

Verfeinerung diente die Struktur einer bei 220 °C hydratisierten Na-Y-Probe.<sup>[11]</sup> Dieser Datensatz beschrieb die Kation-Wasser-Struktur der für die NO<sub>x</sub>-Adsorption verwendeten Probe korrekt. Nach der Adsorption von NO<sub>x</sub> wurden nur geringe Änderungen im Beugungsmuster verzeichnet. Durch Analyse der beobachteten und der Restelektronendichte konnte die Lage der adsorbierten NO<sub>x</sub>-Spezies bestimmt werden, die als das unsymmetrische N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Konformer identifiziert wurde (Abbildung 2). Zunächst wurden die Moleküle mit starrer Geometrie in die Rietveld-Verfeinerung einbezogen. Gegen Ende der Verfeinerung wurden die Restriktionen der Molekülgometrie aufgehoben. Lediglich die Besetzungszahlen innerhalb des Moleküls wurden entsprechend der Molekülfomel festgehalten. Die Temperaturfaktoren des N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Moleküls wurden nicht verfeinert. Das verfeinerte Pulverbeugungsdiagramm sowie die verfeinerten Strukturdaten sind in den Hintergrundinformationen zu finden.

Eingegangen am 7. März 2000 [Z14817]

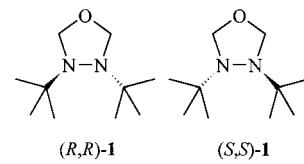
- [1] R. A. Searles, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1998**, *116*, 23–33.
- [2] P. L. Herzog, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1998**, *116*, 35–48.
- [3] K. Kato, T. Inoue, H. Nohira, K. Nakanishi, S. Iguchi, T. Kihara, H. Muraki (Toyota), EU-B 0573672 A1, **1993**.
- [4] B. Krutzsch, G. Wenninger, M. Weibel, P. Stappf, A. Funk, D. E. Webster, E. Chaize, B. Kasemo, J. Martens, A. Kiennemann, *SAE Prepr.* **1998**, 982592, 1–9.
- [5] W. E. Addison, R. M. Barrer, *J. Chem. Soc.* **1955**, 757–769.
- [6] B. J. Adelman, G. D. Lei, W. M. H. Sachtler, *Catal. Lett.* **1994**, *28*, 119–130.
- [7] E. Ito, Y. J. Mergler, B. E. Nieuwenhuys, H. van Bekkum, C. M. van den Bleek, *Microporous Mater.* **1995**, *4*, 455–465.
- [8] P. H. Kasai, R. J. Bishop, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5560–5566.
- [9] K. Hadjiivanov, J. Saussey, J. L. Freysz, J. C. Lavalle, *Catal. Lett.* **1998**, *52*, 103–108.
- [10] O. Monticelli, R. Loenders, P. A. Jacobs, J. A. Martens, *Appl. Catal. B* **1999**, *21*, 215–220.
- [11] C. E. A. Kirschhock, B. Hunger, J. A. Martens, P. A. Jacobs, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 439–448.
- [12] C. H. Bibart, G. E. Ewing, *J. Chem. Phys.* **1974**, *61*, 1293–1299.
- [13] J. Szanyi, M. T. Paffett, *J. Catal.* **1996**, *164*, 232–245.
- [14] K. Hadjiivanov, L. Dimitrov, *Microporous Mesoporous Mater.* **1999**, *27*, 49–56.
- [15] B. Markwalder, P. Gozel, H. van den Bergh, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 5260–5265.
- [16] I. W. M. Smith, G. Yarwood, *Chem. Phys. Lett.* **1986**, *130*, 24–28.
- [17] F. Delprato, L. Delmotte, J.-L. Guth, L. Huve, *Zeolites* **1990**, *10*, 546–552.

