

- [6] R. G. Cooks, J. H. Beynon, M. Bertrand, M. K. Hoffman, *Org. Mass Spectrom.* 7, 1303 (1973); J. R. Kalman, R. B. Fairweather, G. Hvistendahl, D. H. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 604.
 [7] F. Bohlmann, R. Hermann, H. Schwarz, H. M. Schiebel, N. Schröder, *Tetrahedron* 33, 357 (1977).
 [8] Vgl. J. H. Beynon, R. G. Cooks, J. W. Amy, W. E. Baitinger, T. Y. Ridley, *Anal. Chem.* 45, 1023 A (1973); U. P. Schlunegger, *Angew. Chem.* 87, 731 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 679 (1975).
 [9] K. Leusen, H. Schwarz, *Angew. Chem.* 88, 589 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 509 (1976); R. G. Cooks in R. G. Cooks: *Collision Spectroscopy*. Plenum Press, New York 1978, S. 357.

Reaktionen von Nucleosiden mit dem System Triphenylphosphan/Diethyl-azodicarboxylat^[**]

Von Rudolf Mengel und Michael Bartke^[*]

Oxidations-Reduktions-Kondensationen mit dem System Triphenylphosphan/Diethyl-azodicarboxylat (TPA) fanden vielseitige Anwendung^[1-4], u. a. zur Veresterung von Alkoholen. Man nimmt an, daß intermediär Alkoxyphosphonium-Ionen entstehen, die als starke Alkylierungsmittel mit Nucleophilen reagieren^[2].

Wir untersuchten die Reaktion von TPA mit Verbindungen, die mehrere Hydroxylgruppen unterschiedlicher Funktionalität und Konfiguration enthalten, am Beispiel der 9-(β -D-Furanosyl)adenin-Derivate (1), (3), (5) und (7).

Nach Mitsunobu bildet Adenosin (1) mit TPA ein 3',3'-Phosphoran^[4e]. Für diese Struktur sprachen Molekülmodelle sowie Reaktionen mit Benzoesäure und Thiobenzoessäure, die 5'-O-Acylderivate liefern.

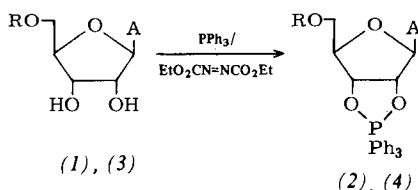
Wir haben (1) erneut mit TPA umgesetzt und fanden den angegebenen Schmelzpunkt des Produktes bestätigt^[5]. Die NMR-spektroskopischen Daten sprechen jedoch für die 2',3'-Phosphoranstruktur (2):

a) Im ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO) tritt bei $\delta = 5.2$ ein Triplett auf, das durch Einstrahlen der mittleren H^{5'a}, H^{5'b}-Frequenz sich zu einem breiten Singulett vereinfacht und bei D₂O-Zugabe verschwindet.

b) Im ³¹P-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO) findet man ein Signal bei $\delta = +26.6$ (Standard 85proz. Phosphorsäure), das in dem für Triphenylphosphorane charakteristischen Frequenzbereich liegt.

c) Entkopplungsexperimente zeigen P-H-Kopplungen zu H^{2'} und H^{3'}, jedoch nicht zu H^{5'a} oder H^{5'b}.

d) Das Phosphoran (2) läßt sich mit Benzoylchlorid/Pyridin zu 5'-O-Benzoyladenosen (3) acylieren, das mit TPA das Phosphoran (4) (³¹P-NMR: $\delta = +26.5$) bildet.

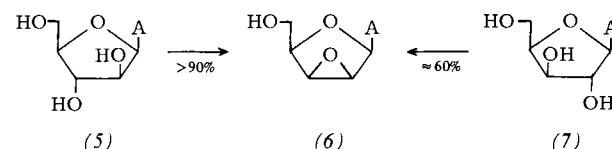


(1), (2): R = H; (3), (4): R = PhCO; A = Adenyl

Wie reagieren nun Furanosyl-Derivate des Adenins, die *trans*-ständige Hydroxylgruppen enthalten? Setzt man 9-(β -D-Arabinofuranosyl)adenin (5) mit TPA 40 min bei 70°C um, so bildet sich in nahezu quantitativer Ausbeute das Epoxid

(6)^[5]. Dies ist sicherlich die einfachste Synthese dieses sonst nur über viele Stufen zugänglichen Epoxids^[6a], dessen Ringöffnung biochemisch interessante Derivate liefert^[6b].

