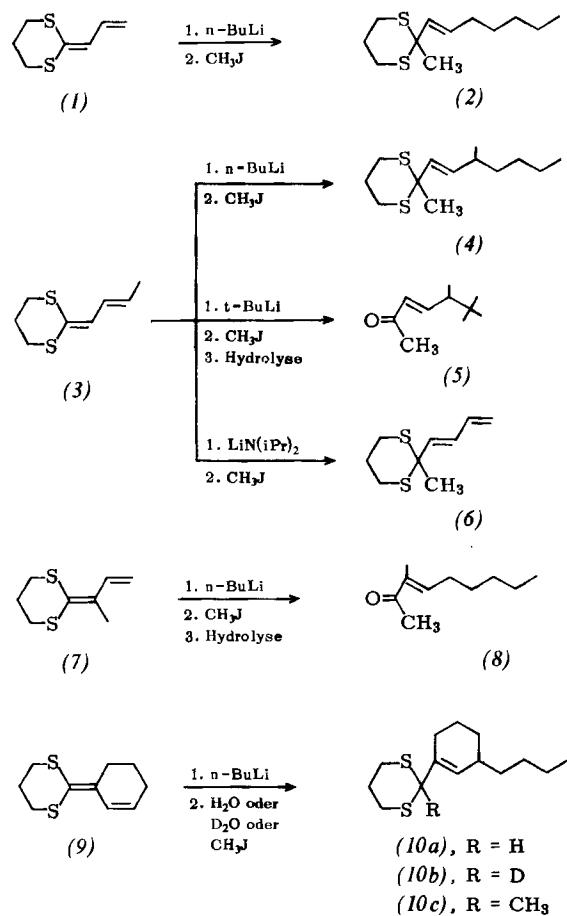


Ausbeuten darstellbaren Diene (1), (3), (7) und (9) setzen sich in THF bei -80 bis -20°C mit Butyllithium im oben genannten Sinn um: So erhalten wir durch aufeinanderfolgende Zugabe von n-Butyllithium und Methyljodid die Thioacetale α,β -ungesättigter Methylketone (2), (4) und (10c) in praktisch quantitativen Ausbeuten; Protonolyse oder Deuteriolyse der Primäraddukte führt entsprechend zu den Aldehydderivaten (10a) bzw. (10b). Die neutrale Hydrolyse der Thioacetale mit Quecksilberchlorid/Quecksilberoxid in Methanol ergibt die freien Carbonylverbindungen, z. B. (5) aus (3), tert.-Butyllithium und Methyljodid sowie (8) aus (7), n-Butyllithium und Methyljodid.



Die nucleophile Addition von Butyllithium erfolgt, wie man sieht, auch dann, wenn wie in (3), (7) und (9) allylische, als Protonen abspaltbare Wasserstoffatome im Dien vorhanden sind. Daß diese mit einer geeigneten Base (Lithium-diisopropylamid) abstrahiert werden können, beweist die Umwandlung von (3) in (6), ein für Diels-Alder-Reaktionen interessantes, maskiertes Acylbutadien.

Die neuen Verbindungen zeigen korrekte Elementaranalysen, die Doppelbindungen der Produkte sind laut NMR-Analyse (16Hz-trans-Kopplung), wie im Formelbild angegeben, trans-konfiguriert (siehe Tabelle 1).

Die beschriebenen Ergebnisse sind eine wertvolle Erweiterung der synthetischen Nützlichkeit metallierter Thioacetale: Orientierende Versuche zeigen nämlich, daß sich andere Alkyllithiumverbindungen wie Butyllithium verhalten; die eingesetzten Ketenthioacetale sind durch eine Reaktion großer Anwendungsbreite zugänglich, und statt Methyljodid können selbstverständlich^[2] viele andere Elektrophile eingesetzt werden.

Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten der Verbindungen (2)–(9) und (10c) [a].

Verb.	δ [ppm] Methyl-H [b]	vinylic H
(2)	s, 1.60	1 H/d, 5.55 1 H/m, 5.90
(3)	d, 1.77	1 H/m, 5.69 2 H/m, 6.45
(4)	Dithian-CH ₃ : s, 1.55 CH ₃ : d, 1.05	2 H/m, 5.35–5.85
(5) [c]	Keto-CH ₃ : s, 2.22 CH ₃ : d, 1.03 t-Bu: s, 0.92	1 H/d, 6.10 1 H/m, 6.80
(6)	Dithian-CH ₃ : s, 1.61	2 H/m, 5.15 1 H/m, 5.75 2 H/m, 6.35 2 H/m, 5.10
(7)	s, 1.94	1 H/m, 7.20 1 H/m, 6.62
(8) [d]	CH ₃ : s, 1.78 Keto-CH ₃ : s, 2.28	1 H/m, 5.80 1 H/m, 6.70
(9)		
(10c) [e]	Dithian-CH ₃ : s, 1.52	1 H/m, 6.16

[a] (1) wurde nicht isoliert.

