

hindert die im Vergleichspaar $\mathbf{1}/\mathbf{1}^+$ mögliche Kompression des Käfigs) und die olefinischen Bindungen geringfügig länger (1.33 vs. 1.35 Å). Für $\mathbf{3}^+$ ergibt sich gegenüber $\mathbf{3}$ eine sehr viel stärkere Änderung der Pyramidalisierung ($\phi = 51.3^\circ$) und der Länge der olefinischen Bindung (1.43 Å). Die in $\mathbf{2a}^+$ signifikant kleinere „through-space“-Homokonjugation^[22] und die wesentlich größere Spannungsenergie ($E_{\text{str}}(\mathbf{2}) = 105.3$, $E_{\text{str}}(\mathbf{1}) = 73.9 \text{ kcal mol}^{-1}$) spiegeln sich in der deutlich geringeren Persistenz – im Vergleich zu $\mathbf{1}^+$ – wider (2 Tage bei 293 K vs. 2 Tage bei 77 K in Freon-Matrizes, 1–2 Stunden bei Temperaturen um 110 K). „Through-bond“-Konjugation dürfte im Hinblick auf die Koeffizientensituation im SOMO des Radikalkations unbedeutend sein. Quantifizierbare experimentelle Informationen zur Wechselwirkung zwischen den π -Bindungen in $\mathbf{2}$ werden von Photoelektronenspektren und elektrochemischen Messungen erwartet^[23].

Eingegangen am 14. Januar 1993 [Z 5807]

