

- [16] H. A. Benesi, *J. Am. Chem. Soc.* 78 (1956) 5490–5494.
[17] Die Größe des elektrischen Feldes wurde nach dem Gesetz von *Gauß* in einer Entfernung von 6 Å von einer Mineralschicht mit einer für ein Smectit (Upton-Bentonit) passenden Ladungsdichte von $6.8 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-2}$ bestimmt. Das elektrische Feld an der Grenzfläche hat einen Grenzwert von $1.6 \times 10^8 \text{ V m}^{-1}$ bei einer Dielektrizitätskonstante von 78.5 (Wasser) und von $1.2 \times 10^{10} \text{ V m}^{-1}$ bei einer Dielektrizitätskonstante von 1. Der Energiegewinn für den polareren von zwei Übergangszuständen, die sich um 1 D in ihren Dipolmomenten unterscheiden, beträgt 5.5 kJ mol^{-1} bei einer lokalen Dielektrizitätskonstante von 5.
[18] Bertrán et al. zeigten kürzlich, daß starke elektrische Felder von ca. 10^{10} V m^{-1} eine Aktivierungsenergie-Barriere beseitigen können. Sie zeigten am Beispiel der Walden-Umkehr von $\text{F}^\ominus + \text{CH}_3\text{F}$, daß die Erhöhung des elektrischen Feldes allmählich die Barriere zerstört [19]. Nach einer heuristischen Interpretation folgen die vom Nucleophil abgegebenen Elektronen dem Feld, so daß das System vom Anfangs- zum Endzustand geprumpt wird.
[19] J. L. Andrés, A. Lledós, M. Duran, J. Bertrán, *Chem. Phys. Lett.* 153 (1988) 82–86.
[20] Source Clay Minerals Repository, Department of Geology, University of Missouri Columbia, Missouri 65201 (USA). BET-spezifische Oberfläche = $8.8 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$.
[21] Röntgendiffraktogramme des Kaolinit sind vor und nach der Reaktion identisch.

Bis(*N,N*-diisopropylamino)trimethylsiloxyphosphoran: Ein vielseitiges Phosphit-übertragendes Reagens; Anwendung zur Synthese *P*-modifizierter Nucleotide **

Von Wojciech Dąbkowski, Jan Michalski* und Wang Qing
Professor Günther Wilke zum 65. Geburtstag gewidmet

1976 entwickelten Letsinger et al.^[1] eine Methode zur Verknüpfung von Nucleosiden über Phosphitgruppen mit Phosphorochloriditen, die günstiger als ältere Methoden war. Eine weitere Verbesserung gelang Caruthers et al.^[2] durch Verwendung von Phosphoramiditen. Seitdem sind zahlreiche modifizierte Letsinger-Reagentien vorgeschlagen worden^[3]. Von diesen kommen aber lediglich solche, die einfache Alkoxygruppen am dreibindigen Phosphoratom tragen, zur Konstruktion von Intermediaten für die Synthese *P*-modifizierter Nucleotide durch Michaelis-Arbuzov-Reaktion in Frage^[4]. Phosphit-übertragende Reagentien mit Siloxygruppen waren bisher kaum bekannt^[5].

Die Verbindung Bis(*N,N*-diethylamino)trimethylsiloxyphosphoran wurde schon 1976 von Alfonsov et al. charakterisiert und zur Silylierung von Ethanol verwendet^[6].



Im Gegensatz dazu konnten wir zeigen, daß Bis(*N,N*-diisopropylamino)trimethylsiloxyphosphoran **1** und andere *N,N*-Dialkylamino-Analoga in Gegenwart von 1*H*-Tetrazol Phosphitgruppen übertragen. Wegen des leichten Zugangs, der Stabilität und des recht hohen Phosphitübertragungspotentials ist das Phosphoran **1** zur Zeit das Reagens der Wahl.

