown, I. M. Kerr, Eur. J. Biochem. 95, 295 (1979).
 [8] K. K. Ogilvie, N. Y. Theriault, Tetrahedron Lett. 1979, 2111.

ESR-Nachweis von Schwermetall-Ionen^[**]

Von Hartmut B. Stegmann, Martin Schnabel und Klaus Scheffler^[*]

Die hohe Empfindlichkeit und große Selektivität der ESR-Spektroskopie haben uns veranlaßt, die Anwendbarkeit dieser Methode zum Nachweis von Schwermetall-Ionen zu untersuchen. Dazu sind Liganden erforderlich, die mit den Kationen Komplexe bilden und sich anschließend in paramagnetische π -Systeme umwandeln lassen. Weiterhin sollte sowohl der Komplex als auch der freie Ligand wasserunlöslich sein, damit auch zweiphasige Reaktionen möglich sind. Diese Forderungen werden zum Beispiel von 3,6-Di-*tert*-butyl-2-(2-hydroxybenzylidenamino)hydrochinon (1)^[1] recht gut erfüllt.

[*] Prof. Dr. H. B. Stegmann [*], Prof. Dr. K. Scheffler, M. Schnabel
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen 1

[*] Korrespondenzautor.

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

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