[b] Ohne endständige CH₃-Gruppe der Alkylkette.

[c] Fp des 2,4-Dinitrophenylhydrazons: 134.5–135.0°C; IR: 1675 cm⁻¹

[d] IR: 1670 cm⁻¹

[e] (10a): Dithian-H s 4.40 ppm, das bei (10b) fehlt.

Eingegangen am 29. September 1972 [Z 731]

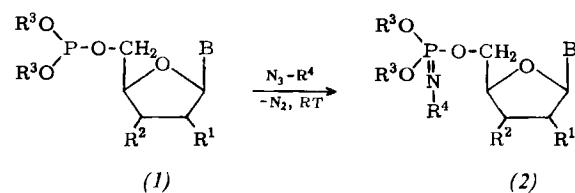
[1] D. Seebach et al., Angew. Chem. 84, 476 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 443 (1972). Dieselbe Reaktion wurde fast gleichzeitig von zwei anderen Arbeitskreisen publiziert: P. F. Jones u. M. F. Lappert, J. C. S. Chem. Comm. 1972, 526; F. A. Carey u. A. S. Court, J. Org. Chem. 37, 1926 (1972).

[2] D. Seebach, Synthesis 1969, 17; Angew. Chem. 81, 690 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 639 (1969).

Imidophosphate als neue Nucleotid-Derivate

Von Gerhard Baschang und Vratislav Kvita^[1]

Während man aus Trialkyl(aryl)phosphiten und aliphatischen Aziden Phosphorsäurediesteramide erhält^[1, 2], ergibt die entsprechende Reaktion mit Sulfonyl-, Phosphoryl- und Acylaziden Trialkyl(aryl)imidophosphate^[3]. Derartige Verbindungen (2) stellten wir aus 5'-Phosphorigsäureestern (1) des Uridins, Cytidins und Thymidins^[4] und den Aziden R⁴—N₃ dar (siehe Tabelle 1).



Diese Reaktion verläuft mit überschüssigem Azid bei Raumtemperatur quantitativ. Die Nucleosid-5'-phosphorigsäureester (1) stellten wir aus entsprechend ge-

[*] Dr. G. Baschang und Dr. V. Kvita
Zentrale Forschungslabore der Ciba-Geigy AG
CH-4000 Basel (Schweiz)

Tabelle 1. Eigenschaften der dargestellten Verbindungen (2) [a]. U = Uracil, N⁴-Ac-C = N⁴-Acetyl-cytosin, T = Thymin.

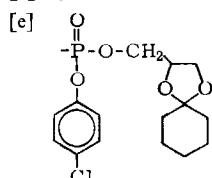
B	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	λ_{\max} [nm] (CH ₃ OH)	$\epsilon \cdot 10^{-3}$ [b]	[α] _D ²⁰ [°]	Ausb. [%] [c]	Chromatogr. Fließmittel	
U[f]	—O—C(CH ₃) ₂ —O—		—CH ₂ —C(CH ₃) ₂ —CH ₂ —	SO ₂ CH ₃	256	10.58	+14.2 (CHCl ₃)	50	Essigester:Aceton 9:1	
U[d]	—O—C(CH ₃) ₂ —O—		—CH ₂ —C(CH ₃) ₂ —CH ₂ —	P(O)(OC ₆ H ₅) ₂	257	10.18	+ 3.7 (CHCl ₃)	97	CHCl ₃ :CH ₃ OH 95:5	
U	—O—C(CH ₃) ₂ —O—		—CH ₂ —C(CH ₃) ₂ —CH ₂ —	[e]	217 256	15.4 12.12	+12.7 (CH ₃ OH)	70	CHCl ₃ :Aceton 6:4	
N ⁴ -Ac-C OCOCH ₃ [f]	OCOCH ₃		—CH ₂ —C(CH ₃) ₂ —CH ₂ —	[e]	213 247 295	22.75 16.20 6.55	+25 (CH ₃ OH)	65	CHCl ₃ :Aceton 6:4	
T	H	—OP(OC ₂ H ₅) ₂ NSO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	SO ₂ CH ₃	264	10.63	+ 2 (CHCl ₃)	56	Benzol:C ₂ H ₅ OH 8:2

[a] Alle Verbindungen gaben korrekte Elementaranalysen und wurden durch NMR-Spektren (100 MHz) belegt.

