

Schema 2.

Über die hier beschriebenen Reaktionen von titaniertem Methoxyallen hinaus erscheint eine Vielzahl weiterer Anwendungen dieses Homoaldoläquivalents in Reaktionen mit achiralen und chiralen Aldehyden möglich. Zusätzlich könnten die hierbei zunächst erhaltenen Methoxyalkine als aktivierte Carbonsäurederivate auch direkt mit Elektrophilen^[14] zur weiteren Funktionalisierung umgesetzt werden.

Experimentelles

Herstellung der Lactone **6** am Beispiel der Verbindung **6a**: Zu einer Lösung von 980 mg (6.00 mmol) Methoxyallen 1 in 12 mL wasserfreiem Ether gibt man bei -40°C 7.5 mL (12.0 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan. Man röhrt 5 min nach und kühlt dann auf -78°C ab. Bei -78°C tropft man innerhalb 1 h 3.12 g (12.0 mmol) frisch destilliertes Chlor(triisopropoxy)titan, gelöst in 24 mL wasserfreiem Ether, zu. Man röhrt 14 h bei -78°C nach und gibt dann 1.67 g (6.00 mmol) des Aldehyds **3a**, gelöst in 12 mL wasserfreiem Ether, zu. Man läßt die Reaktionsmischung innerhalb 1 h von -78°C auf -40°C erwärmen und gibt dann 40 mL einer 1:1-Mischung aus THF und 2 N HCl zu. Nach der Hydrolyse erhitzt man die Mischung 3 h unter Rückfluß, läßt sie dann auf Raumtemperatur abkühlen und neutralisiert mit gesättigter NaHCO₃-Lösung. Nachdem die Reaktionsmischung mit NaCl gesättigt wurde, wird fünfmal mit 25 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (30 cm-Säule, Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält 1.08 g (53%) eines Gemisches der Lactone *anti*-**6a** und *syn*-**6a** im Verhältnis von 94:6 als blaßgelbes Öl. Durch Kristallisieren aus Methanol erhält man 825 mg (44%) diastereomerenreines *anti*-**6a** als farblosen Feststoff; Schmp. 83–84°C; $[\alpha]_D^{20} = +29.0$ (*c* = 1.0 in CHCl₃).

Eingegangen am 8. April 1993 [Z 5987]

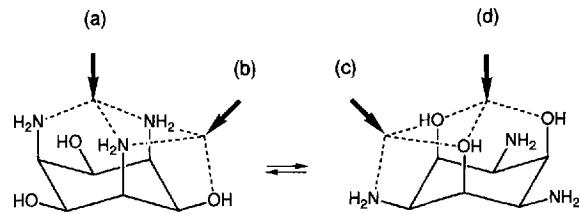
- [1] Übersicht: R. Zimmer, *Synthesis* **1993**, 165–178.
- [2] Erste Beispiele: S. Hoff, L. Brandsma, J. F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, 87, 1179–1184; siehe auch Lit. [1].
- [3] S. Hormuth, H.-U. Reißig, *Synlett* **1991**, 179–180.
- [4] R. Gelin, S. Gelin, M. Albrand, *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1971**, 4546–4550; G. Hahn, G. Zweifel, *Synthesis* **1983**, 883–885; R. Matsuoka, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1299–1302; R. W. Hoffmann, J. Lanz, R. Metternich, G. Tarara, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1196–1197; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1145–1146; R. W. Hoffmann, J. W. Lanz, R. Metternich, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 161–166; M. R. Burns, J. K. Coward, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 528–532.
- [5] Erste γ -selektive Umsetzungen von Allyltrialkoxytititanverbindungen mit Aldehyden: L. Widler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1085–1089; 1-Methoxyallenylmagnesiumbromid reagiert mit Carbonylverbindungen zu Gemischen von α - und γ -Produkten: L. Brandsma, unpublizierte Ergebnisse; L. Brandsma, H. Verkruissse, *Preparative Polar Organometallic Chemistry*, Vol. 1, Springer, Berlin, 1987, S. 97.