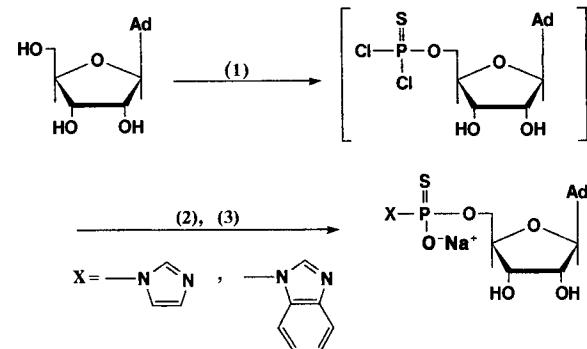
- [1] W.-D. Fessner, H. Prinzbach, *The Pagodane Route to Dodecahedrane in Cage Hydrocarbons* (Hrsg.: G. A. Olah), Wiley, New York, 1990, S. 353–405; W.-D. Fessner, B. A. R. C. Murty, P. R. Spurr, R. Pinkos, J.-P. Melder, H. Fritz, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1697–1717; B. A. R. C. Murty, R. Pinkos, P. R. Spurr, W.-D. Fessner, G. Lutz, H. Fritz, D. Hunckler, H. Prinzbach, *ibid.* **1992**, 125, 1719–1739.
- [2] J.-P. Melder, R. Pinkos, H. Fritz, H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 105–109; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 95–99.
- [3] G. Szejtli in *Reactive Intermediates* (Hrsg.: R. A. Abramovitch), Plenum, New York, 1983, Kap. 3, S. 299; P. M. Warner, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1067; W. T. Borden, *ibid.* **1989**, 89, 1095; W. Luef, R. Keese, *Top. Stereochim.* **1991**, 231.
- [4] H. Prinzbach, B. A. R. C. Murty, W.-D. Fessner, J. Mortensen, J. Heinze, G. Gescheidt, F. Gerson, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 488–490; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 457–458.
- [5] D. Elsässer, K. Hassenrück, H.-D. Martin, B. Mayer, G. Lutz, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2863–2869.
- [6] G. K. S. Prakasch, V. V. Krishnamurthy, R. Herges, R. Bau, H. Yuan, G. A. Olah, W.-D. Fessner, H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7764–7772; R. Herges, P. von R. Schleyer, M. Schindler, W.-D. Fessner, *ibid.* **1991**, 113, 3649–3656.
- [7] H.-D. Martin, B. Mayer, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 281–313; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 283; R. Gleiter, W. Schäfer, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 369–375; R. Herges, Universität Nürnberg-Erlangen, persönliche Mitteilung; vgl. den kleinsten π, π -Abstand in *p*-Cyclophanen (ca. 3.0 Å)[8], Graphit (ca. 3.35 Å)[9] und aggregierten Porphyrinen (3.2–3.6 Å)[10].
- [8] K. Lonsdale, H. J. Milledge, K. V. Rao, *Proc. R. Soc. London A* **1960**, 255, 82; H. Hope, J. Bernstein, K. N. Trueblood, *Acta Crystallogr.* **1972**, 16, 1733.
- [9] A. F. Holleman, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, deGruyter, Berlin, 1985, S. 701.
- [10] C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5525–5534.
- [11] K. Weber, Dissertation, Universität Freiburg, 1993; J.-P. Melder, R. Pinkos, H. Fritz, J. Wörth, H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10213–10231.
- [12] K. Weber, H. Fritz, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 619–622.
- [13] Das Dodecahedral-Radikal konnte bislang nicht direkt nachgewiesen werden (ESR, 170 K, Cyclopropan): L. A. Paquette, D. R. Lagerwall, H.-G. Korth, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5413–5419.
- [14] T. Shida, E. Hasselbach, T. Bally, *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 180–186; M. C. R. Symons, *Chem. Soc. Rev.* **1984**, 13, 393.
- [15] Je nach Art der verwendeten Matrix verursachen die Sätze von acht ($\mathbf{2}^+$) und vier ($\mathbf{3}^+$) β -Protonen einzelne oder mehrere, eng nebeneinander liegende ENDOR-Signale, was auf eine Mediumbedingte Symmetriereduzierung hinweist. Für $\mathbf{2}^+$ erscheinen die Signale zwischen 32 und 38 MHz und entsprechen $\frac{1}{2}a + v_H$, worin a die Kopplungskonstante in MHz und $v_H = 14.56$ MHz die Frequenz des freien Protons ist (die dazugehörigen Signale für $\frac{1}{2}a - v_H$ zwischen 3 und 9 MHz sind aus apparativen Gründen zu schwach, um detektiert zu werden). Für $\mathbf{3}^+$ werden die Signale sowohl für $\frac{1}{2}a + v_H$ als auch für $\frac{1}{2}a - v_H$ bei 57–60 bzw. 28–31 MHz beobachtet. Die durchschnittlichen α -Werte betragen 41 MHz oder 1.45 mT für $\mathbf{2}^+$ sowie 87 MHz oder 3.10 mT für $\mathbf{3}^+$. Für beide Radikalkationen erscheinen im Bereich von 9 bis 22 MHz ($v_H \pm \frac{1}{2}a$) weitere Signale, die kleinere Kopplungen ($a < 13$ MHz oder 0.46 mT) anzeigen. Die Zuordnung dieser Werte zu distanteren Sätzen äquivalenter Protonen ist problematisch. Zur ENDOR-Technik: H. Kurreck, B. Kirste, W. Lubitz, *Electron Nuclear Double Resonance Spectroscopy of Radicals in Solution*, VCH, Weinheim, 1988.

- [16] A. Arnold, U. Burger, F. Gerson, E. Kloster-Jensen, S. P. Schmidlin, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck; F. Gerson, *High Resolution ESR-Spectroscopy*, Verlag Chemie/Wiley, Weinheim/New York, 1970.
- [17] C. Heller, H. M. McConnell, *J. Chem. Phys.* **1960**, 32, 1535–1539.
- [18] T. Shida, Y. Egawa, H. Kubodera, T. Kato, *J. Chem. Phys.* **1980**, 73, 5963–5970.
- [19] PC Model, Version 430, Serena Software, Bloomington, IN, 1990–1991.
- [20] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902–3909.
- [21] J. A. Pople, D. L. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, New York, 1970.
- [22] D. Elsässer, Dissertation, Universität Düsseldorf, 1991. Wir danken Prof. Dr. H.-D. Martin für diese Information.
- [23] Laufende Untersuchungen mit Prof. Dr. H.-D. Martin, Dr. B. Mayer (Düsseldorf) und Prof. Dr. J. Heinze (Freiburg).