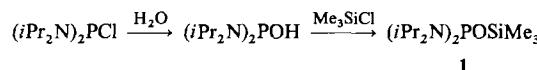
[*] Prof. Dr. J. Michalski, Dr. W. Dąbkowski, Wang Qing [+] Centre of Molecular and Macromolecular Studies

Polish Academy of Sciences
Sienkiewicza 112, PL-90-363 Łódź (Polen)
und
Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin
Abteilung Chemie
Hermann-Rein-Straße 3, D-3400 Göttingen

[+] Ständige Adresse: Chemical Research Institute, Beijing (Volksrepublik China)

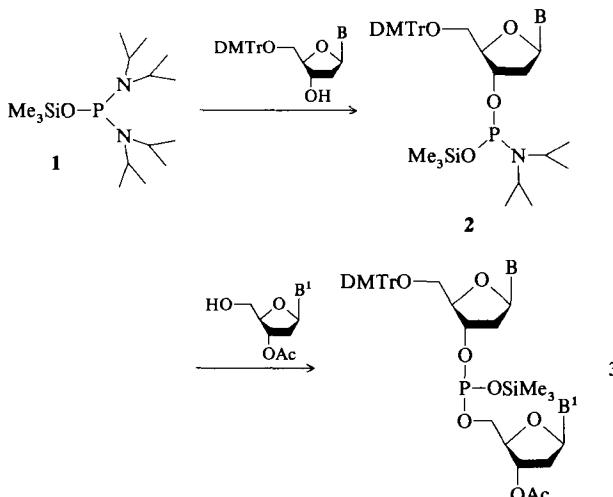
[**] Diese Arbeit wurde von der Polnischen Akademie der Wissenschaften und der Max-Planck-Gesellschaft gefördert. Wir danken Prof. Friedrich Cramer für die Unterstützung dieser Arbeit und Dr. Dieter Gauss für die Durchsicht des Manuskripts.

Das Phosphoran **1** wurde fast quantitativ aus dem leicht zugänglichen Chlorbis(*N,N*-diisopropylamino)phosphoran^[7] hergestellt (Schema 1). **1**, das unzersetzt im Vakuum destilliert werden kann, läßt sich bei Raumtemperatur lagern und ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Phosphitübertragung verwenden.



Schema 1. Eintopsynthese von **1**. $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$ (1/1) in Ether, 2 h, 20 °C; $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Et}_3\text{N}$ (1/1), 2 h, 20 °C; Ausb. 90 %. $K_p = 100\text{--}102 \text{ °C}/0.01 \text{ Torr}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS int.): $\delta = 0.3$ (s, 9H), 0.9 (d, 24H), 3.0–3.7 (m, 4H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 85proz. H_3PO_4 ext.): $\delta = 108.23$. DMTr = 4,4'-Dimethoxytrityl.

Die wichtigste Eigenschaft des Siloxyphosphans **1** ist seine Fähigkeit, unter den üblichen Bedingungen der Phosphittriestermethode selektive nucleophile Substitution am dreifach koordinierten Phosphor einzugehen, ohne daß sich die Siliciumfunktion verändert. **1** verhält sich bei der Phosphitübertragung auf Alkohole ähnlich wie die Alkoxy-Analoga. Auf diese Weise wurden mehrere 3',5'-Dinucleosidtrimethylsilylphosphite **3** in sehr guten Ausbeuten ohne Isolierung des Intermediats **2** hergestellt (Schema 2).

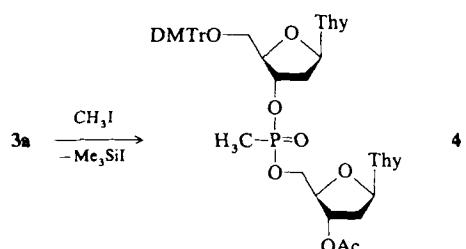


Schema 2. Eintopsynthese von **3** (via **2**). Nucleosid mit freier 3'-Hydroxygruppe/Diisopropylammoniumtetrazolid (1/1), 15 min, 20 °C, CH_3CN ; Nucleosid mit freier 5'-Hydroxygruppe/Diisopropylammoniumtetrazolid, 5 min, 20 °C, CH_3CN . Ausb. ($^{31}\text{P-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt) 95–97 %. $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 85proz. H_3PO_4 ext.): $\delta = 117.6, 116.8$ (**3a**); 117.6, 116.0 (**3b**); 118.1, 117.5 (**3c**); 118.5, 118.0 (**3d**). – Das Mononucleosid **2** läßt sich quantitativ isolieren.

Einen anderen Zugang zu Trimethylsilylphosphiten des Typs **3** ermöglicht die Silylierung^[8] von Phosphonaten mit P-H-Bindung^[9].

