

(1)-(4)	a	b
R =	Thymin-1-yl	N ⁶ -Benzoyl-cytosin-1-yl

Schema 1. Synthese von dT(pT)₅ am Träger. A: 1. „Popcorn“-Copolymerisation, 2. H⁺; B: 1. DMTrTp⁻, Mesitylsulfonyltetrazolid, 2. Acetanhydrid, Pyridin, 3. H⁺, 4. Wiederholung von 1-3; C: C₁₆Trd(Tp)₃, Mesitylsulfonyltetrazolid; D: 1. wäßriges NH₃/Pyridin, 2. HPLC an C₁₈-Phase, 3. H⁺. p = *p*-Chlorphenylphosphoryl, DMTr = 4,4'-Dimethoxytrityl, C₁₆Tr = 4-Hexadecyloxytrityl.

din-3'-*p*-chlorphenylphosphat in ca. dreifachem Überschuß kondensiert und 3. unumgesetzte Kettenenden durch Reaktion mit Acetanhydrid in Pyridin blockiert wurden. Dieser Kettenverlängerungsschritt wurde wiederholt. Im dritten Wachstumsschritt wurden die Ketten durch Blockkondensation mit einer Trithymidylateinheit verlängert, die am 5'-Ende mit einer Hexadecyloxytritylgruppe geschützt war. Nach ammoniakalischer Abspaltung vom Träger wurde das Produktgemisch durch HPLC getrennt. Dabei wurde das Hexanucleotid C₁₆TrdT(pT)₅ spezifisch ausgesondert (Abb. 1, Fraktion P); es erwies sich nach Abspaltung der C₁₆Tr-Gruppe als chromatographisch einheitlich und hinsichtlich seiner Eigenschaften identisch mit trägerfrei synthetisiertem, authentischem Material^[5]. Durch VIS-Spektroskopie säurebehandelter Trägerproben wurden die Ausbeuten in den drei Schritten, jeweils bezogen auf die nächstkürzere Vorstufe, zu 51, 57 und 58% ermittelt.

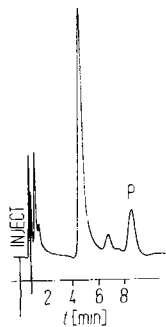


Abb. 1. Abtrennung der Sequenz C₁₆TrdT(pT)₅ (P) von den Nebenprodukten der Trägersynthese durch HPLC. Säule: μ -Bondapak C₁₈ (Waters), Laufmittel: 2-Propanol/Methanol/Wasser 50:15:35, Fluß: 2 mL/min, Druck: 110 bar, Detektion: UV₂₅₄.

Mit dem hier beschriebenen Trägerverfahren können die Vorteile der Triestermethode – generell verbesserte Ausbeuten bei verkürzten Reaktionszeiten und geringem Überschuß eines Reaktanden – bei der Festphasensynthese genutzt werden.

Arbeitsvorschrift

(1a): 725 mg (1 mmol) 5'-O-(4-Hexadecyloxytrityl)thymidin^[5] werden in 5 mL wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 500 mg (3 mmol) 4-Vinylbenzoylchlorid^[6] vermischt. Nach 30 min Rühren setzt man 10 mL 5proz. NH₄HCO₃-Lösung zu und extrahiert zweimal mit je 15 mL Chloroform. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die organische Phase abgetrennt, das Pyridin durch Abdampfen mit Toluol entfernt und der Rückstand an Silicagel chromatographiert (Merck 7734, Säule 1.5 × 7 cm, Laufmittel Chloroform). Man erhält ca. 700 mg (80%) eines leicht gelben Öls, R_f = 0.73 (Edukt: 0.43; Silicagel, Chloroform/Methanol 9:1); UV: λ_{\max} = 265 nm. – (1b) wird analog synthetisiert.