UO₂²⁺-katalysierte Oligothioadenylat-Synthese mit hoher Regio- und Stereoselektivität**

Von *Masamitsu Shimazu, Kazuo Shinozuka* und *Hiroaki Sawai**

Phosphortioatanaloga von Oligonucleotiden mit einer definierten Konfiguration am Phosphoratom sind für die Erforschung des stereochemischen Verlaufs enzymatischer Reaktionen^[1] und für die Entwicklung neuer Chemotherapeutica^[2] von Bedeutung. Einige dieser Analoga, die 2'-5'-Oligothioadenylate, sind anti-HIV-aktiv^[3] und aktivieren die 2'-5'-Oligoadenylat-abhängige Endoribonuclease (RNase L), die den Abbau von mRNA induziert^[4]. Enzymatisch werden 2'-5'-Oligothioadenylate mit Rp-Konfiguration von der 2'-5'-Oligoadenylat-Synthetase aus Sp-ATP_S hergestellt^[5]. Die chemische Synthese von 2'-5'-Oligothioadenylaten mit unterschiedlichen Thiophosphoryl-Konfigurationen gelang mit den herkömmlichen Phosphittriester-^[6] und Hydrogenphosphonatverfahren^[7]. 1989 hatten wir gezeigt, daß die Polymerisation von Adenosin-5'-thiophosphorimidazolid ImpA zu 2'-5'-Oligoadenylaten in wässriger Lösung durch UO₂²⁺-Salze äußerst wirkungsvoll katalysiert wird^[8]. Durch den Einsatz von Adenosin-5'-thiophosphorimidazolid Imp(S)A wäre es möglich, den stereochemischen Verlauf der UO₂²⁺-katalysierten Polymerisation zu untersuchen und biologisch aktive 2'-5'-Oligothioadenylate herzustellen. Wir berichten nun, daß die Katalyse durch UO₂²⁺-Ionen eine



Schema 1. Synthese der Adenosin-5'-thiophosphorimidazolid (Xp(S)A). (1) PCl_3 in $(\text{EtO})_3\text{PO}$, (2) Imidazol oder Benzimidazol. (3) Hydrolyse im schwach Alkalischen.

[*] Prof. Dr. H. Sawai, M. Shimazu, Dr. K. Shinozuka
Department of Chemistry, Faculty of Engineering
Gunma University
Kiryu, Gunma 376 (Japan)

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur und von der Aji no Moto Company gefördert. Wir danken Dr. Leslie E. Orgel für Anmerkungen zum Manuscript.

bemerkenswert regio- und stereoselektive Oligomerisierung ermöglicht.

In Schema 1 ist die Synthese der Adenosin-5'-thiophosphorazolide Xp(S)A wiedergegeben. Adenosin wurde zunächst thiophosphoryliert^[9] und dann mit Imidazol (ImH) oder Benzimidazol (BzimH) zum Adenosin-5'-phosphordiimidazolid umgesetzt. Nach alkalischer Hydrolyse mit Pyridin/H₂O und Reinigung durch DEAE-Sephadex-Säulenchromatographie wurde Imp(S)A bzw. Bzimp(S)A als Diastereomerengemisch mit einem Diastereomerenverhältnis von etwa 1:1 erhalten. Die Ausbeute bezogen auf Adenosin betrug 30 bzw. 19%. Die Rp- und Sp-Diastereomere von Bzimp(S)A konnten durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) getrennt werden. Die Konfiguration der Thiophosphorylgruppe wurde ³¹P-NMR-spektroskopisch bestimmt^[11] (Tabelle 1).

Tabelle 1. HPLC-Retentionszeiten *t*, ³¹P-chemische Verschiebungen und Beständigkeit gegen SVPD (Halbwertszeit $\tau_{1/2}$ bei 37 °C) der Diastereomere von Bzimp(S)A und 2'-5'-(p(S)A)₂.

Verbindung	<i>t</i> [min] [a]	δ (³¹ P) [b]	$\tau_{1/2}$ [h]
Rp-Bzimp(S)A	44.1	61.43	—
Sp-Bzimp(S)A	44.8	60.33	—
Rp-(p(S)A) ₂ '-5'	19.0	56.49 [c]	8.5
Sp-(p(S)A) ₂ '-5'	21.2	55.57 [c]	≥ 48.0 [d]

[a] Für einen linearen Gradienten von MeOH (2.4 → 51.2% in 60 min) in 10 mM Triethylammoniumacetat (TEAA), pH 7.3, Durchflußgeschwindigkeit 1.0 mL min⁻¹, ODS-Kieselgelsäule. [b] Gemessen mit 36.44 MHz in 100 mM TEAA, pH 7.3, 50% D₂O. [c] Chemische Verschiebung der Thiophosphorylgruppe an der Internucleotidbindung. [d] Im angegebenen Zeitraum wurde kein Abbau beobachtet.