Läßt man hingegen 9-(β -D-Xylofuranosyl)adenin (7) mit TPA reagieren, so ist für die Bildung von (6) eine weitaus längere Zeit (6 h) erforderlich.



Obige Resultate fanden wir bei *cis*- und *trans*-Cyclohexandiol bestätigt. Das *trans*-Isomer liefert mit TPA Cyclohexanepoxid; ³¹P-NMR-spektroskopisch ergab sich kein Hinweis auf ein (intermediäres) Phosphoran. Mitsunobu erhielt ebenfalls das Epoxid, führte die Reaktion jedoch in Gegenwart von Benzoesäure (12 h, Raumtemperatur) durch^[4a]. Zbiral und Loibner arbeiteten in Gegenwart von *p*-Nitrobenzoessäure und isolierten *trans*-2-Hydroxycyclohexyl-*p*-nitrobenzoat^[3a]. Auch dieser Befund ist mit einem intermediären Epoxid vereinbar, das sich unter den Reaktionsbedingungen (14 h, Rückfluß) öffnet.

Bei der Reaktion von *cis*-Cyclohexandiol mit TPA konnten wir das von Mitsunobu vermutete Phosphoran durch das ³¹P-NMR-Spektrum nachweisen: $\delta = +39$ ppm (Standard 85proz. Phosphorsäure).

Arbeitsvorschrift

Umsetzung von (1), (3), (5) und (7) mit TPA: Das Nucleosid wird mit 1.5 Äquivalenten Triphenylphosphan in wasserfreiem Dioxan unter N₂ 10 min bei 70°C gerührt. 1.5 Äquivalente Diethyl-azodicarboxylat, verdünnt in Dioxan, werden zugetropft, und anschließend wird noch 40 min bei 70°C gerührt.

Aufarbeitung von (2): Nach dem Abkühlen wird das Produkt durch eine Schutzgasfritte abgesaugt, mit wenigen Millilitern Dioxan gewaschen und unter N₂ aus Dioxan umkristallisiert (Ausbeute 78 %).

Synthese von (3): 0.53 g (1 mmol) (2) werden unter N₂ in 30 ml wasserfreiem Pyridin gelöst. Die Lösung wird tropfenweise mit 0.135 ml (1.15 mmol) Benzoylchlorid versetzt und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf 300 g Eis gegeben. Man extrahiert mit Ethylacetat (3 × 50 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen (Na₂SO₄) und engt ein. Der Rückstand ergibt nach Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgelplatten 20 × 40 × 0.2 cm, Laufmittel Chloroform/Methanol 4 : 1) 0.27 g (72 %) (3).

Eingegangen am 1. Juni 1978 [Z 26]

[*] Priv.-Doz. Dr. R. Mengel, M. Bartke
 Fachbereich Chemie der Universität
 Postfach 7733, D-7750 Konstanz

[**] 8. Mitteilung über Nucleosidtransformationen. Vorgetragen auf der Chemiedozententagung, April 1978 in Berlin. – 7. Mitteilung: R. Mengel, W. Guschlbauer, *Angew. Chem.* 90, 557 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 525 (1978).

- [1] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 40, 2380 (1967).
 [2] T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* 88, 111 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 94 (1976), zit. Lit.
 [3] a) A. Loibner, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* 59, 2100 (1976); b) Justus Liebig's Ann. Chem. 1978, 78; c) J. Schweng, E. Zbiral, *Tetrahedron Lett.* 1978, 119.
 [4] a) O. Mitsunobu, J. Kimura, K. Iizumi, N. Yanagida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, 510 (1976); b) G. Gryniewicz, H. Burzynska, *Tetrahedron* 32, 2109 (1976); c) J. Mulzer, G. Brüntrup, *Angew. Chem.* 89, 265 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 255 (1977); d) A. Zamojski, W. A. Szarek, J. K. N. Jones, *Carbohydr. Res.* 23, 460 (1972); e) O. Mitsunobu, Y. Hashimoto, J. Kimura, *Chem. Lett.* 1974, 1473.
 [5] Die CHN-Analyse ergab die korrekten Werte.
 [6] a) M. J. Robins, Y. Fouron, R. Mengel, *J. Org. Chem.* 39, 1564 (1974); b) R. Mengel, H. Wiedner, *Angew. Chem.* 89, 328 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 317 (1977).