(2): Nucleosid (1) wird aus Benzol lyophilisiert und dann in der stöchiometrischen Menge frisch destillierten Styrols gelöst. Nach Zugabe von 0.2% Divinylbenzol und einigen Popcorn-Polystyrol-Keimen wird unter Stickstoff bis zur Beendigung der Reaktion auf 50 °C gehalten (ca. 4 bis 8 h). Das Polymer wird mit Benzol und Ether gründlich gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausbeute nahezu quantitativ). Die Abspaltung der 5'-O-Schutzgruppe erfolgt mit einer 2proz. Lösung von Benzolsulfonsäure in Chloroform/Methanol (7:3; 1 h, 0 °C). Nach Waschen mit Methanol, Chloroform und Ether und abermaligem Trocknen ist der Träger gebrauchsfertig.

Eingegangen am 17. Dezember 1980 [Z 807 b]

- [1] H. Seliger, M. Holupirek, H.-H. Görtz, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2115.
- [2] S. A. Narang, R. Brousseau, H. M. Hsiung, J. J. Michniewicz, *Methods Enzymol.* 65, 610 (1980); S. A. Narang, H. M. Hsiung, R. Brousseau, *ibid.* 68, 90 (1980); H. Seliger, T. C. Bach, E. Happ, M. Holupirek, E. H. Teufel, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 360, 1044 (1979).
- [3] K. Miyoshi, K. Itakura, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3635; M. J. Gait, M. Singh, R. C. Sheppard, M. D. Edge, A. R. Greene, G. R. Heathcliffe, T. C. Atkinson, C. R. Newton, A. F. Markham, *Nucleic Acids Res.* 8, 1081 (1980); R. Crea, T. Horn, *ibid.* 8, 2331 (1980).
- [4] J. W. Breitenbach, B. Herrmann, *Angew. Makromol. Chem.* 10, 197 (1970); R. L. Letsinger, H. Seliger, *Macromolecular Preprints, XXIIIrd International Congress of Pure and Applied Chemistry, Boston 1971*, 1261.
- [5] H.-H. Görtz, H. Seliger, *Angew. Chem.* 93, 708 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20, Nr. 8 (1981).
- [6] Y. Iwakura, K. Uno, N. Nakabayashi, T. Kozima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 41, 186 (1968).

Reaktion von Dibenzoyldiazomethan mit 1-Diethylaminopropin

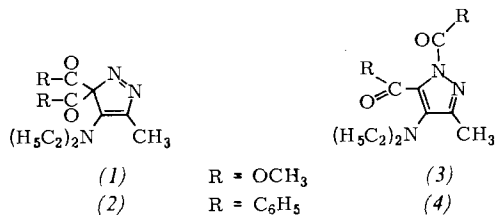
Von Rolf Huisgen, Maria Pilar Bosch Verderol, Alfred Gieren und Viktor Lamm^[*]

Professor Siegfried Hünig zum 60. Geburtstag gewidmet

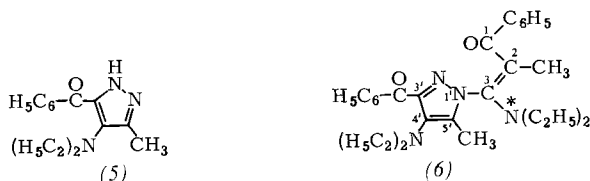
Diazomalonsäure-dimethylester vereinigt sich mit 1-Diethylaminopropin bei Raumtemperatur zum 3*H*-Pyrazol-Derivat (1), das sich mit einer Halbreaktionszeit von

[*] Prof. Dr. R. Huisgen, Dr. M. P. Bosch Verderol
Institut für Organische Chemie der Universität
Karlsstraße 23, D-8000 München 2
Dr. habil. A. Gieren, Dipl.-Phys. V. Lamm
Max-Planck-Institut für Biochemie
Abteilung für Strukturforschung I
D-8033 Martinsried

ca. 30 d bei 25 °C in CDCl₃ unter 1,5-sigmatroper Verschiebung einer Estergruppe in den 1*H*-Pyrazol-1,5-dicarbonsäureester (3) umwandelt^[1]; diese Aromatisierung von 3*H*-Pyrazolen ist als van-Alphen-Hüttel-Umlagerung^[2] bekannt.