- [6] Von mehreren Arbeitsgruppen sind bereits Umsetzungen von Titan-Homoaldolreagentien mit verschiedenartigen, geschützten α -Aminoaldehyden mit dem Ziel der Synthese von Homostanderivaten beschrieben worden: S. Kano, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 233–236; A. E. DeCamp, A. T. Kawaguchi, R. P. Volante, I. Shinkai, *ibid.* **1991**, 32, 1867–1870; J. D. Armstrong III, F. W. Hartner, Jr., A. E. DeCamp, R. P. Volante, I. Shinkai, *ibid.* **1992**, 33, 6599–6602; F. Rechders, D. Hoppe, *Synthesis* **1992**, 859–870.
- [7] B. Weidmann, *Chimia* **1991**, 45, 367–376; R. Henning, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, 38, 460–464; W. Greenlee, *J. Med. Res.* **1990**, 10, 173–236.
- [8] R. Huff, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2306–2314.
- [9] Hergestellt nach D. Seebach in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 3 (Hrsg.: R. Scheffold), Salle Sauerländer, Frankfurt am Main, 1983, S. 223.
- [10] Die Annahme der Struktur von **2** als Allenyltitanderrivat und nicht, wie es auch denkbar wäre, als Propargyltitanderrivat stützt sich auf ^{13}C -NMR-Untersuchungen von Lösungen von **2** in $[\text{D}_6]\text{THF}$. Das Signal des C2-Atoms erscheint bei der für Allenkohlenstoffatome typischen chemischen Verschiebung von $\delta = 195.7$, ähnlich wie im Methoxyallen selbst ($\delta = 202.0$) und im lithiierten Methoxyallen ($\delta = 196.3$).
- [11] M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1186–1187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1141–1143.
- [12] Die Umsetzung von **2** mit Benzaldehyd liefert ein Gemisch aus annähernd gleichen Teilen α - und γ -Additionsprodukt.
- [13] S. Hormuth, H.-U. Reißig, S. Foro, H. J. Lindner, *Z. Kristallogr.* **1993**, im Druck.
- [14] H. C. Volger, J. F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1958**, 77, 1170–1188.
- [15] M. Meints, C. Wolff, W. Tochtermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 527–530, zit. Lit.
- [16] A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171–4174.
- [17] A. K. Ghosh, S. P. McKee, W. J. Thompson, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6500–6503.

Durch Hydrolyse zu einem Komplex mit einer zentralen, oktaedrischen $(\mu_6\text{-O})\text{In}_6$ -Einheit**

Von Kaspar Hegetschweiler*, Michele Ghisletta,
Thomas F. Fässler und Reinhard Nesper

In den letzten zwei Jahren haben wir in einer Reihe von Studien zeigen können, daß der Ligand 1,3,5-Triamino-1,3,5-tridesoxy-*cis*-inosit (taci) ein außerordentlich vielseitiger Metallkomplexbildner ist^[1–4]. In wäßriger Lösung werden ein- bis vierfach geladene Kationen aus den Gruppen 1–15 glatt komplexiert. Zwei unterschiedliche Sesselkonformationen (Schema 1) ermöglichen die Bindung eines Metall-Ions an drei Stickstoffatome (a), zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoffatom (b), zwei Sauerstoffatome und ein Stickstoffatom (c) sowie an drei Sauerstoffatome (d). In den $[\text{M}(\text{taci})_2]^{3+}$ -Komplexen mit $\text{M} = \text{Al}, \text{Ga}, \text{Tl}$ erfolgt die Koordination über die triaxialen Formen (a) und (d). Dabei



Schema 1. Koordinationsmöglichkeiten des Liganden taci.

[*] Dr. K. Hegetschweiler, Dipl.-Chem. M. Ghisletta, Dr. T. F. Fässler, Prof. R. Nesper
Laboratorium für Anorganische Chemie
ETH Zentrum, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. +1/252-8935

[**] 1,3,5-Triamino-1,3,5-tridesoxy-*cis*-inosit, ein neuer, bemerkenswert vielseitiger Ligand. 6. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der ETH Zürich gefördert. – 5. Mitteilung: K. Hegetschweiler, R. D. Hancock, M. Ghisletta, T. Kradolfer, V. Gramlich, H. W. Schmalle, *Inorg. Chem.*, im Druck.

wird das oxophile Al^{3+} ausschließlich über Sauerstoff koordiniert, während Tl^{3+} eine N_6 -Koordinationssphäre aufweist. Ga^{3+} steht zwischen Al^{3+} und Tl^{3+} und wird folgerichtig beim einen Liganden an die drei Stickstoffatome, beim andern an die drei Sauerstoffatome gebunden^[3]. Pb^{2+} und Bi^{3+} hingegen bevorzugen die asymmetrische Koordination (c)^[4].