## Außerordentliche sterische Hinderung der Stickstoffinversion in 1,3,4-Oxadiazolidinen\*\*

Remir G. Kostyanovsky,\* Gulnara K. Kadorkina, Vasilii R. Kostyanovsky, Volker Schurig\* und Oliver Trapp

Bei tertiären Aminen<sup>[1]</sup> und Aziridinen<sup>[2]</sup> nimmt die Barriere der Stickstoffinversion mit der Größenzunahme der Stickstoffsubstituenten ab, da der pyramidale Grundzustand durch sterische Wechselwirkung der Substituenten destabilisiert wird. Aus diesem Grund zeichnen sich Triisopropylamin<sup>[3a,b]</sup> und Diisopropyl-3-pentylamin<sup>[3c]</sup> durch eine nahezu planare Konfiguration am Stickstoffatom aus, die dem Übergangszustand einer Inversion entspricht. Dagegen nimmt die Barriere für eine doppelte Stickstoffinversion in cyclischen Hydrazinderivaten infolge sterischer Hinderung des Übergangszustandes<sup>[4]</sup> mit der Größenzunahme der Stickstoffsubstituenten zu.<sup>[5]</sup> Wenn in sterisch gehinderten Systemen die Inversion über einen biplanaren Übergangszustand erfolgt (z.B. bei der doppelten Stickstoffinversion in Diaziridinen), sollte dieser durch elektronische Wechselwirkung zwischen den einsamen Elektronenpaaren der benachbarten Stickstoffatome zusätzlich destabilisiert werden.

Tatsächlich wurden, wie kürzlich berichtet wurde, hohe Stickstoffinversionsbarrieren für Verbindungen mit sperrigen Stickstoffsubstituenten gefunden, z.B. wurde für 1,2-Di-*tert*-butyldiazetidin eine Barriere von  $\Delta G^\ddagger = 91.3 \text{ kJ mol}^{-1}$  bei 155 °C bestimmt.<sup>[5]</sup> Für 3,4-Di-*tert*-butyl-1,3,4-oxadiazolidin **1**<sup>[5b,c, 7]</sup> konnte durch NMR-Untersuchungen nur ein Minimalwert von  $\Delta G^\ddagger > 99.6 \text{ kJ mol}^{-1}$  bei 130 °C abgeleitet werden.<sup>[8]</sup> Die tatsächliche Stickstoffinversionsbarriere von 1,3,4-Oxadiazolidinderivaten konnte nun durch indirekten Nachweis (über die Einführung chiraler Substituenten an den Stickstoffatomen und der Diastereomerisierung mittels NMR) und durch



[\*] Prof. R. G. Kostyanovsky, Dr. G. K. Kadorkina, V. R. Kostyanovsky  
N.N.-Semenov-Institut für Chemische Physik  
Russische Akademie der Wissenschaften  
117977 Moskau (Russische Föderation)  
Fax: (+7) 095-938-2156/939-7417  
E-mail: kost@center.chph.ras.ru

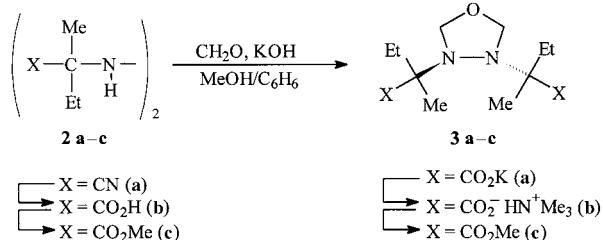
Prof. Dr. V. Schurig, Dipl.-Chem. O. Trapp  
Universität Tübingen  
Institut für Organische Chemie  
72076 Tübingen (Deutschland)  
Fax: (+49) 7071-29-5538  
E-mail: volker.schurig@uni-tuebingen.de

[\*\*] Asymmetrischer Stickstoff, 83. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Russischen Stiftung für Grundlagenforschung (RFBR) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. O.T. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktorandenstipendium. 82. Mitteilung: D. A. Lenev, K. A. Lyssenko, R. G. Kostyanovsky, *Izv. Akad. Nauk Ser. Khim.* **2000**, N7, 1244 [*Russ. Chem. Bull.* **2000**, 49, im Druck].

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

direkten Nachweis (Enantiomerisierung mittels Stopped-Flow-Gaschromatographie) bestimmt werden.

3,4-Bis(1'-methoxycarbonyl-1'-methylpropyl)-1,3,4-oxadiazolidin **3c** wurde gemäß Schema 1 synthetisiert. **3c** verfügt über vier Stereozentren (zwei an Kohlenstoff- und zwei an Stickstoffatomen), jedoch werden nur 6 Stereoisomere anstelle von 16 beobachtet, bedingt durch die konstitutionell äquivalenten chiralen Substituenten an den Stickstoffatomen und dem Fehlen von *cis*-Isomeren (Abbildung 1).