Erwartungsgemäß ist die Cycloaddition des Dibenzoyldiazomethans an das gleiche Inamin langsamer und die anschließende sigmatrope Umlagerung rascher als im voranstehenden Beispiel. Die Umsetzung äquimolarer Mengen in Benzol erbrachte nach 8 d bei 20 °C und Chromatographie an Silicagel 66% (4) (orangefarbene Nadeln, Fp = 74–75 °C) und 13% eines gelben 1:2-Addukts (Fp = 84–85 °C); das Primäraddukt (2) war nicht nachweisbar. Im ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃) von (4) treten verschiedene Signale für Ketoncarbonyl- (δ = 188.1) und Amidcarbonyl-C-Atome (δ = 165.2) auf, und die chemischen Verschiebungen der Ring-C-Atome (δ = 152.1, 137.4, 136.6) entsprechen denen von (3) (δ = 149.3, 134.4, 130.9). Die Carbonschwingungen von (4) findet man bei 1670 und 1697 cm⁻¹. Die quantitative Spaltung von (4) in siedendem Diethylamin unter Bildung von (5) und *N,N*-Diethylbenzamid zeigt, daß (4) acylierend wirkt.



Das Pyrazol (4) reagierte mit 1-Diethylaminopropin zum obengenannten 1:2-Addukt (20 d in Benzol bei 20 °C, 70% Ausbeute), das durch Röntgen-Strukturanalyse (Abb. 1) als

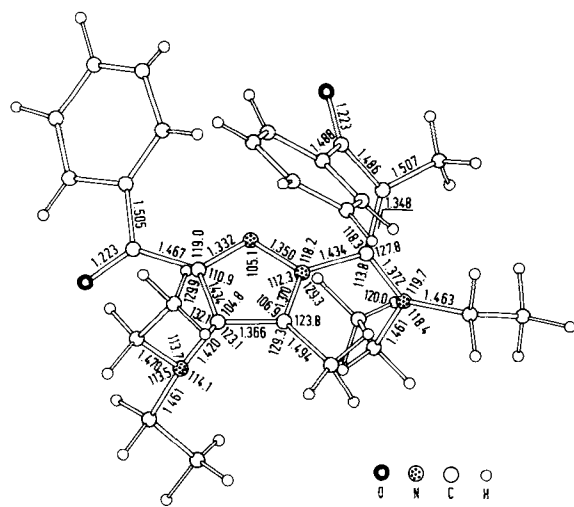
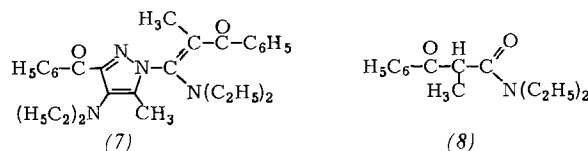


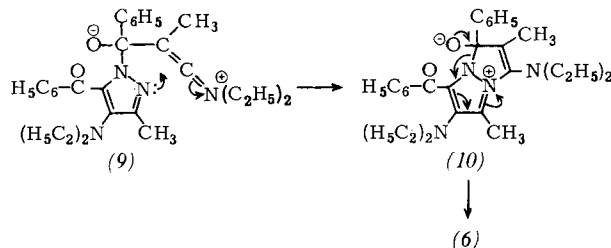
Abb. 1. Molekülstruktur von 3-(3-Benzoyl-4-diethylamino-5-methyl-1-pyrazolyl)-3-diethylamino-2-methyl-1-phenyl-2-propen-1-on (6) im Kristall. Bindungslängen [Å] und -winkel [°] wurden zwischen beiden Molekülen der asymmetrischen Einheit gemittelt (σ der ungemittelten Werte: 0.002–0.006 Å und 0.2–0.3°) [3].

das Vinyloge (6) eines 1,3-Dibenzoylpyrazol-Derivats identifiziert wurde.