Die ermittelten Stabilitätskonstanten zeigen, daß die Al-, Ga- und Tl-Komplexe in wäßriger Lösung bezüglich der Bildung fester Hydroxide oder Oxide nicht stabil sind^[3]. Die Hydrolyseneigung konnte in der Tat mit spektroskopischen und potentiometrischen Methoden nachgewiesen werden. Danach nimmt die Hydrolysegeschwindigkeit in der Reihe $\text{Al}^{\text{III}} < \text{Ga}^{\text{III}} < \text{Tl}^{\text{III}}$ drastisch zu. Ausgehend vom entsprechenden In^{III} -Komplex gelang es nun, ein Hydrolyseprodukt der Zusammensetzung $[\text{OIn}_6(\text{taci} - 3\text{H})_4] (\text{NO}_3)_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ aus wäßriger Lösung zu isolieren und spektroskopisch^[5, 6] sowie durch Röntgenstrukturanalyse^[7] zu charakterisieren.

In den Kristallen liegen isolierte $[\text{OIn}_6(\text{taci} - 3\text{H})_4]^{4+}$ -Ionen vor, deren Struktur in Abbildung 1 dargestellt ist. Im Zentrum eines Komplex-Ions befindet sich ein einzelnes Oxid-Ion, welches oktaedrisch von sechs In^{III} -Ionen umgeben ist^[8]. Die OIn_6 -Einheit wird ihrerseits von vier dreifach

O- und In-N-Bindungslängen stimmen jedoch gut mit den Werten überein, die bei anderen Komplexen mit siebenfach koordiniertem In^{III} gefunden wurden^[9]. Die zwölf koordinierenden Alkoxogruppen bilden zusammen mit den sechs In^{III} -Ionen und dem zentralen Oxid-Ion einen In_6O_{13} -Kern mit angenehmer O_h -Symmetrie.

Die kristallographische Symmetrie des gesamten Komplexes ist C_2 . NMR-spektroskopische Untersuchungen lassen jedoch keinen Zweifel daran, daß er in Lösung in der Tetraedersymmetrie T_d vorliegt: Jeweils nur zwei Signale im ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektrum zeigen die Symmetriäquivalenz der vier Liganden einerseits sowie der drei O- und der drei N-substituierten CH-Gruppen innerhalb eines Liganden andererseits^[5]. Vier dreizählige Drehachsen laufen somit durch das zentrale Sauerstoffatom und die Flächenmittelpunkte der Cyclohexanringe, während die drei vierzähligen Drehspiegelachsen den Raumdiagonalen im OIn_6 -Oktaeder entsprechen. Es ist bemerkenswert, daß $[\text{OIn}_6(\text{taci})_4 - x\text{H}]$ -Einheiten auch im Massenspektrometer erhalten bleiben. Man findet Signale einfach positiv geladener Ionen, die aus dem vierfach geladenen Komplex-Ion durch fortgesetzte Deprotonierung und durch Anlagerung von NO_3^- entstanden sind^[6].

Die Umsetzung von taci mit Tl^{III} im Verhältnis 2:1 in Methanol ergab das einkernige Komplex-Ion $[\text{Tl}(\text{taci})_2]^{3+}$ ^[3]. Die analoge Reaktion mit In^{III} führt zu einem Rohprodukt, welches gemäß Massen- und NMR-Spektrum als Hauptbestandteil das ebenfalls einkernige Ion $[\text{In}(\text{taci})_2]^{3+}$ enthält. $[\text{OIn}_6(\text{taci} - 3\text{H})_4]^{4+}$ bildet sich als Folgeprodukt in wäßriger Lösung und stellt somit einen ersten Haltepunkt der hydrolytischen Vernetzung des einkernigen Vorläuferkomplexes dar. Im thermodynamisch stabilen In_2O_3 , dem Endprodukt dieser Vernetzung, sind die Sauerstoffatome jedoch vierfach und nicht mehr sechsfach koordiniert^[10].