Schema 1. Synthese von **3c**.

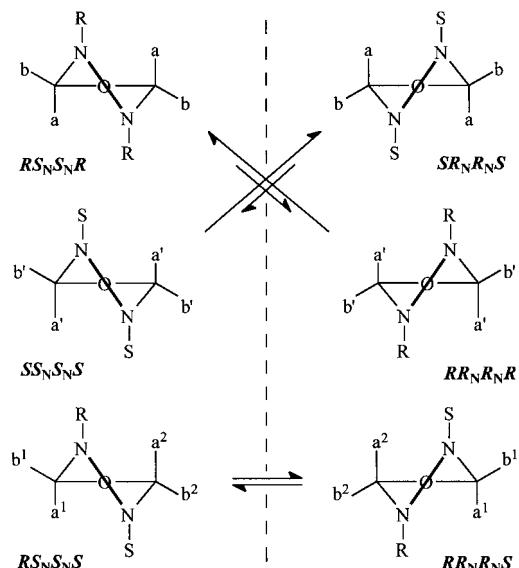


Abbildung 1. Die Stereoisomere von **3c**. Substituenten: R: (*R*)-C(Et)(Me)COOMe; S: (*S*)-C(Et)(Me)COOMe.

Es existieren zwei Enantiomerenpaare für die Haupt- und Nebendiastereomere (**RR<sub>N</sub>R<sub>N</sub>R**)-**3c**/**(SS<sub>N</sub>S<sub>N</sub>S)**-**3c** und (**RS<sub>N</sub>S<sub>N</sub>R**)-**3c**/**(SR<sub>N</sub>R<sub>N</sub>S**)-**3c**, die bis zum thermodynamischen Gleichgewicht durch Stickstoffinversion ineinander umgewandelt werden, und ein Enantiomerenpaar für das dritte Diastereomer (**RS<sub>N</sub>S<sub>N</sub>S**)-**3c**/**(SR<sub>N</sub>R<sub>N</sub>R**)-**3c**, das eine Quasi-meso-Form<sup>[9]</sup> (in Bezug auf die konfigurativ entgegengesetzten Stickstoffsubstituenten) darstellt und eine entartete Inversion eingeht. Daher werden im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nur drei Signalgruppen für die drei Diastereomere in der Reaktionsmischung beobachtet (Abbildung 2); im Falle der Ringprotonen und -kohlenstoffkerne tritt keine Signalüberlappung ein.

Im Quasi-meso-Diastereomer sind alle vier Protonen nichtäquivalent, und es werden zwei AB-Systeme mit unterschied-

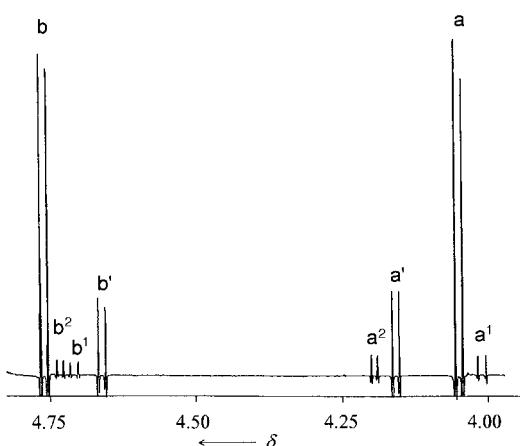


Abbildung 2. 400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **3c** in  $\text{CD}_3\text{OD}$ : Bereich der NCH<sub>2</sub>O-Protonen der Haupt-, Neben- und Quasi-meso-Diastereomere von **3c** (für Zuordnungen siehe Abbildung 1).

lichen <sup>2</sup>J-Kopplungskonstanten beobachtet. Dagegen wird nur ein AB-System für jeweils das Haupt- und Nebendiastereomer gefunden (Abbildung 2).

Die Diastereomerisierungskinetik des Hauptdiastereomers von **3c** (Abbildung 3) ergab folgende Parameter (in  $\text{C}_6\text{D}_6$  bei  $56.5^\circ\text{C}$ ):  $k_1^{\text{inv}} = 1.8 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ,  $k_{-1}^{\text{inv}} = 6.6 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ,  $\Delta G_{\pm}^\ddagger = 112.6 \pm 1.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta G_{\pm 1}^\ddagger = 107.2 \pm 1.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Dies stellt eine sehr hohe Stickstoffinversionsbarriere für 1,3,4-Oxadiazolidine dar.