Das ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) dieser Verbindung [δ = 2.09 (s, CH₃), 2.16 (s, CH₃), 0.62, 2.78 (t bzw. q, Ring-N(C₂H₅)₂), 1.18, 3.05 (t bzw. q, *N(C₂H₅)₂)] weist auf den stärkeren Alkylidenammonium-Charakter der Aminfunktion in der Seitenkette als Folge der β -Ketoenamin-Mesomerie hin. Bewahrte man die Lösung von (6) in CDCl₃ einige Tage bei 20 °C auf, so stellte sich ein Gleichgewicht mit 17% eines Rotamers ein, dessen Methylsignale (δ = 1.72 und 2.35) stärker verschieden sind als die von (6). Beim langsamen Eindunsten dieser Lösung wurde (6) vollständig zurückerhalten. Eine *cis,trans*-Isomerisierung (6) \rightleftharpoons (7) ist wahrscheinlich. Die Hydrolyse des Enamins (6) (zweiphasig in Ether/2*N* HCl) erbrachte 95% (5) und 96% α -Benzoylpropionsäure-diethylamid (8).



Wie kommt es zur Einschlebung des Inamins bei der Umsetzung mit (4)? Acylazole sind Acylierungsmittel. Auf die Anlagerung des nucleophilen Inamins zum Zwitterion (9) folgt die Umlagerung zu (6), möglicherweise über (10) als weitere Zwischenstufe.



Unter analogen Einschleubungen des Inamins in acylierende Agentien seien seine Umsetzungen mit Phosgen^[4] sowie mit Diketen^[5] angeführt. Die Wanderung der Seitenkette zum zweiten Pyrazol-Stickstoff kommt bei (4) \rightarrow (6) als Besonderheit hinzu. Wie leicht solche Bindungswechsel erfolgen, lehrt die durch Phenylisothiocyanat oder Schwefelkohlenstoff katalysierte Umwandlung von (1) in den entsprechenden 1,3-Dicarbonsäureester („Conducted Tour“-Mechanismus)^[6].

Die Bindungslängen im planaren Pyrazolring (Abb. 1) entsprechen Werten zwischen Einfach- und Doppelbindung, wobei die Valenzstruktur (6) dominiert. Aufgrund intramolekularer van-der-Waals-Wechselwirkungen sind benachbarte Substituenten um bis zu 6° gegeneinander tordiert. Die Konjugation der π -Substituenten mit dem Heterocyclen ist als Folge der sterisch erzwungenen Torsionen geschwächt. Während die Bindungsebene der Carbonylfunktion an C3' nur wenig gegen den Pyrazolring verdreht ist, ist die Konjugation der 4'-Diethylaminogruppe erloschen; das freie Elektronenpaar befindet sich in der Ringebene, und der Stickstoff ist pyramidal. Die β -Ketoenamin-Seitenkette ist an C3—N1' um 52° verdreht; ihre Planarität ist an C2—C3 nur um 15° gestört, an C3—N* und C1—C2 dagegen um 43 bzw. 45°. Insbesondere die Verkürzung der Bindung C3—N* auf 1.372 Å zeigt die konjugative Kopplung im vinylogenen Carbonsäureamid-Sy-

stem an, wenngleich die 5'-Methylgruppe eine kräftige Torsion der genannten Bindung erzwingt.