Mehrkerne Metallkomplexe mit einer zentralen OM_6 -Einheit sind wohlbekannt^[11–13]. Bei den Isopolyanionen von V^{V} , Nb^{V} , Ta^{V} , Mo^{VI} und W^{VI} entsteht diese Einheit durch die Verknüpfung von MO_6 -Oktaedern über gemeinsame Kanten unter Bildung eines M_6O_{13} -Kerns^[12]. Verwandte Strukturen hat man neuerdings auch bei Komplexen von V^{IV} , $\text{Mn}^{\text{II}}/\text{Mn}^{\text{III}}$ und Fe^{III} gefunden, bei denen jedoch die peripheren Oxoliganden durch Alkoxogruppen ersetzt sind^[13]. Komplexe mit einem M_6O_{13} -Kern waren bis jetzt nur bei Übergangsmetallen bekannt. $[\text{OIn}_6(\text{taci} - 3\text{H})_4]^{4+}$ ist der erste derartige Hauptgruppenelementkomplex. Er unterscheidet sich zudem von den bisher bekannten Komplexen durch die Ausbildung der Koordinationszahl 7 am Metall.

Die Bildung von Komplexen mit einem M_6O_{13} -Kern kann offensichtlich als spontane Selbstassoziation eines einkernigen Vorläuferkomplexes aufgefaßt werden. Es ist bemerkenswert, daß in $[\text{OIn}_6(\text{taci} - 3\text{H})_4]^{4+}$, $[\text{OFe}_6(\text{OCH}_3)_{18}]^{2-}$ und $[\text{Mo}_6\text{O}_{19}]^{2-}$, d. h. bei Metall-Ionen mit ganz unterschiedlichem chemischem Verhalten, dasselbe Strukturelement gebildet wird. Wir vermuten deshalb, daß die M_6O_{13} -Einheit wegen ihrer besonders günstigen Geometrie ein weit verbreitetes Strukturelement in den mehrkernigen Hydrolyseprodukten von Metallkomplexen ist, die noch eine relativ geringe Zahl an Metallzentren enthalten.

Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 0.51 g (2.88 mmol) taci in 20 mL Methanol wird unter Rühren eine Lösung von 0.42 g (1.4 mmol) Indium-(III)-nitrat in 20 mL Methanol getropft. Dabei bildet sich unverzüglich ein weißer Festkörper. Die Suspension wird 1 h bei Raumtemperatur weiter gerührt und anschließend filtriert. Man löst den Rückstand in 10 mL Wasser, filtriert durch Celite und überschichtet das farblose Filtrat mit Ethanol. Nach einigen Tagen entstehen farblose Kristalle, die für Einkristall-Röntgenstrukturanalysen verwendet werden können.

Eingegangen am 21. Mai 1993 [Z 6097]