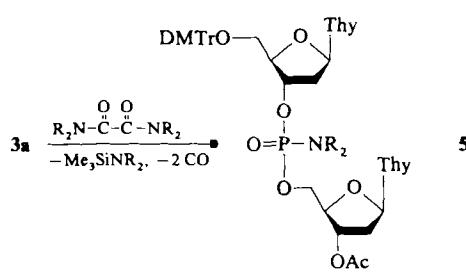
Die Ester **3** zeigen die charakteristischen chemischen Eigenschaften der Trimethylsilylphosphite^[10]. In der Nucleotidchemie sind die Ester **3** unter anderem wegen ihrer Selektivität und Effizienz bei Michaelis-Arbuzov-Reaktionen von Bedeutung. Ein Beispiel ist die Eintopsynthese der biologisch interessanten Methylphosphonate vom Typ **4**^[11] (Schema 3) und Phosphorofluoridate^[12]. Die chemischen

und enzymatischen Eigenschaften von **4** entsprechen denen anderer Dinucleosidmethylphosphonate^[4, 5].



Schema 3. Synthese von **4** (2h, 20 °C) [8 b]. ^{31}P -NMR (CDCl_3 , 85proz. H_3PO_4 ext.): $\delta = 32.7, 32.5$.

Einzigartig für Reagentien vom Typ **3** ist die Umsetzung mit Oxalyazoliden und -aniliden zu den in guten Ausbeuten erhältlichen Dinucleotidazoliden **5a,b** und -aniliden **5c** (Schema 4).

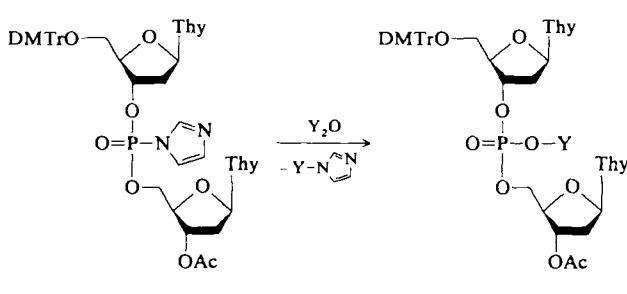


5a, $\text{R}_2\text{NH} = \text{Imidazol};$ **5b**, $\text{R}_2\text{NH} = \text{Triazol};$ **5c**, $\text{R}_2\text{NH} = \text{Anilin}$

Schema 4. Synthese von **5** aus **3a** und $(\text{R}_2\text{N}-\text{CO})_2$ (1/1); 3h, 20 °C. Ausb. (^{31}P -NMR-spektroskopisch bestimmt) 90–94 %. ^{31}P -NMR (CDCl_3 , 85proz. H_3PO_4 ext.): $\delta = -12.0, -11.5$ (**5a**); $-10.6, -10.3$ (**5b**); $+2.0, +1.6$ (**5c**).

Dieses Verfahren eröffnet erstmals einen einfachen Zugang zu den Aniliden des Typs **5c**. Nucleotidanilide sind für die stereospezifische Synthese von Nucleosidphosphorothioaten von Interesse^[13].

Als Beispiel für Reaktionen von **5** sei die Umsetzung von **5a** zu den gemischten Anhydriden **6a** und **6b** angeführt (Schema 5). Alle Verbindungen **3–6** liegen als Diastereome-



6a, $\text{Y} = \text{CH}_2\text{SO}_2;$ **6b**, $\text{Y} = \text{CF}_3\text{CO}$

Schema 5. Synthese von **6** (15 min, 20 °C, CH_3CN). Ausb. (^{31}P -NMR-spektroskopisch bestimmt) 95–97 %. ^{31}P -NMR (CDCl_3 , 85proz. H_3PO_4 ext.): $\delta = -15.6, -15.3$ (**6a**); $-9.8, -9.5$ (**6b**).

rengemisch vor. Phosphonate mit P-H-Bindung, die nützliche Intermediate in der Nucleotidchemie sind, können

leicht durch Hydrolyse von **2** und **3** im Eintopfverfahren erhalten werden.