Schließlich beweist die Struktur von (6) die Orientierung bei der zu (4) führenden Cycloaddition (die analoge Konstitution von (1) wurde chemisch gesichert^[1]); es handelt sich um diejenige Additionsrichtung, die mit maximalem Energiegewinn der HOMO-LUMO-Wechselwirkungen (im Rahmen des störungstheoretischen Konzepts der konzentrierten Cycloaddition) verbunden ist. Die gleiche Orientierung wird bei der Anlagerung der α -Diazocarbonyl-Verbindung an Enamine^[7], die umgekehrte dagegen bei der Anlagerung an olefinische oder acetylenische Carbonsäureester^[1] gefunden.

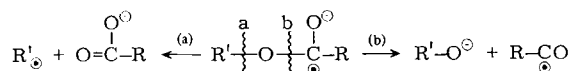
Eingegangen am 2. März 1981 [Z 808]

- [1] R. Huisgen, H.-U. Reißig, H. Huber, J. Am. Chem. Soc. 101, 3647 (1979).
 [2] J. van Alphen, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 62, 485, 491 (1943); R. Hüttel, J. Riedl, H. Martin, K. Franke, Chem. Ber. 93, 1425 (1960); R. Hüttel, K. Franke, H. Martin, J. Riedl, ibid. 93, 1433 (1960).
 [3] (6) kristallisiert aus Benzol in der monoklinen Raumgruppe P2₁ mit $a=8.978(2)$, $b=16.522(4)$, $c=19.307(6)$ Å, $\gamma=106.07(2)^\circ$, $Z=4$. Automatisches Einkristall-Diffraktometer, Cu $\kappa\alpha$ -Strahlung (Ni-Filter), 5114 unabhängige Reflexe ($I>2\sigma$); direkte Methoden und Fourier-Synthesen, Kleinste-Quadrate-Verfeinerung (unter Einschluß der H-Atome), $R=0.047$. – Ausführliche Mitteilung: A. Gieren, V. Lamm, Acta Crystallogr., im Druck.
 [4] R. Buyle, H. G. Viehe, Tetrahedron 24, 3987 (1968); W. Eberlein, J. Heider, H. Machleidt, Justus Liebigs Ann. Chem. 738, 54 (1970).
 [5] J. Ficini, J.-P. Genet, Bull. Soc. Chim. Fr. 1974, 2086.
 [6] H.-U. Reißig, R. Huisgen, J. Am. Chem. Soc. 101, 3648 (1979).
 [7] R. Huisgen, H.-U. Reißig, Angew. Chem. 91, 346 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 330 (1979).

ab-initio-Untersuchung des Mechanismus der Esterreduktion^[**]

Von Pietro Cremaschi, Gabriele Morosi und Massimo Simonetta^[*]

Die Reduktion von Alkancarbonsäureestern mit gelösten Alkalimetallen führt in erster Linie nicht zu Alkoholen, sondern zu den Alkanen^[1]; dabei entsteht das Hauptprodukt durch Bruch der C_{Alkyl}—O-Bindung im Ester-Radikalanion. Die experimentellen Ergebnisse wurden damit erklärt, daß es günstiger ist, die C_{Alkyl}—O-Bindung [Weg (a)] zu brechen als die C_{Carbonyl}—O-Bindung [Weg (b)].



Wir berichten hier über ab-initio-Rechnungen für ein Ester-Radikalanion und für die Produkte, wobei wir jedoch nur deren relative Stabilität vergleichen.

Als Modellsystem betrachteten wir Ameisensäuremethylester ($R'=CH_3$, $R=H$), für das ab-initio-Rechnungen

[*] Prof. Dr. M. Simonetta, P. Cremaschi, G. Morosi
 Centro del CNR e Istituto di Chimica Fisica
 Via Golgi 19, I-20133 Milano (Italien)

[**] Wir danken Prof. Dr. D. H. R. Barton für die Mitteilung seiner Ergebnisse vor ihrer Publikation.

Tabelle 1. Geometrische Parameter und Energien des Radikalanions von Ameisensäuremethylester und von dessen Produkten [a].