Die Oligomerisierung von Xp(S)A wurde bei 25 °C in einem Gemisch, 50 mM an Xp(S)A und 2 mM an UO₂(NO₃)₂ sowie mit einem 0.2 M *N*-Ethylmorpholin/HNO₃-Puffer auf pH 7.0 eingestellt, durchgeführt. Laut HPLC-Analyse war nach fünf Tagen im Reaktionsgemisch kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Die Reaktionsprodukte wurden durch HPLC isoliert und ihre Strukturen mit Hilfe der COSY-¹H-NMR-Spektroskopie ermittelt. Die Konfiguration der Thiophosphorylgruppe der Oligomere wurde über die Halbwertszeit des Abbaus durch Schlangengift-Phosphodiesterase (SVPD), die Retentionszeit bei der Umkehrphasen-HPLC und die ³¹P-chemische Verschiebung bestimmt (Tabelle 1). Die Rp-Diastereomere hatten die kürzeren Retentionszeiten^[6, 7], die größeren δ (³¹P)-Werte^[11] und wurden leichter durch SVPD abgebaut als die Sp-Diastereomere^[1a, 10].

In Tabelle 2 sind die Ausbeuten für die Oligomerisierung einiger Azolide zusammengefaßt. Während aus dem Imidazolid mit normaler Phosphorylgruppe, ImpA, Oligonucleotide bis hin zum Hexadecamer entstanden, war die Kettenverlängerung bei Imp(S) deutlich erschwert, und als Hauptprodukte wurden 2'-5'-verknüpfte Dimere und Trimere isoliert. Bei allen Polymerisationen, die durch UO₂²⁺-Ionen

katalysiert wurden, dominierte die 2'-5'-Internucleotidverknüpfung.

Abbildung 1a zeigt das HPLC-Elutionsprofil für das aus Imp(S)A erhaltene Reaktionsgemisch. Obwohl als Ausgangsmaterial ein nahezu 1:1-Diastereomerengemisch eingesetzt wurde, entstanden bevorzugt Oligomere mit Rp-Konfiguration. Um diese Stereoselektivität besser verstehen zu können, haben wir die Oligomerisierung der Rp- und Sp-Diastereomere von Bzimp(S)A einzeln und als Gemisch untersucht. Die HPLC-Profilen der Reaktionsgemische sind in Abbildung 1 b und 1 c wiedergegeben. Im Fall des Sp-Monomers (Abb. 1 b) wurden 2'-5'-Oligomere bis hin zum Hexamer gebildet. Diese Oligomere wurden durch SVPD leicht