Eingegangen am 13. Dezember 1989,
veränderte Fassung am 12. Februar 1990 [Z 3684]

- [1] R. L. Letsinger, W. B. Lunsford, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 3655–3661.
- [2] L. J. McBride, M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 245–248.
- [3] S. A. Narang, (Hrsg.): *Synthesis and Applications of DNA and RNA*, Academic Press, Orlando, FL 1987.
- [4] a) M. J. Nemer, K. K. Ogilvie, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 4149–4252;
b) S. A. Noble, E. F. Fisher, M. H. Caruthers, *Nucleic Acids Res.* **12** (1984) 3387–3404; c) W. J. Stec, G. Zon, W. Egan, R. A. Byrd, L. R. Philips, K. A. Gallo, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 3908–3913; d) A. Wilk, W. J. Stec, *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.* **18** (1987) 289–292.
- [5] a) K. Imai, T. Ito, S. Kondo, T. Takaku, *Nucleosides & Nucleotides* **4** (1985) 669–679; b) W. Dąbkowski, F. Cramer, J. Michalski, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 3559–3560.
- [6] E. S. Batyeva, V. A. Alfonsov, A. N. Pudovik, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1976**, 463–466.
- [7] a) R. B. King, P. M. Sundaram, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 1784–1789; b) S. Hamamoto, H. Takaku, *Chem. Lett.* **1986**, 1401–1404.
- [8] a) A. Kume, M. Fujii, M. Sekine, T. Hata, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 2139–2143; b) E. de Vroom, M. L. Spierenburg, C. E. Dreef, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **106** (1987) 65–66.
- [9] a) R. H. Hall, A. Todd, R. F. Webb, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3291–3296;
b) P. J. Garegg, T. Regberg, J. Stawinski, R. Strömberg, *Chem. Scr.* **25** (1985) 280–282; c) B. C. Froehler, M. D. Matteucci, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 469–472; d) J. E. Marugg, M. Tromp, E. Kuyl-Yeheskily, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *ibid.* **27** (1986) 2661–2664; e) M. Fujii, K. Ozaki, M. Sekine, T. Hata, *Tetrahedron* **43** (1987) 3395–3407, zit. Lit.
- [10] a) A. Łopusiński, J. Michalski, M. Potrzebowski, *Phosphorus Sulfur* **28** (1986) 299–305; b) W. Dąbkowski, J. Michalski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 755–756; c) W. Dąbkowski, F. Cramer, J. Michalski, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 3559–3560; d) A. Skowrońska, R. Dembiński, R. Kamiński, J. Michalski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 2197–2201.
- [11] P. S. Miller, P. O. P. Ts'o, *Annu. Rep. Med. Chem.* **23** (1988) 295–304, zit. Lit.
- [12] W. Dąbkowski, F. Cramer, J. Michalski, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 3301–3302.
- [13] Z. J. Leśniowski, W. Niewiarowski, W. S. Zieliński, W. J. Stec, *Tetrahedron* **40** (1984) 15–32.

Kinetische Isotopeneffekte zur Charakterisierung der geschwindigkeitsbestimmenden Schritte bei der Übergangsmetallvermittelten Aktivierung von CH/CC-Bindungen: Ethylen-Abspaltung aus metastabilen 4-Octin-M⁺-Komplexen in der Gasphase **

Von Christian Schulze und Helmut Schwarz *

Die Detailschritte der CH/CC-Aktivierung durch Übergangsmetallkomplexe in Lösung wurden durch Analyse kinetischer Isotopeneffekte in zahlreichen Arbeiten untersucht^[1]. Analoge Studien in der Gasphase sind dagegen eher die Ausnahme. Tatsächlich wurden hier die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte nur selten ermittelt^[2, 3]. In dieser Zuschrift zeigen wir, daß sich die durch Übergangsmetall-Ionen M^+ vermittelte Abspaltung von Ethylen aus metastabilen 4-Octin- M^+ -Komplexen ($\text{M} = \text{Cr}, \text{Mn}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}$)^[4–6] in Abhängigkeit von M^+ in drei Kategorien einteilen läßt: 1) Geschwindigkeitsbestimmender Schritt ist die Aktivierung einer CH-Bindung; 2) der Verlust von Ethylen ist geschwindigkeitsbestimmend, und 3) sowohl die

[*] Prof. Dr. H. Schwarz, Dr. C. Schulze [*]

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

[†] Gegenwärtige Anschrift: Department of Chemistry, University of Oslo
P.O. Box 1033 Blindern, N-0315 Oslo 3 (Norwegen)

[**] Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.