

Schema 1. P = Merrifield-Harz, P' = Silicagel; DMTr = Dimethoxytrityl. a, B = *N*⁶-Benzoyl-adenin-9-yl; b, B = *N*⁴-Benzoyl-cytosin-1-yl; c, B = *N*²-Isobutyryl-guanin-9-yl; d, B = Thymin-1-yl.

gestellt; piperazino-substituiertes Silicagel 6 synthetisier-ten wir nach Vorschrift^[4]. 3 setzten wir mit den aus 7 auf bekanntem Weg gewonnenen Phosphorigsäureestern 8a-8d^[1] zu 9a-9d um, 6 analog zu 10a-10d (Schema 1).

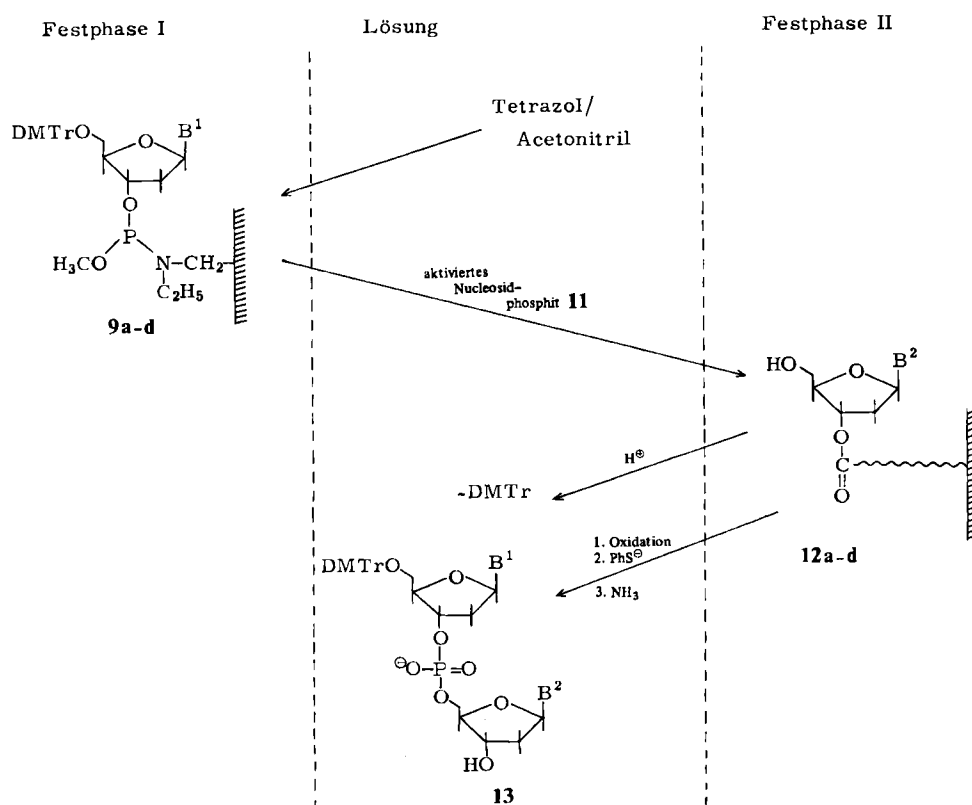
Die aus 9 durch Behandlung mit Tetrazol in wasser-freiem Acetonitril erhaltene Lösung der aktivierten Nucle-

osidphosphite 11 wurde mit den immobilisierten Nucle-oxiden 12 umgesetzt; danach wurde wie üblich^[5b] oxidiert und detrityliert. Die intensiv orangefarbene Lösung zeigte in allen Fällen einen Nucleotidtransfer von 9 auf 12 an. Aufarbeitung^[5b] ergab die Dinucleotide 13 (Sche-ma 2).

Nach diesen Versuchen wurde die aus 9d mit Tetrazol/CH₃CN gewonnene Lösung in einem Syntheseeautomaten^[6] zur viermaligen Kettenverlängerung^[5b] von 12a eingesetzt; dabei wurde die Sequenz dTTTA in einer Ausbeute von 77% erhalten. Entsprechend konnte dT₈ aus 10d mit 12d in 68% Gesamtausbeute synthetisiert werden. In beiden Fäl-len dürften die einzelnen Kondensationsschritte (Berück-sichtigung von Aufarbeitungsverlusten) mit >95% mittlere-r Ausbeute verlaufen sein. Beide Oligonucleotide wur-den durch die „wandering spot“-Methode^[7] charakteri-siert.

9 und 10 eignen sich somit hervorragend als Reagentien für die chemische Oligonucleotidsynthese. Da empfindli-che niedermolekulare Verbindungen durch Immobilisie-rung stabilisiert werden^[8b], sollten 9 und 10 lagerungsbe-ständig sein als die niedermolekularen Nucleosid-phosphorigsäureester-diisopropylamide oder -morpholide^[9,10]; deren in-situ-Herstellung wäre damit nicht mehr notwen-dig^[11,12]. In der Tat reagierte 9d auch nach 15 Monaten mit gleicher Ausbeute; weniger als 10% der Nucleosidbela-dung waren in dieser Zeit durch Hydrolyse oder Oxidation inaktiviert worden. 9 und 10 sind in dieser Hinsicht „selbstreinigend“, da Oxidations- und Hydrolyseprodukte in 11 nicht auftreten; die einen bleiben am Träger, die an-deren werden durch die Vorwäsche entfernt.