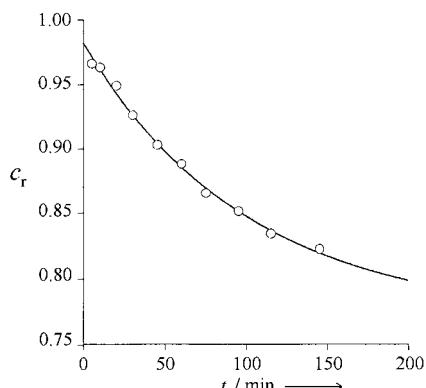


Abbildung 3. Diastereomerisierungskinetik des Hauptdiastereomers von **3c** in  $\text{C}_6\text{D}_6$  bei  $329.5 \text{ K}$ , Anfangskonzentration  $c_0 = 0.1 \text{ mol L}^{-1}$ ; aufgetragen ist die Relativkonzentration  $c_r = c_{\text{Hauptdiastereomer}}/c_0$  gegen die Zeit  $t$ . Die Ausgleichskurve wurde mit folgender Gleichung berechnet:  $c = c_\infty + (c_0 - c_\infty)e^{-2kt}$  ( $k = 8.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$  = Summe der Geschwindigkeitskonstanten für die Hin- und Rückreaktion, berechnet für ein Stickstoffatom).

Eine noch höhere Stickstoffinversionsbarriere  $\Delta G^\ddagger$  wurde für das 3,4-Di-*tert*-butyl-1,3,4-oxadiazolidin<sup>[8b]</sup> **1** angenommen, da die Konformationsenergie für die Methylgruppe ( $7.12 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) höher ist als die der Methoxycarbonylgruppe ( $5.32 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).<sup>[10]</sup> Daher wurde **1** hergestellt und seine Enantiomere gaschromatographisch an Chirasil- $\beta$ -Dex<sup>[11]</sup> getrennt ( $20 \text{ m} \times 250 \mu\text{m}$  Innendurchmesser, Filmdicke  $400 \text{ nm}$ ,  $85^\circ\text{C}$ ,  $0.45 \text{ bar H}_2$ , Trennfaktor  $\alpha = 1.17$ ).

Um die Stickstoffinversionsbarriere von **1** in der inerten Gasphase zu bestimmen, wurde die mehrdimensionale Stopped-Flow-Gaschromatographie (sfMDGC),<sup>[12]</sup> die erst kürz-

lich zur Bestimmung von sehr hohen Inversionsbarrieren (Enantiomerisierungsbarrieren) entwickelt wurde, angewendet (siehe *Experimentelles*). Das sfMDGC-Experiment kann in einfacher Weise bei verschiedenen Temperaturen ausgeführt werden (Tabelle 1) und erlaubt damit auch die Bestimmung der Aktivierungsparameter  $\Delta H_{\text{gas}}^{\ddagger}$  und  $\Delta S_{\text{gas}}^{\ddagger}$ . Die ermittelte Inversionsbarriere ( $\Delta G_{\text{gas}}^{\ddagger} = 131.8 \text{ kJ mol}^{-1}$  bei  $56.5^\circ\text{C}$ ; im Vergleich:  $\Delta G^{\ddagger} = 112.6 \text{ kJ mol}^{-1}$  für **3c**) für ein pyramidales Stickstoffatom in **1** ist der bisher höchste Wert für eine fünfgliedrige cyclische Verbindung.

Tabelle 1. Ergebnisse des Stopped-Flow-MDGC-Experiments mit **1**.

T [°C]	t [min]	A [%] <sup>[a]</sup>	$k_{\text{gas}}^{\ddagger} [\text{s}^{-1}]$	$\Delta G_{\text{gas}}^{\ddagger} [\text{kJ mol}^{-1}]$
126.2	20.8	98.6	$1.12 \times 10^{-5}$	$136.7 \pm 0.8$
139.2	28.4	95.7	$2.60 \times 10^{-5}$	$138.4 \pm 0.8$
150.8	21.0	91.7	$7.23 \times 10^{-5}$	$138.8 \pm 0.9$
160.2	24.3	81.0	$1.65 \times 10^{-4}$	$139.0 \pm 1.3$
170.0	22.5	79.7	$1.94 \times 10^{-4}$	$141.5 \pm 0.1$

[a] A = Größere Peakfläche.

