

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

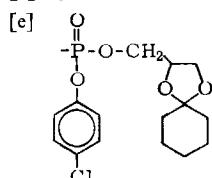
B	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	λ _{max} [nm] (CH ₃ OH)	ε · 10 ⁻³ [b]	[α] _D ²⁰ [c]	Ausb. [%]	Chromatogr. Fließmittel
U[f]	—O—C(CH ₃) ₂ —O—		—CH ₂ —C(CH ₃) ₂ —CH ₂ —	SO ₂ CH ₃	256	10.58	+14.2 (CHCl ₃)	50	Essigester:Aceton 9:1
U[d]	—O—C(CH ₃) ₂ —O—		—CH ₂ —C(CH ₃) ₂ —CH ₂ —	P(O)(OC ₆ H ₅) ₂	257	10.18	+ 3.7 (CHCl ₃)	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 [f]	OCOCH ₃	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)	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

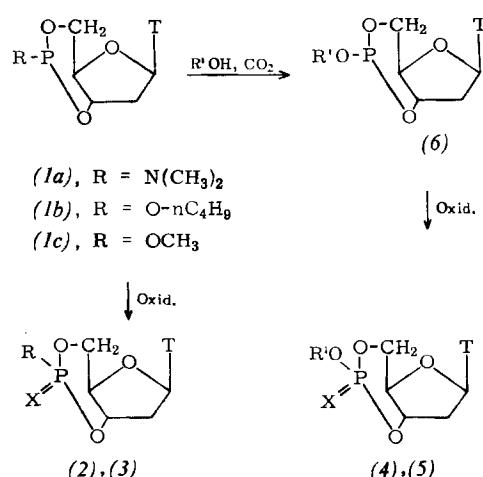
Von Gerhard Baschang und Vratislav Kvita^[*]

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

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)oxygruppe) 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'-Cyclophosphorsäureester von Nucleosiden nach den bisher bekannten Methoden nicht erhalten werden.



[*] Dr. G. Baschang und Dr. V. Kvita

Zentrale Forschungslabore der Ciba-Geigy AG
CH-4000 Basel (Schweiz)

Tabelle 1. Eigenschaften der aus (1a) dargestellten Verbindungen (2)–(5). T = Thymin. [a].

Verb.	X	R oder R'	λ_{\max} [nm] (CH ₃ OH)	$\epsilon \cdot 10^{-3}$ [b]	F _p [°C] [c]	$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl ₃) [°]	Ausb. [%] [d]	Chromatogr. Fließmittel [e]
(2)	CH ₃ SO ₂ N	N(CH ₃) ₂	262	10.5	210	-24.4	20	Aceton: CHCl ₃ 8:2
(3)	O	N(CH ₃) ₂	264	9.78	230	-41.1	20	Essigester: C ₂ H ₅ OH 8:2
(4)	O	p-AcO—C ₆ H ₄	262	10.4	137	-43.9	18	CHCl ₃ :C ₂ H ₅ OH 14:1
(5)	O	p-C ₆ H ₅ —C ₆ H ₄	252	29.1	220	-8.6	17	CHCl ₃ :C ₂ H ₅ OH 14:1

[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] Nicht korrigiert.

[d] Gesamtausbeute Thymidin → (1a) → (6) → Produkt (nicht optimiert).

[e] Präparative Chromatographie an Kieselgel 60 (Merck).

Stabilität gegen Phosphatasen: Die Verbindungen (2)–(5) wurden in 10⁻³ bis 10⁻⁴ M Lösung in Trispuffer (pH = 7.5, 0.2 M) und Rattenleberhomogenat („pH-5-Leberenzym“) bei 37°C inkubiert. Das hydrolyseempfindliche (4) wurde gespalten, (2), (3) und (5) waren stabil.

Thymidin-3',5'-cyclo(dimethylamido)phosphit (1a)

Zu einer Suspension von 1.2 g Thymidin in 50 ml wasserfreiem Dioxan gibt man 0.5 ml Tris(dimethylamino)-phosphan, erhitzt unter gutem Rühren langsam auf 80°C und hält 8 Std. bei dieser Temperatur. Diese Lösung kann direkt mit Mesylazid zu (2) umgesetzt werden. Für die Oxidation zu (3) und (4) dampft man die Dioxanlösung im Vakuum zweimal ein und extrahiert (1a) bei Raumtemperatur mit Essigester.