[b] Die UV-Spektren wurden mit einem Gerät Beckman DBG gemessen.

[c] Gesamtausbeute (nicht optimiert) der Reaktionen Nucleosid-Derivat → (1) → analysenreines (2).

[d] Fp=122°C



[f] Nicht stabil gegen Rattenleberhomogenat, siehe [4]; die übrigen Verbindungen wurden nicht gespalten.

schützen Nucleosid-Derivate und Chlorophosphite in Gegenwart von 2,6-Lutidin dar. Sie wurden nicht isoliert, sondern direkt weiter verarbeitet. 5'-Imidophosphat-Derivate des Adenosins sind nicht stabil; sie zerfallen unter Abspaltung des Phosphatrestes zu einem Salz des Adenosin-cyclonucleosids.

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer 10-proz. Lösung des geschützten Nucleosids in Dioxan gibt man 2 Äquivalente 2,6-Lutidin und tropft dazu unter leichter Kühlung 1.5–2 Äquivalente 2-Chlor-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphorinan (oder eines anderen Chlorophosphits). Nach 15 Std. bei Raumtemperatur versetzt man mit 3 Äquivalenten des Azids (siehe Tabelle 1) und lässt weitere 15 Std. bis zur beendeten Stickstoffabspaltung stehen. Vom ausgeschiedenen Lutidiniumchlorid wird abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand an Kieselgel 60 Merck in den angegebenen Lösungsmitteln (siehe Tabelle 1) chromatographiert.

Eingegangen am 11. September 1972 [Z 733a]

[1] W. Freist, K. Schattka, F. Cramer u. B. Jastorff, Chem. Ber. 105, 991 (1972).

[2] V. Krita u. G. Baschang, Helv. Chim. Acta 55, 2683 (1972).

[3] M. I. Kabachnik u. V. A. Gilyarov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk 1956, 790; 1961, 819; Chem. Abstr. 51, 1823 b (1957).

[4] Siehe G. Baschang u. V. Krita, Angew. Chem. 85, 44 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, Nr. 1 (1973).

Neue Derivate von Thymidin-3',5'-cyclophosphat

Von Gerhard Baschang und Vratislav Kvita^[*]

Die Übertragung der Reaktion von Sulfonyl-, Phosphoryl- und Acylaziden mit Trialkylphosphiten auf Nucleosid-phosphorigsäureester eröffnete einen einfachen und scho-

[*] Dr. G. Baschang und Dr. V. Kvita
Zentrale Forschungslaboratorien der Ciba-Geigy AG
CH-4000 Basel (Schweiz)

nenden Weg zu neuen Nucleotid-Derivaten^[1], die uns wegen ihrer vermutlichen Stabilität gegen Phosphatasen interessieren. Die gleiche Eigenschaft erwarteten wir von den Thymidin-3',5'-cyclophosphat-Derivaten (2)–(5), die wir aus Thymidin über das Thymidin-3',5'-cyclophosphit (1a) darstellten.

Thymidin wurde mit R—P[N(CH₃)₂]₂ in Dioxan bei 80°C oder in Dioxan in Gegenwart von CO₂ bei 20–50°C zu Verbindungen vom Typ (1) umgesetzt. Verwendet man Alkoxy-bis(dimethylamino)phosphane statt Tris(dimethylamino)phosphane, so lässt sich die Ausbeute an Cyclophosphit (1) von 20% auf etwa 40% steigern (spektrophotometrisch bestimmt). Die Cyclophosphite wurden wegen ihrer Hydrolyseempfindlichkeit nicht isoliert, sondern direkt weiterverarbeitet. (1a) ergibt bei der Oxidation mit KMnO₄, Hydroperoxiden oder Peroxysäuren (gegebenenfalls nach Austausch der Dimethylaminogruppe gegen eine Alkyl(aryl)oxygengruppe) Thymidin-3',5'-cyclophosphate (3)–(5) oder bei der Oxidation mit Mesylazid das entsprechende Imidophosphat (2) (siehe Tabelle 1). Der Austausch der Dimethylaminogruppe in (1a) gegen Alkoxygruppen zu Verbindungen vom Typ (6) durch Reaktion mit Alkoholen und CO₂ über ein Carbamylphosphit ist bekannt^[2] und verläuft, wie wir fanden, auch mit Phenolen sehr gut.

Unseres Wissens konnten 3',5'-Cyclophosphorsäurester von Nucleosiden nach den bisher bekannten Methoden nicht erhalten werden.