Die Mittelwerte von  $\ln(k/T)$  wurden als Funktion von  $T^{-1}$  in einem Eyring-Diagramm aufgetragen. Die Aktivierungsparameter für **1** wurden aus der Ausgleichsgeraden ( $r = 0.98$ ) berechnet ( $\Delta H_{\text{gas}}^{\ddagger} = 101.1 \pm 0.2 \text{ kJ mol}^{-1}$  und  $\Delta S_{\text{gas}}^{\ddagger} = -93 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ).

Dass der experimentelle Wert von  $\Delta H^{\ddagger}$  für **1** beträchtlich kleiner als der berechnete Wert für eine Stickstoffinversion<sup>[1a]</sup> und  $\Delta S^{\ddagger}$  stark negativ ist, kann als Hinweis auf einen Dissoziationsmechanismus des Inversionsprozesses angesehen werden. Schon in früheren Arbeiten wurde ein solcher Inversionsmechanismus für einige Heterocyclen vorgeschlagen: für *N*-Chloroxaziridine (berechnet:  $\Delta H^{\ddagger} = 185 \text{ kJ mol}^{-1}$ , experimentell:  $\Delta H^{\ddagger} = 64.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta S^{\ddagger} = -182 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ )<sup>[13]</sup>, *N*-Chlordiaziridine (berechnet:  $\Delta H^{\ddagger} = 143 \text{ kJ mol}^{-1}$ , experimentell:  $\Delta H^{\ddagger} = 46.9 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta S^{\ddagger} = -176 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ )<sup>[14]</sup> und die Trögersche Base (experimentell:  $\Delta H^{\ddagger} = 62.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta S^{\ddagger} = -168 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ )<sup>[12b]</sup>. Die Zunahme der negativen Entropie ist charakteristisch für die Ladungstrennung bei heterolytischen Prozessen,<sup>[15]</sup> jedoch nicht für homolytische Prozesse.<sup>[16]</sup> Daher nehmen wir an, dass die Stickstoffinversion von **1** über eine Dissoziation mit einem CH<sub>2</sub>-O-Bindungsbruch und Bildung eines Methyleniminium-Ions verläuft. Es ist bekannt, dass 1,3,4-Oxadiazolidine mit Aminen als aminomethylierendem Reagens unter Bruch dieser Bindung reagieren.<sup>[17]</sup>

### Experimentelles

Synthesbeschreibungen und analytische Daten finden sich in den Hintergrundinformationen.

Die mehrdimensionale Stopped-Flow-Gaschromatographie wurde mit einem Siemens-Sichromat-2-Gaschromatographen durchgeführt, ausgestattet mit zwei Öfen, einem pneumatisch kontrollierten Sechs-Wege-Ventil (Valco), einer Flüssigstickstoff-Kühlfalle im Ofen 2, zwei Flammenionisationsdetektoren und einem C-R-6A-Integrator (Shimadzu). Der gesamte Vorgang wurde mit einem Steuerrechner überwacht.

Zur Enantiomerentrennung von **1** wurde eine Fused-Silica-Kapillarsäule, belegt mit Chirasil- $\beta$ -Dex<sup>[11]</sup> (12.5 m × 0.25 mm Innendurchmesser, 0.4  $\mu\text{m}$

Filmdicke, 110 °C) in Ofen 1 verwendet. Entweder das erste oder zweite eluierte (reine) Enantiomer wurde auf der Reaktionssäule, einer deaktivierten und mit Dimethylpolysiloxan (1 m × 0.25 mm Innendurchmesser, 0.002  $\mu\text{m}$  Filmdicke) belegten Fused-Silica-Kapillare, ausgeschnitten. Die Reaktionssäule wird schnell auf die Temperatur  $T$  erhitzt, bei der die Enantiomerisierung einsetzt. Nach der Reaktionszeit  $t$  wird die Reaktionssäule schnell mit Flüssigstickstoff abgekühlt, die neue Enantiomerenmischung auf die zweite Trennsäule, belegt mit Chirasil- $\beta$ -Dex (12.5 m × 0.25 mm Innendurchmesser, 0.4  $\mu\text{m}$  Filmdicke, 110 °C), transferiert und die Enantiomere getrennt. Helium wurde als Trägergas verwendet. Bei jeder Temperatur wurde das Experiment jeweils dreimal durchgeführt. Die Geschwindigkeitskonstante  $k$  der Inversion wurde berechnet aus dem beobachteten Enantiomerenverhältnis (%  $er$ ) der größeren Peakfläche, der Temperatur  $T$  und der Reaktionszeit  $t$  gemäß Gleichung (1).

