

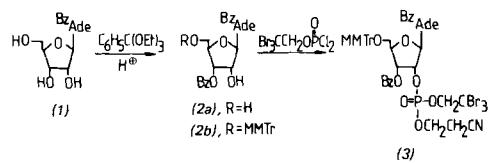
- [6] K. Matsushima, A. Kudamatsu, M. Miyamoto, Noyaku Seisan Gijutsu 14, 31 (1966); Chem. Abstr. 67, 43534 (1967).
[7] G. Dittus in Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1965, Band VI/3, S. 435.
[8] W. v. E. Doering, E. Dorfman, J. Am. Chem. Soc. 75, 5595 (1953).
[9] A. Senning, unveröffentlicht.

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

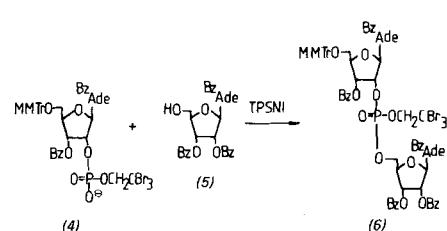
Von Joachim Engels und Ute Krahmer^[*]

Aus Interferon-behandelten Zellen wurde ein trimeres Oligoadenylylat 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 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-Benzoyladenosin (1)^[3] erhielten wir durch Reaktion mit Orthobenzoesäuretriethylster^[4] (CCL_3COOH in Dioxan) und Hydrolyse des gebildeten Orthoesters mit 4proz. wäßriger Essigsäure Dibenzoyladenosin (2a) ($\text{Fp} = 194^\circ\text{C}$). Mit Monomethoxytritylchlorid



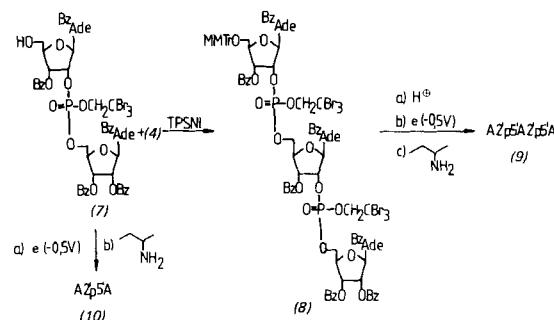
(MMTrCl) in Pyridin bei Raumtemperatur entstand das 5'-substituierte Derivat (2b) in 96% Ausbeute. Phosphorylierung mit (Tribromethyl)phosphorsäuredichlorid in Gegenwart von Triazol und *N*-Propylimidazol, gefolgt von 3-Hydroxypropionitril, ergab nach Chromatographie (Silicagel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 25:1) das vollständig geschützte Nucleosid-2'-phosphat (3) in 82% Ausbeute. Der Triester (3) ließ sich quantitativ mit NEt_3 in Pyridin/ H_2O (1:2:1) in den Diester (4) umwandeln, der mit Tribenzoyladenosin (5) ($\text{Fp} = 185^\circ\text{C}$) und TPSNI (Triisopropylbenzolsulfonyl-nitromimidazolid)^[5] in 90% Ausbeute zum Dinucleosidphosphat (6)



Zum Strukturbeweis wurde (6) mit BF_3/MeOH in CH_2Cl_2 zu (7) umgesetzt (91% Ausbeute) und elektrochemisch (Hg-Kathode, CH_3CN , $t\text{Bu}_4\text{NBF}_4$, Lutidin)^[6] reduziert. Nach Extraktion des Leitsalzes mit CHCl_3 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 (NH_4HCO_3) und durch Flüssigchromatographie (Polygosil 60–10 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) von Mache-

rey-Nagel mit 0.03 M NH_4HCOO ($\text{pH}=6.2$) und 3% CH_3CN) 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 trimere Isoadenylat (9) wurde (8) nach Detritylierung (BF_3/MeOH



in CH_2Cl_2) elektrolysiert (Hg-Kathode, CH_3CN , LiClO_4 , Lutidin)^[6]. Der mit CHCl_3 extrahierte Diester wurde mit *sec*-Butylamin in MeOH debenzoyliert. Die Reinigung [DEAE-Cellulosesäule (0.1–0.3 M NEt_3HCO_3) und RP 8 (H_2O)] ergab kristallines (9) als Triethylammoniumsalz in 70% Ausbeute. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum [D_2O , Adenin-H: 7.76, 7.90, 7.95, 7.97, 8.08, 8.17; H1' (Doublets): 5.82, 5.92, 6.17], und Chromatogramm [PEI-Cellulose (NH_4HCO_3)] 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. Zilberstein, 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. Verdegaal, 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