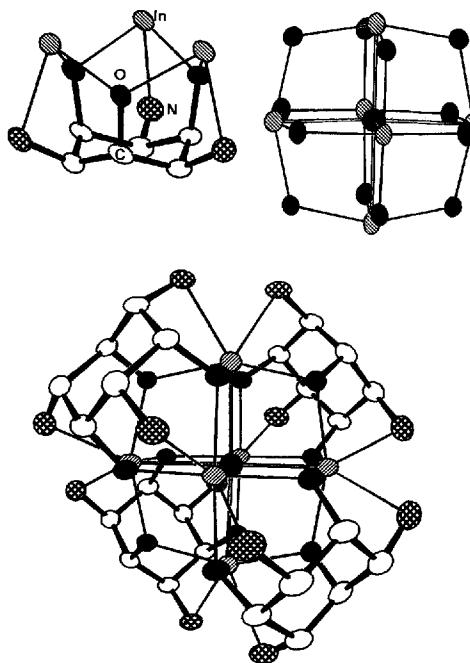


Abb. 1. Struktur von $[\text{OIn}_6(\text{taci} - 3\text{H})_4]^{4+}$. $[\text{In}_3(\text{taci} - 3\text{H})]$ -Fragment (oben links), In_6O_{13} -Kern (oben rechts) und perspektivische Gesamtansicht (unten). Die Schwingungsellipsoide entsprechen 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Bindungslängen [pm]: $\text{In}-\text{O}_{\text{oxo}}$ 241.7(5)–264.3(6), $\text{In}-\text{O}_{\text{taci}}$ 213.0(5)–220.8(5), $\text{In}-\text{N}$ 232.3(6)–236.0(5), $\text{C}-\text{O}$ 141.7(6)–143.7(7), $\text{C}-\text{N}$ 145.5(8)–147.5(6), $\text{C}-\text{C}$ 151.2(6)–154.3(8). Ausgewählte Winkel [$^\circ$]: $\text{O}-\text{In}-\text{O}$ (intraligand) 85.1(2)–87.0(1), $\text{O}-\text{In}-\text{O}$ (interligand, cis) 89.2(1)–90.7(2), $\text{O}-\text{In}-\text{O}$ (interligand, trans) 154.5(2)–161.5(5), $\text{O}-\text{In}-\text{O}_{\text{oxo}}$ 76.7(2)–81.0(1), $\text{O}-\text{In}-\text{N}$ (intraligand) 71.5(2)–75.4(2), $\text{O}-\text{In}-\text{N}$ (interligand) 122.3(2)–129.0(1), $\text{N}-\text{In}-\text{O}_{\text{oxo}}$ 141.4(2)–144.1(1), $\text{N}-\text{In}-\text{N}$ 73.0(2)–76.4(3), $\text{In}-\text{O}_{\text{oxo}}-\text{In}$ (cis) 88.6(1)–90.4(1), $\text{In}-\text{O}_{\text{oxo}}-\text{In}$ (trans) 177.2(2)–180.0, $\text{C}-\text{O}-\text{In}$ 113.4(3)–115.6(4), $\text{C}-\text{N}-\text{In}$ 97.3(3)–98.8(4).

deprotonierten taci-Molekülen umschlossen, wobei jeweils alle sechs Donoratome an In^{III} -Ionen gebunden sind. Die Hydroxygruppen koordinieren unter Deprotonierung. Im Gegensatz zu den Aminogruppen, die endständig koordinieren, verbrücken sie jeweils zwei In^{III} -Ionen. Jedes Ligandenmolekül bindet drei In^{III} -Ionen, und jedes In^{III} -Ion wird gleichzeitig von zwei Ligandenmolekülen koordiniert, wobei alle sechs In^{III} -Ionen die Koordinationszahl 7 haben. Die InO_{oxo} -Bindungen sind außergewöhnlich lang, die übrigen In-