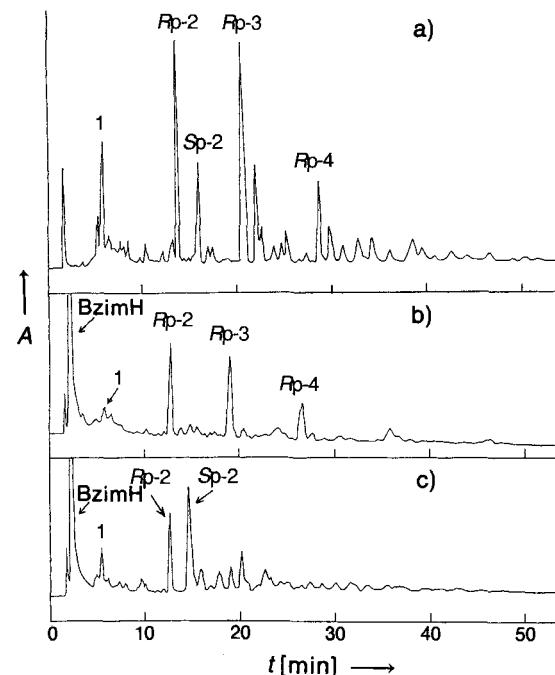


Abb. 1. HPLC-Profil der Oligothioadenylate, die durch UO₂²⁺-katalysierte Oligomerisierung von (a) (Rp)- + (Sp)-Imp(S)A, (b) (Sp)-Bzimp(S)A und (c) (Rp)-Bzimp(S)A erhalten wurden. 1: p(S)A; Rp-2: (Rp)-(p(S)A)₂'-5'; Sp-2: (Sp)-(p(S)A)₂'-5'; Rp-3: (RpRp)-(p(S)A)₃'-5', 2'-5'; Rp-4: (RpRpRp)-(p(S)A)₄'-5', 2'-5', 2'-5', 2'-5'. Angaben zur Chromatographie: Säule: RPC-5 (250 × 4 mm); Durchflußgeschwindigkeit: 1.0 mL min⁻¹; Elution: A → B (60 min); A: 2 mM TRIS-acetat, pH 7.5 + 0.1 mM EDTA; B: 70 mM NaClO₄ + 2 mM TRIS-acetat + 0.1 mM EDTA; Detektion: UV-Absorption bei 260 nm.

abgebaut^[1a, 10], was darauf hinweist, daß ausschließlich die Rp-Isomere entstanden waren. Im Falle des Rp-Monomers (Abb. 1 c) traten dagegen als Hauptprodukte 2'-5'-verknüpfte Sp- und Rp-Dimere auf und eine weitere Kettenverlängerung wurde nicht beobachtet. Durch HPLC konnte gezeigt werden, daß das Sp-Monomer bei dieser Reaktion schneller umgesetzt wurde als das Rp-Monomer. Mit dem

Tabelle 2. UO₂²⁺-katalysierte Bildung von 2'-5'-Oligoadenylatanaologa.

Substrat	Reaktionszeit [d]	c(UO ₂ ²⁺) [mM]	Monomer	(Rp)-Dimer	HPLC-Ausbeute an 2'-5'-Oligoadenylat [%]	(Sp)-Dimer	(RpRp)-Trimer	Tetramer	≥ Pentamer
ImpA	4	1	0.1		6.0 [a]	12.8 [a]		10.7	30.9 [b]
(Rp)- + (Sp)-Imp(S)A	5	2	7.2	12.6	7.4	20.6		7.0	
(Rp)- + (Sp)-Bzimp(S)A	7	2	51.6	25.1	9.8	4.2			

[a] Phosphodiesterverknüpfung (kein Stereoisomer). [b] Oligomere bis zum Hexadecamer.

Bzimp(S)A-Diastereomerengemisch gelang die Oligomerisierung nur ungenügend; das Monomer wurde überwiegend hydrolysiert.

Unsere Untersuchungen haben also gezeigt, daß Sp-Bzimp(S)A in hoher Ausbeute zu 2'-5'-verknüpften Rp-Oligomeren reagiert, während Rp-Bzimp(S)A auch das Sp-Dimer bildet. Wir schließen daraus, daß die Oligomerisierung über einen Inversionsmechanismus abläuft.

Die bisherigen Ergebnisse führen zu folgender Hypothese für den Verlauf der UO_2^{2+} -katalysierten regio- und stereoselektiven Oligomerisierung: Kainosho et al.^[12] und Feldman et al.^[13] haben berichtet, daß UO_2^{2+} mit Adenosin-5'-monophosphat einen clusterartigen Komplex bildet, in dem die Phosphatgruppe und die 3'-Hydroxygruppe an das UO_2^{2+} -Ion koordiniert sind. Wir nehmen an, daß die stereoselektive Oligomerisierung über einen ähnlichen Komplex verläuft, der sich zwischen dem UO_2^{2+} -Ion und Xp(S)A bildet

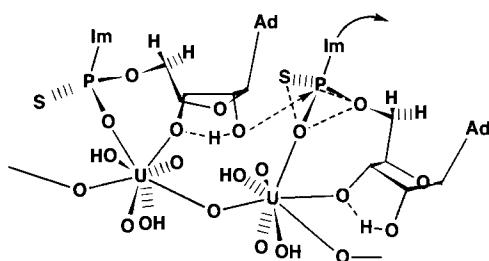


Abb. 2. Vorschlag für den stereochemischen Verlauf der UO_2^{2+} -katalysierten Oligothioadenylatbildung aus (Sp)-Adenosin-5'-thiophosphorimidazolid (die Protonen der Riboseringe sind weggelassen). Die austretende Imidazolgruppe ist bezüglich der eintretenden OH-Gruppe günstig orientiert. Auch das (Rp)-Monomer bildet einen Komplex mit dem UO_2^{2+} -Ion, aber in diesem Fall sind die eintretende und die austretende Gruppe ungünstig zueinander orientiert.