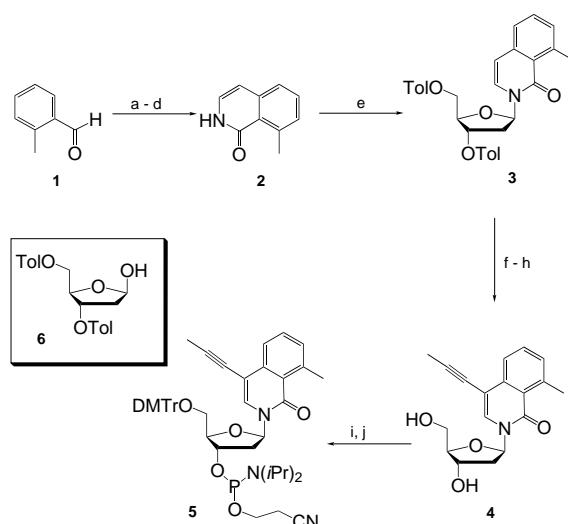
$$k = \frac{1}{2t} \ln \frac{er + 1}{er - 1} \quad (1)$$

Die Mittelwerte von  $\ln(k/T)$  wurden als Funktion von  $T^{-1}$  gemäß der Eyring-Gleichung aufgetragen. Aus der Steigung und dem Ordinatenabschnitt der Ausgleichsgeraden wurden die Aktivierungsparameter  $\Delta H_{\text{gas}}^{\ddagger}$  und  $\Delta S_{\text{gas}}^{\ddagger}$  erhalten. Ein statistischer Faktor  $\kappa$  von 0.5 wurde für einen reversiblen Inversionsprozess angewandt.

Eingegangen am 31. März 2000 [Z 14931]