Thymidin-3',5'-cyclo(dimethylamido)-N-mesylimidophosphat (2)

Zu der Dioxanlösung von (1a) gibt man 2 Äquivalente Mesylazid und lässt 15 Std. bei Raumtemperatur stehen. Man dampft im Vakuum zur Trockne und chromatographiert den Rückstand (siehe Tabelle 1). (2) wird zuerst eluiert.

Thymidin-3',5'-cyclo(dimethylamido)phosphat (3)

Zur Essigesterlösung von (1a) gibt man 1.1 Äquivalente m-Chlorperbenzoësäure und nach 10 min 1.1 Äquivalente 2,6-Lutidin. Man dampft im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand (siehe Tabelle 1). (3) wird zuerst eluiert.

Thymidin-3',5'-cyclo(p-acetoxyphenyl)phosphat (4)

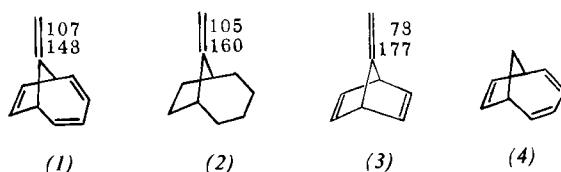
Zur Essigesterlösung von (1a) gibt man 3 Äquivalente p-Acetoxy-phenol und leitet bei Raumtemperatur etwa 40 Std. CO₂ ein. Dann gibt man 1.1 Äquivalente tert.-Butyl-hydroperoxid zu, dampft im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand (siehe Tabelle 1). Zuerst wird überschüssiges p-Acetoxy-phenol, dann (4) eluiert.

Eingegangen am 11. September 1972 [Z 733 b]

Methylen-bicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trien^[1]

Von Manfred T. Reetz, Reinhard W. Hoffmann, Werner Schäfer und Armin Schweig^[1]

Wir berichten über Synthese und Eigenschaften von Methylen-bicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trien (1) und 9-Methylen-bicyclo[4.2.1]nonan (2): Ausgehend von Bicyclo-



[4.2.1]nona-2,4,7-trien^[2] erhielten wir durch Wittig-Olefinierung in Äther/THF nach gaschromatographischer

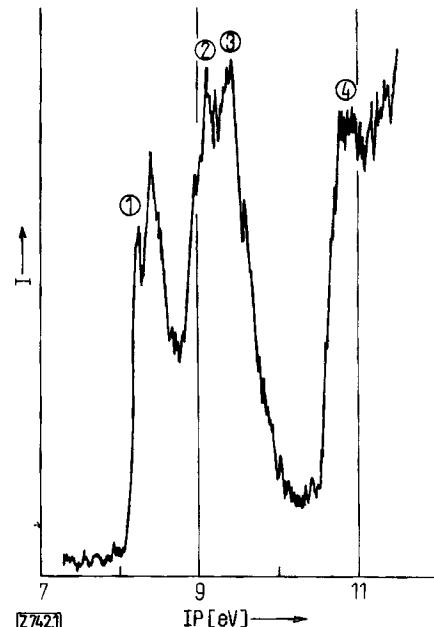


Abb. 1. Photoelektronenspektrum [10] von Methylen-bicyclo[4.2.1]-nona-2,4,7-trien (1).

[*] Dr. M. T. Reetz und Prof. Dr. R. W. Hoffmann
Fachbereich Chemie der Universität
3550 Marburg, Lahmberge
Prof. Dr. A. Schweig und Dipl.-Chem. W. Schäfer
Fachbereich Physikalische Chemie der Universität
3550 Marburg, Biegenstraße 12

[1] G. Baschang u. V. Kvita, Angew. Chem. 85, 43 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, Nr. 1 (1973).

[2] N. K. Kochetkov, E. E. Nifant'ev, I. P. Gudkova u. M. P. Koroteev, Zh. Obshch. Khim. 40, 2199 (1970).