	STO-3G Energie	geometrische Parameter	4-31G Energie
H \dot{C} O	-111.72947 [3]	C—O = 1.176 C—H = 1.088 H—C—O = 128.5	-113.06497
CH ₃ O \dot{O}	-112.70359	C—O = 1.364 C—H = 1.122 H—C—O = 115.7	-114.21840
HCOO \dot{O}	-185.45627 [4]	C—O = 1.252 C—H = 1.112 O—C—O = 130.4	-187.90198
\dot{O} CH ₃	-39.07701	C—H = 1.067 H—C—H = 120.0	-39.50179
HCOOCH ₃ \dot{O}		C=O = 1.303 C—O = 1.473 O—CH ₃ = 1.427 H—C=O = 126.2 H—C—O = 110.6 C—O—CH ₃ = 113.1	-227.34175

[a] Bindungslängen in Å, Bindungswinkel in ° und Energien in Hartree. 1 Hartree = 27.21 eV = 627.71 kcal/mol.

(„restricted HF-SCF-Verfahren“) mit STO-3G-^[2a] und mit 4-31G-Basisätzen^[2b] durchgeführt wurden. Die geometrischen Parameter der vier Produkte wurden optimiert; für das Ester-Radikalanion wurde angenommen, daß die CH-Bindungslängen und die HCH-Bindungswinkel der CH₃-Gruppe genauso groß sind wie die optimierten Werte von CH₃O \dot{O} , die verbleibende CH-Bindungslänge entspricht dem optimierten Wert von HCOO \dot{O} . Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Nach der Rechnung mit dem STO-3G-Basisatz ist HCOO \dot{O} + \dot{O} CH₃ ($E = -224.53328$ Hartree) um 0.10022 Hartree (62.9 kcal/mol) stabiler als H \dot{C} O + CH₃O \dot{O} ($E = -224.43306$ Hartree). Mit dem 4-31G-Basisatz werden folgende Werte erhalten: -227.40377, -227.28337 und 0.12040 Hartree (75.6 kcal/mol); danach ist HCOO \dot{O} + \dot{O} CH₃ um 0.06202 Hartree (38.9 kcal/mol) stabiler als HCOOCH₃ \dot{O} . Vorläufige Rechnungen für den Weg (a) zeigen, daß für die Dehnung der H₃C—O-Bindung (HCOO...CH₃) \dot{O} eine Barriere existiert, deren Höhe jedoch noch nicht bestimmt wurde.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß HCOO \dot{O} + \dot{O} CH₃ energetisch das günstigste System ist; jedoch ist der relative Anteil an Produkten theoretisch nicht voraussagbar, da die Barrieren für die Reaktionswege nicht bestimmt wurden. Daneben können Entropie- und Lösungsmittelfekte von allergrößter Bedeutung sein, so daß die Reaktion unter den meisten experimentellen Bedingungen nach anderen Mechanismen, z. B. unter Beteiligung von Nucleophilen, abläuft^[1c].

Eingegangen am 8. Januar 1981 [Z 810]

- [1] a) A. G. M. Barrett, P. A. Prokopiou, D. H. R. Barton, R. B. Boar, J. F. McGhie, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 1173; b) A. G. M. Barrett, P. A. Prokopiou, D. H. R. Barton, ibid. 1979, 1175; c) A. G. M. Barrett, C. R. A. Godfrey, D. M. Hollinshead, P. A. Prokopiou, D. H. R. Barton, R. B. Boar, L. Joukhadar, J. F. McGhie, S. C. Misra, noch unveröffentlicht.
 [2] a) W. J. Hehre, R. F. Stewart, J. A. Pople, J. Chem. Phys. 51, 2657 (1969); b) R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, ibid. 54, 724 (1971).
 [3] W. A. Lathan, L. A. Curtiss, W. J. Hehre, J. B. Lisle, J. A. Pople, Prog. Phys. Org. Chem. 11, 175 (1974).
 [4] L. Radom, Aust. J. Chem. 29, 1635 (1976).