(Abb. 2). Die höhere Nucleophilie der 2'-Hydroxygruppe wird auf deren Beteiligung an einer Wasserstoffbrücke im Anion des koordinierten Zustands zurückgeführt^[14]. Die nachfolgende 2'-5'-Internucleotidverknüpfung erfolgt wahrscheinlich durch den Angriff der 2'-Hydroxygruppe eines koordinierten Xp(S)A-Moleküls auf die Thiophosphorylgruppe des benachbarten koordinierten Xp(S)A-Moleküls. Das Thiophosphoryl-Sauerstoffatom und nicht das Schwefelatom des Xp(S)A-Moleküls koordiniert an das UO_2^{2+} -Ion, denn Schwefel ist gegenüber UO_2^{2+} ein schwächerer Elektronendonator als Sauerstoff^[15]. Die durch die Koordination des Sauerstoffatoms an das UO_2^{2+} -Ion erzwungene Orientierung des Thiophosphoryl-Monomers ermöglicht eine Stereoselektivität, wie sie sonst fast nur von enzymatischen Reaktionen erreicht wird.

Suhadolnik et al.^[3] haben berichtet, daß die Oligomere mit Rp-Konfiguration starke biologische Aktivität aufweisen. So hemmt beispielsweise das (RpRp)-Trimer-5'-triphosphat die HIV-1-Umkehr-Transcriptase.

Bei der durch UO_2^{2+} -Ionen katalysierten Oligomerisierung in wässriger Lösung entstehen bevorzugt 2'-5'-Oligothioadenylate, ohne daß eine Schutzgruppe benötigt wird. Die Reaktion ist somit von großem Nutzen für die stereoselektive Synthese 2'-5'-verknüpfter Oligothioadenylate.

Eingegangen am 3. November 1992,
ergänzte Fassung am 9. Februar 1993 [Z 5662]

[1] a) F. Eckstein, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 431–447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 423–439; b) F. Eckstein, G. Gish, *Trends Biochem. Sci.* **1989**, *14*, 97–100; c) V. Mizrahi, R. N. Henrie, J. F. Marlier, K. A. Johnson, S. J. Benkovic, *Biochemistry* **1985**, *24*, 4010–4018.

[2] a) *Oligodeoxynucleotides, Antisense Inhibitors of Gene Expression* (Hrsg.: J. S. Cohen), Macmillan, London, **1989**; b) W. Gao, C. A. Stein, J. S. Co-

hen, G. E. Dutschman, Y.-C. Cheng, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 11521–11526; c) M. Matsukura, K. Shinokura, G. Zon, H. Mitsuya, M. Reitz, J. S. Cohen, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 7706–7710; d) C. Majumder, C. A. Stein, J. S. Cohen, S. Broder, S. H. Wilson, *Biochemistry* **1989**, *28*, 1340–1346.