Unsere Ergebnisse demonstrieren zum einen die Vorteile der Dreiphasen-Synthese^[13], zum anderen zeigen sie, daß Tetrazol bei der Oligonucleotidsynthese über Phosphorig-säureester-amid-Zwischenstufen nicht nur die Rolle eines Protonendonators^[14] spielt, sondern auch mit 9 und 10 un-



Schema 2. Abkürzungen siehe Schema 1.

ter Bildung eines Intermediats (**11**) reagiert. Ob es sich bei dem hochreaktiven, stundenlang stabilen **11** um das postulierte^[15] Tetrazolylphosphan oder ein Folgeprodukt desselben handelt, bleibt unklar.

Arbeitsvorschriften

3: 5 g **1** (2% Divinylbenzol, 2.3 mmol Cl/g) werden ca. 15 h mit 100 mmol **2** unter Rückfluß gekocht, filtriert und weitere 24 h mit 150 mL Dioxan/Triethylamin (1:1) geschüttelt. **3** wird je dreimal mit 100 mL Dioxan, Dioxan/H₂O (3:1), Dioxan, Toluol und Methanol gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

9a–9d: 1 mmol **8a–8d** [**1**] und 5 mmol Ethyl(diisopropyl)amin, gelöst in 10 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF), werden mit einer Spritze zu 1 g **3** zugeetzt. Nach 30 min wird unumgesetztes **8** unter Argon abgesaugt, das Polymer mit je 20 mL CHCl₃ + 5% Triethylamin, wasserfreiem CH₃CN und Ether gewaschen und unter Argon aufbewahrt. Beladung: 0.25–0.3 mmol Nucleosid/g Reagens, VIS-spektroskopisch nach Detritylierung bestimmt [**5b**].

Oligonucleotidsynthesen:

a) Handversuch: 150 mg **9**, vorgewaschen mit 2 mL CH₃CN, werden in einer Reaktionsspritze [**16**] 10 s mit 1 mL 0.1 M Tetrazol in CH₃CN behandelt. Die entstehende Lösung **11** wird durch ein Septum direkt in ein Frittengefäß [**5b**] injiziert, in dem 100 mg **12** (40–50 µmol Nucleosid/g) vorgelegt waren. Nach 15 min wird filtriert und der Träger nach Vorschrift [**5b**] gewaschen, oxidiert und detrityliert. Die Trägerabspaltung und Aufarbeitung von **13** werden wie in [**5b**] beschrieben durchgeführt.

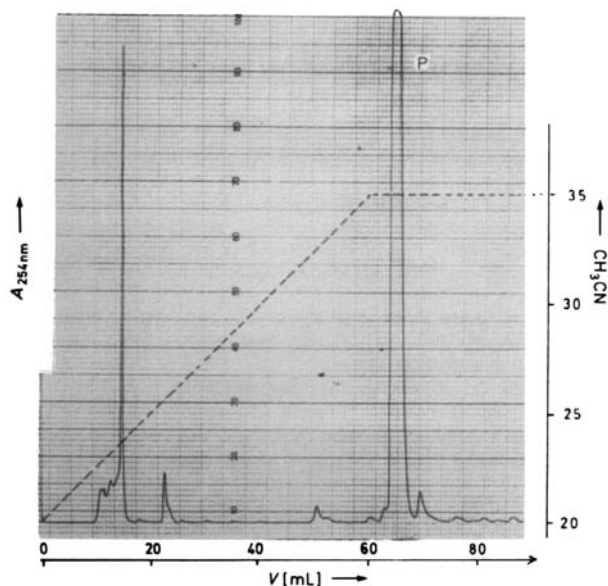


Abb. 1. HPLC-Trennung des Produkts der Festphasensynthese von DMTrdTTTA. A = Absorption; V = Elutionsvolumen; P = Hauptprodukt. Säule: µ-Bondapak C₁₈ (Waters; 7.8 × 240 mm); Laufmittel: 0.1 M Triethylammoniumacetatpuffer (pH 7.0) + 20–35% Acetonitril; Durchfluß: 2 mL/min; Detektion: UV (254 nm).

b) Mit Syntheseautomat: 1.2 g **9d**, vorgewaschen mit 15 mL CH₃CN, werden, wie unter a) beschrieben, mit Tetrazol in CH₃CN behandelt. **11** wird in die Vorlage eines Syntheseautomaten [**6**] eingefüllt. Es wurden vier Kettenverlängerungen [**5b**] von **12a** (4.5 µmol dA^{nm}) durchgeführt (Cycluszeit 23 min). Aufarbeitung der Festphase [**5b**], HPLC des Produkts an Silicagel-C₁₈ (Abb. 1) sowie Detritylierung und Entsalzung der Zielfraktion (P in Abb. 1) [**5b**] ergaben eine Ausbeute von 77% dTTTA (174 O.D.₂₅₄).