- [1] a) C. H. Bushweller in *Acyclic Organonitrogen Stereodynamics* (Hrsg.: J. B. Lambert, Y. Takeuchi), VCH, New York, **1992**, S. 1; b) L. Lunazzi, D. Macciantelli, L. Grossi, *Tetrahedron* **1983**, 39, 305.
- [2] W. B. Jennings, D. R. Boyd in *Cyclic Organonitrogen Stereodynamics* (Hrsg.: J. B. Lambert, Y. Takeuchi), VCH, New York, **1992**, S. 105.
- [3] a) H. Bock, I. Goebel, Z. Havlas, S. Liedle, H. Oberhammer, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 193; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 187; b) R. Boese, D. Bläster, M. Yu. Antipin, V. Chaplinski, A. de Meijere, *Chem. Commun.* **1998**, 781; c) J. E. Anderson, D. Casarini, L. Lunazzi, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1290; d) T. C. Wong, L. R. Colazzo, S. Guziec, Jr., *Tetrahedron* **1995**, 51, 649.
- [4] a) J. E. Anderson, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 81; b) G. V. Shustov, A. Yu. Shibaev, Yu. V. Puzanov, R. G. Kostyanovsky, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1988**, 1869; G. V. Shustov, A. Yu. Shibaev, Yu. V. Puzanov, R. G. Kostyanovsky, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1988**, 37, 1671.
- [5] a) J. H. Hall, W. S. Bigard, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2785; b) V. J. Baker, A. R. Katritzky, J.-P. Majoral, S. F. Nelsen, R. J. Hintz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 823; c) V. J. Baker, A. R. Katritzky, J.-P. Majoral, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 1191.
- [6] S. F. Nelsen, P. A. Petillo, H. Hang, T. B. Frigo, D. A. Dougherty, M. Kaffory, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 613.
- [7] M. Förster, P. Rademacher, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 221.
- [8] a) R. G. Kostyanovsky, G. K. Kadorkina, V. N. Voznesensky, I. I. Chervin, M. Yu. Antipin, K. A. Lyssenko, E. V. Vorontsov, V. I. Bakhmutov, P. Rademacher, *Mendeleev Commun.* **1996**, 69; b) R. G. Kostyanovsky, P. Rademacher, Yu. I. El'natano, G. K. Kadorkina, G. N. Nikiforov, I. I. Chervin, S. V. Usachov, V. R. Kostyanovsky, *Izv. Akad. Nauk Ser. Khim.* **1997**, 1346; [*Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1291].
- [9] Die Inversion von einem Stickstoffatom führt zu einer echten *cis*-konfigurierten *meso*-Form.
- [10] J. A. Hirsch in *Topics in Stereochemistry* (Hrsg.: N. L. Allinger, E. L. Eliel), Wiley, New York, **1967**.
- [11] V. Schurig, D. Schmalzing, M. Schleimer, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 994; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 987.
- [12] a) V. Schurig, S. Reich, *Chirality* **1998**, 10, 316; b) O. Trapp, V. Schurig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1424; c) S. Reich, O. Trapp, V. Schurig, *J. Chromatogr.* **2000**, im Druck.
- [13] G. V. Shustov, S. V. Varlamov, A. Yu. Shibaev, Yu. V. Puzanov, R. G. Kostyanovsky, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1989**, 1816.
- [14] G. V. Shustov, S. N. Denisenko, A. Yu. Shibaev, Yu. V. Puzanov, R. G. Kostyanovsky, *Khim. Phys.* **1989**, 8, 366.
- [15] a) A. A. Frost, R. G. Pearson, *Kinetics Mechanism*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1961**, S. 135; b) H. Hermann, R. Huisgen, H. Mader, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **1971**, 93, 1779; c) E. W. Yankee, F. D. Bader, N. E. Howe, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4210; d) O. Gonzales, D. E. Gallis, De Lanson R. Crist, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3266.  
[16] a) H.-D. Beckhaus, G. Hellmann, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 72; b) A. Haas, K. Schlosser, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6282; c) K. Schlosser, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1504.  
[17] B. Zwanenburg, W. E. Weening, J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pay-Bas* **1965**, 84, 408.



Schema 1. a)  $(MeO)_2CHCH_2NH_2$ , Benzol; b)  $Cl_3CCO_2Et$ , THF,  $P(OMe)_3$ ,  $TiCl_4$ ,  $CH_2Cl_2$ ; c)  $H_2O_2$ , AcOH, d)  $Ac_2O$ , dann  $NaOH$ ; e)  $NaH$ ,  $CH_3CN$ , 6; f)  $ICl$ ,  $CH_2Cl_2$ ; g)  $HC\equiv CCH_3$ ,  $CuI$ ,  $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ ,  $NEt_3$ ; h)  $NaOMe$ ,  $MeOH$ ; i)  $DMTrCl$ , Pyridin; j)  $(iPr)_2NPCI(OCH_2CH_2CN)$ , DIPEA,  $CH_2Cl_2$ . Tol = Toluyl,  $DMTr = 4,4'$ -Dimethoxytriphenylmethyl, DIPEA = Diisopropylethylamin.

## Stabile und selektive Hybridisierung von Oligonukleotiden unter Verwendung nichtnatürlicher hydrophober Basen\*\*

Markus Berger, Anthony K. Ogawa,  
Dustin L. McMinn, Yiqin Wu, Peter G. Schultz\* und  
Floyd E. Romesberg\*

Die Stabilität und die Sequenzspezifität von Duplex-DNA basiert auf dem komplementären Watson-Crick-Paarungsmodus von Adenin mit Thymin (dA:dT-Basenpaar) und von Cytosin mit Guanin (dC:dG-Basenpaar). Ein zusätzliches stabiles Basenpaar mit Orthogonalität zu den natürlichen Nucleobasen vereinfacht die Hybridisierung in Fällen, in denen die rein natürlichen Sequenzen zu Kreuzhybridisierung neigen oder eine höhere Speicherkapazität erwünscht ist.<sup>[1-4]</sup> Darüber hinaus würde die Charakterisierung eines solchen Basenpaares mehr Informationen über Struktur und Funktion der DNA liefern.<sup>[5-15]</sup> Wir berichteten kürzlich über die Synthese und Charakterisierung nichtnatürlicher Nucleoside mit hydrophoben Einheiten an Stelle der Purin- oder Pyrimidinbase.<sup>[2, 3]</sup> Als besonders interessant erwiesen sich hydrophobe Nucleoside mit Isocarbostyrilgrundgerüst, da sie in Duplex-DNA stabile Homopaare, also DNA-Basenpaare mit identischen Baseneinheiten, bilden (Isocarbostyril = 1-Hydroxyisochinolin).<sup>[3]</sup> Wir beschreiben hier eine Serie von Isocarbostyrliderivaten, die in einem Homopaar gipfelt, das deutlich stabiler und selektiver als ein dA:dT- oder ein dC:dG-Paar im gleichen Sequenzzusammenhang ist.