- [1] H. W. Schmalle, K. Hegetschweiler, M. Ghisletta, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1991**, *47*, 2047–2052.
[2] K. Hegetschweiler, V. Gramlich, M. Ghisletta, H. Samaras, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2341–2346.
[3] K. Hegetschweiler, M. Ghisletta, T. F. Fässler, R. Nesper, H. W. Schmalle, G. Rihs, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2032–2041.
[4] K. Hegetschweiler, M. Ghisletta, V. Gramlich, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2699–2704.
[5] $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O): $\delta = 4.00$ (t , $J = 3.2 \text{ Hz}$, 12 H), 3.17 (t , $J = 3.2 \text{ Hz}$, 12 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.4 MHz, D_2O , TSP): $\delta = 74.3$, 53.0.
[6] FAB $^+$ -Massenspektren wurden mit einem doppelfokussierenden VG-ZAB-VSEQ-Massenspektrometer aufgenommen. Die wäßrige Probelösung wurde dazu in eine Glycerinmatrix eingetragen. Zuordnungen im Bereich $1000 \leq m/z \leq 1500$: 1398.6 (100%) $[\text{IOIn}_6(\text{taci})_4 - 15\text{H}]^+$, 1461.6 (36%) $[\text{IOIn}_6(\text{taci})_4](\text{NO}_3^- - 14\text{H}]^+$, 1524.8 (12) $[\text{IOIn}_6(\text{taci})_4](\text{NO}_3^- - 13\text{H}]^+$.
[7] Die Zusammensetzung $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{In}_6\text{N}_6\text{O}_{25} \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ wurde durch C,H,N-Analyse bestätigt. Die Verbindung kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $C2/c$ (Nr. 15) mit $a = 2130(3)$, $b = 1251(2)$, $c = 2295(3)$ pm, $\beta = 125.28(9)^\circ$, $Z = 4$, $V = 4992(12) \times 10^6 \text{ pm}^3$, $\text{Mo}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung, Graphitmonochromator, Vierkreisdiffraktometer STOE STADI4, Reflexe: 6474 beobachtet, 6322 unabhängig, davon 5341 mit $I > 2.5\sigma(I)$ zur Verfeinerung von 358 Parametern verwendet; Strukturlösung mit Direkten Methoden, keine Absorptionskorrektur, $R = 0.0328$, $R_w = 0.0409$, Restelektronendichte +0.99/-1.2 e $_{\text{v}}/\text{\AA}^3$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
[8] Wir schließen OH^- statt O^{2-} im Zentrum aus folgenden Gründen aus:
1) die daraus resultierende Abweichung von der Ladungsbilanz $\text{O}^{2-} + 6\text{In}^{3+} + 4(\text{taci} - 3\text{H})^{3-} + 4\text{NO}_3^-$ müßte durch eine niedrigere Oxidationsstufe eines In-Atoms, eine zusätzliche Deprotonierung eines Liganden oder die Besetzung einer nicht koordinierenden H_2O -Position durch OH^- kompensiert werden. Der NMR-spektroskopische Nachweis von vier symmetriekivalenten Liganden, die In-O- und In-N-Abstände und die Tatsache, daß die wäßrige Komplexlösung kaum alkalisch reagiert, sprechen gegen solche Kompensationen. 2) Ein fehlgeordnetes Hydroxid-Ion im Zentrum des angenähert oktaedrischen Komplexes sollte sich durch einen größeren Temperaturfaktor bemerkbar machen. Auch dies ist nicht der Fall.
[9] A. Riesen, T. A. Kaden, W. Ritter, H. R. Macke, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 460–462.
[10] M. Marezio, *Acta Crystallogr.* **1966**, *20*, 723–728.
[11] a) P. Miele, J. D. Foulon, N. Hovnanian, L. Cot, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 29–31; b) K. G. Caulton, M. H. Chisholm, S. R. Drake, J. C. Huffman, *ibid.* **1990**, 1498–1499; c) R. Schmid, A. Mosset, J. Galy, *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *179*, 167–170.
[12] Q. Chen, J. Zubietta, *Coord. Chem. Rev.* **1992**, *114*, 107–167.
[13] a) M. I. Khan, Q. Chen, D. P. Goshorn, J. Zubietta, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 672–680; b) M. Cavaluzzo, Q. Chen, J. Zubietta, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 131–133; c) K. Hegetschweiler, H. Schmalle, H. M. Streit, W. Schneider, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 3625–3627; d) K. Hegetschweiler, H. W. Schmalle, H. M. Streit, V. Gramlich, H.-U. Hund, I. Erni, *ibid.* **1992**, *31*, 1299–1302.

Synthese und Paarungseigenschaften von Decanucleotiden aus (3'S,5'R)-2'-Desoxy-3',5'-ethano- β -D-ribofuranosyladenin und -thymin**

Von Markus Tarköy und Christian Leumann*

Die sequenzspezifische Komplexierung von RNA-Einzelsträngen und DNA-Duplexen durch Oligonukleotide bietet sich als Methode zur selektiven Inhibition der Proteinbiosynthese an^[1]. Die Spezifität im Erkennungsprozeß ist dabei mit den Basenpaarungsregeln von Watson und Crick^[2] und den entsprechenden Regeln zur Triplexbildung^[3] erklärbar und durch die Basensequenz und die Länge des Oligonukleo-