Eingegangen am 8. Oktober 1984,
in veränderter Fassung am 15. Mai 1985 [Z 1031]

- [1] R. L. Letsinger, W. B. Lunsford, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 3655.
[2] M. D. Matteucci, M. H. Caruthers, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 3185.
[3] S. L. Beaucage, M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 1859.
[4] L. A. Carpino, E. M. E. Mansour, J. Nacpzyk, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 666.
[5] a) H. G. Gassen, A. Lang (Hrsg.): *Chemical and Enzymatic Synthesis of Gene Fragments*. Verlag Chemie, Weinheim 1982; b) H. Seliger, S.

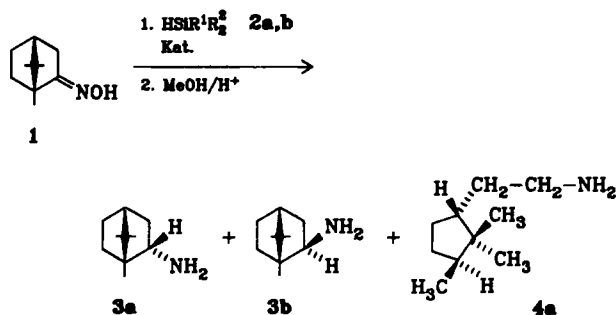
Klein, C. K. Narang, B. Seemann-Preisling, J. Eiband, N. Huel in [**5a**], S. 81ff.

- [6] Die Präparate wurden mit Syntheseautomaten der Firmen Analytechnik, Vallenstuna, und Biosearch, San Rafael, CA, USA, hergestellt. Wir danken diesen Firmen für die Durchführung von Probensynthesen bzw. für die probeweise Überlassung eines Geräts.
[7] C.-P. D. Tu, R. Wu in L. Grossmann, K. Moldave (Hrsg.): *Methods in Enzymology*. Vol. 65, Academic Press, New York 1980, S. 620ff.; R. Frank, H. Blöcker in [**5a**], S. 225ff.
[8] a) N. K. Mathur, C. K. Narang, R. E. Williams: *Polymers as Aids in Organic Chemistry*, Academic Press, New York 1980; b) Beispiele siehe: [**8a**], S. 174–197.
[9] S. P. Adams, K. S. Kavka, E. J. Wykes, S. B. Holder, G. R. Galluppi, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 661; L. J. McBride, M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 245.
[10] T. Dörper, E.-L. Winnacker, *Nucleic Acids Res.* **11** (1983) 2575.
[11] A. D. Barone, J.-Y. Tang, M. H. Caruthers, *Nucleic Acids Res.* **12** (1984) 4051.
[12] S. L. Beaucage, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 375.
[13] Siehe [**8a**], S. 166–169.
[14] B. C. Froehler, M. D. Matteucci, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 3171.
[15] T. M. Cao, S. E. Bingham, M. T. Sung, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 1019; K. Jayaraman, H. McClaugherty, *ibid.* **23** (1982) 5377.
[16] H. Seliger, C. Scalfi, F. Eisenbeiß, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 4963.

Spaltung einer C–C-Bindung bei der katalytischen Hydrosilylierung von Campheroxim**

Von Henri Brunner* und Richard Becker

Bei der Rh-katalysierten Hydrosilylierung von Ketonen und der anschließenden Hydrolyse entstehen primäre Amine, aus dem prochiralen Acetophenonoxim z. B. die Enantiomere von 1-Phenylethylamin^[1a]. Ähnlich ergeben dreizehn weitere Alkylaryl- und Alkylbenzylketoxime die entsprechenden Amine^[1b]. Um so überraschender ist, daß bei der Hydrosilylierung von (–)-(1R,4R)-Campheroxim **1** neben den erwarteten Bornylaminen **3a** und **3b** als Hauptprodukt optisch reines (+)-(1R,3S)-1-(2-Aminoethyl)-2,2,3-trimethyl-cyclopentan **4a** auftritt.



2a, R¹ = H, R² = Ph; **2b**, R¹ = Me, R² = Cl

Die Reaktion von 1 Moläquivalent **1** mit 3.3 Moläquivalenten Diphenylsilan **2a** in Toluol wird durch 1 Mol-% [RhCl(PPh₃)₃] katalysiert (Tabelle 1)^[2]. Die gaschromatographische Analyse^[3] des destillierten Produkts ergibt ein Gemisch von drei Aminen, die durch GC/MS identifiziert

[*] Prof. Dr. H. Brunner, R. Becker
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg

[**] Asymmetrische Katalysen, 26. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG unterstützt. – 25. Mitteilung: H. Brunner, A. Knott, *Z. Naturforsch.*, im Druck.