- [3] a) H. C. Schroeder, R. J. Suhadolnik, W. Pfleiderer, R. Charubala, W. E. G. Mueller, *Int. J. Biochem.* **1992**, *24*, 55–63; b) R. J. Suhadolnik, B. Lebleu, W. Pfleiderer, R. Charubala, D. C. Montefiori, W. M. Mitchell, R. W. Sobol, S. W. Li, K. Kariko, N. L. Reichenbach, *Nucleosides Nucleotides* **1989**, *8*, 987–990; c) D. C. Montefiori, R. W. Sobol, S. W. Li, N. L. Reichenbach, R. J. Suhadolnik, R. Charubala, W. Pfleiderer, A. Modlizewski, W. E. Robinson, W. M. Mitchell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 7191–7194.
- [4] a) K. Kariko, R. W. Sobol, L. Suhadolnik, S. W. Li, N. L. Reichenbach, R. J. Suhadolnik, R. Charubala, W. Pfleiderer, *Biochemistry* **1987**, *26*, 7127–7135; b) G. Charachon, R. W. Sobol, C. Bisbal, T. Salehzada, M. Silhol, R. Charubala, W. Pfleiderer, B. Lebleu, R. J. Suhadolnik, *ibid.* **1990**, *29*, 2550–2556.
- [5] C. Lee, R. J. Suhadolnik, *Biochemistry*, **1985**, *24*, 551–555.
- [6] a) P. S. Nelson, C. T. Bach, J. P. H. Verheyden, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2314–2317; b) R. Charubala, W. Pfleiderer, *Nucleosides Nucleotides* **1987**, *6*, 513–516; c) R. Charubala, W. Pfleiderer, R. J. Suhadolnik, R. W. Sobol, *ibid.* **1991**, *10*, 383–388.
- [7] C. Battistini, M. G. Brasca, S. Fustinoni, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3209–3226.
- [8] H. Sawai, K. Kuroda, T. Hojo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2018–2023.
- [9] A. W. Murray, P. C. L. Wong, B. Friedrichs, *Biochem. J.* **1969**, *112*, 741–746.
- [10] a) F. R. Byant, S. J. Benkovic, *Biochemistry* **1979**, *18*, 2825–2828; b) P. M. J. Burgers, F. Eckstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, *75*, 4798–4800; c) B. Uznanski, W. Niewiarowski, W. J. Stec, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4289–4292; d) J. F. Marlier, S. J. Benkovic, *ibid.* **1980**, *21*, 1121–1124.
- [11] a) P. J. Romaniuk, F. Eckstein, *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 7684–7688; b) P. A. Bartlett, F. Eckstein, *ibid.* **1982**, *257*, 8879–8884; c) R. Cosstick, F. Eckstein, *Biochemistry* **1985**, *24*, 3630–3638.
- [12] M. Kainosho, M. Takahashi, *Nucleic Acid Symp. Ser.* **1983**, *12*, 181–184.
- [13] I. Feldman, K. E. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4559–4564.
- [14] a) R. M. Izat, L. D. Hansen, J. H. Ryting, J. J. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2760–2761; b) G. I. Birnbaum, J. Gizewicz, C. P. Huber, D. Shugar, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4640–4644.
- [15] a) W. W. Wendlandt, J. M. Bryant, *Science* **1956**, *123*, 1121; b) A. E. Comyns, *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 115–146.

Durch radikalische Cyclisierung zu Vorstufen substituierter Methylcarbapenem-Antibiotica **

Von Josefa Anaya*, Derek H. R. Barton, Stephan D. Gero, Manuel Grande, Nieves Martin und Catherine Tachdjian

Die Bedeutung von β -Lactam-Antibiotika mit β -Lactamase-Stabilität wie Thienamycin und anderen verwandten Verbindungen als Arzneimittel^[1], die Inhibition der Leukocyt-Elastase des Menschen (HLE) durch Cephalosporine^[2] und die erstaunlichen Eigenschaften monocyclischer β -Lactame^[3] haben ein anhaltend großes Interesse an der chemischen Synthese von β -Lactamen zur Folge. Die stark antibakterielle Wirkung sowie herausfordernde chemische Probleme haben carbapenemartige Verbindungen zu wichtigen Synthesezielen gemacht. Wegen der Instabilität des bicyclischen Ringsystems beginnen die wichtigsten Synthesestrat-

[*] Dr. J. Anaya, Prof. Dr. M. Grande, N. Martin
Universidad de Salamanca, Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Plaza de los Caídos, 1–5, E-37008 Salamanca (Spanien)

Prof. Dr. D. H. R. Barton, Dr. C. Tachdjian
Department of Chemistry, Texas A & M University
Texas (USA)

Dr. S. D. Gero
Institut de Chimie des Substances naturelles, C.N.R.S.
Gif sur Yvette (Frankreich)

[**] Penem ist eine Kurzbezeichnung für das Grundgerüst der ungesättigten Penicilline: 4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on.