[*] Dr. C. Leumann^{†,‡}, M. Tarköy

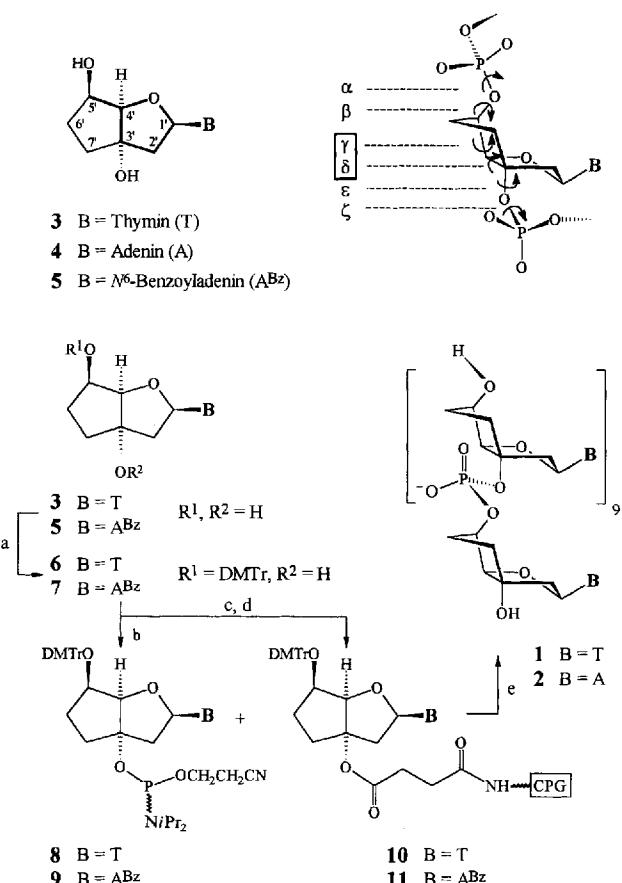
Laboratorium für Organische Chemie der ETH
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

[+] Neue Adresse: Institut für Organische Chemie der Universität
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern (Schweiz)

[**] Nucleinsäure-Analoga mit konformativ eingeschränktem Zuckerphosphatrückgrat („Bicyclo-DNA“), 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der ETH Zürich sowie vom Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie gefördert. – 1. Mitteilung: [5].

tids gegeben. Vor dem Hintergrund einer therapeutischen Anwendung sind in neuerer Zeit eine ganze Anzahl von Oligonukleotid-Analoga hergestellt worden mit dem Ziel, die Stabilität von Komplexen mit komplementärer DNA und RNA, die Resistenz gegenüber Nukleaseen und die Durchdringungseigenschaften bezüglich biologischer Membranen zu verbessern^[4].

Kürzlich haben wir einen neuen Nucleosidtyp vorgestellt („Bicyclodesoxynucleoside“), der sich von den natürlichen Desoxyribonucleosiden durch eine zusätzliche C₂-Brücke zwischen den Zentren C_{3'} und C_{5'} unterscheidet (Schema 1)^[5]. Diese Bicyclonucleoside sind im Furanozgerüst



Schema 1. Synthese der Deca((3'S,5'R)-2'-desoxy-3',5'-ethano- β -D-ribonucleotide **1** und **2** der Nucleobasen Thymin bzw. Adenin. a) $\text{DMTr}^+\text{CF}_3\text{SO}_3^-$, Pyridin, 3 h, Raumtemperatur (RT), 88% **6** (85% **7**); b) $(\text{NCCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2(\text{iPr}_2\text{N})\text{PCl}$, iPr_2EtN , THF, RT, 1 h, 63% **8** (76% **9**); c) Bernsteinsäureanhydrid, Pyridin, 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP), RT, 70 h, dann p -Nitrophenol, THF, N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid, RT, 2 h, 73%, B = T, (63%, B = ABz); d) LCAA-CPG (Sigma), Dioxan, Dimethylformamid (DMF), Et₃N, RT, 2 d, dann Ac₂O, Pyridin, DMAP, RT, 30 min; e) siehe [9].

konformativ weniger flexibel als natürliche Nucleoside. Von ihnen aufgebauten Oligonukleotiden ist daher ein höherer Grad an Präorganisation eines Einzelstrangs für die Duplexierung zu erwarten, was zu einem entropischen Vorteil für den Paarungsprozeß und zu thermodynamisch stabileren Komplexen führen kann. Außerdem ist von Oligo(bicyclonucleotiden) mit sekundären und tertiären Phosphodiesterfunktionen eine höhere Resistenz gegenüber Phosphodiesterasen zu erwarten. Wir berichten nun über die Synthese der beiden Bicyclo-DNA-Decamere **1** und **2** sowie deren Paarungsverhalten mit komplementärer DNA und RNA.

Für die automatisierte Oligonukleotidsynthese nach der Phosphoramiditmethode^[6] wurden die bicyclischen Nucleosidderivate **3** und **5** zuerst mit 4,4'-Dimethoxytriphenylme-