Das Isocarbostyrlgrundgerüst wurde sowohl mit einem C7-Propinylsubstituenten derivatisiert – von dieser Substitution ist bekannt, dass ein stabilisierender Effekt in natürlicher<sup>[9, 16]</sup> und nichtnatürlicher DNA ausgeübt wird<sup>[2, 3]</sup> – als auch mit einer C3-Methylgruppe, von der eine bessere hydrophobe Packung erwartet wurde. Schema 1 zeigt die Synthese des

7-Propinyl-3-methylisocarbostyryl-Nucleosids (**PIM**) und des Phosphoramidits **5**.<sup>[17]</sup> Die freie Base **2** war nach der Vorschrift von Hirato et al.<sup>[18]</sup> zugänglich. Die Propinylgruppe wurde über eine Iodierung und eine anschließende Sonogashira-Kupplung<sup>[19, 20]</sup> mit Propin am geschützten Nucleosid **3**<sup>[21]</sup> eingeführt. Die freien Nucleoside und Phosphoramidite von Isocarbostyryl (**ICS**), 7-Propinylisocarbostyryl (**PICS**) und 3-Methylisocarbostyryl (**MICS**) wurden bereits beschrieben.<sup>[2, 3]</sup> Die thermische Stabilität des nichtnatürlichen Basenpaares wurde über die UV-spektroskopische Bestimmung der Schmelztemperatur ( $T_m$ ) des Duplexes **7** mit X und Y = dA, dT, dG, dC, **ICS**, **PICS**, **MICS** oder **PIM** ermittelt (10 mM 1,4-Piperazindiethansulfonsäure (PIPES), 100 mM NaCl, pH 7) und ist für verschiedene Kombinationen von Homopaaren und Fehlpaarungen in Tabelle 1 angeführt.

GCGTACXCATGCG

CGCATGYGTACGC

7

Tabelle 1. Schmelztemperaturen  $T_m$  für das Oligonukleotid **7** für eine Serie von nichtnatürlichen und natürlichen Basenpaaren (X:Y).<sup>[a]</sup>

X =	<b>ICS</b>	<b>PICS</b>	<b>MICS</b>	<b>PIM</b>	A	T	G	C
<b>ICS</b>	59.3							
<b>PICS</b>	58.8	62.6						
<b>MICS</b>	61.6	61.8	62.3					
<b>PIM</b>	60.9	65.2	62.3	66.3				
A	55.1	55.5	53.6	55.1	52.7	58.7	52.3	48.8
T	53.0	53.7	55.1	54.7	59.2	49.8	52.8	47.2
G	52.2	51.4	54.8	56.2	55.4	53.3	50.5	61.8
C	51.0	54.5	54.8	53.4	48.4	45.0	60.7	44.8

[a] Die Schmelztemperaturmessungen wurden mit einem Cary-300-Bio-UV/Vis-Spektrometer durchgeführt. Die Aufheizgeschwindigkeit betrug  $0.5^\circ C/min^{-1}$ . Bedingungen: 3  $\mu M$  DNA, 10 mM PIPES, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl, pH 7.

[\*] Prof. P. G. Schultz, Prof. F. E. Romesberg, Dr. M. Berger, Dr. A. K. Ogawa, Dr. D. L. McMinn, Dr. Y. Wu  
Department of Chemistry  
The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road  
La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 858-784-7472  
E-mail: floyd@scripps.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM 60005, F.E.R.) und vom Skaggs Institute for Chemical Biology (F.E.R. und P.G.S.) gefördert. A.K.O. dankt den National Institutes of Health für ein Postdocstipendium (F32 GM19833-01).