

gen mit nahegelegenen Methylgruppen der  $\text{SiPr}_3$ -Gruppen. Die fünffach koordinierten P-Atome weisen eine verzerrt tetragonal-pyramidale Koordination auf; die Li-P-Abstände betragen 2.449–2.562(5) Å, d. h. sie entsprechen denen in Lithiumdisilylphosphaniden<sup>[3, 4]</sup>.

Die Struktur von **8** resultiert aus der Öffnung von zwei Na-P-Kanten im hypothetischen  $\text{Si}_2\text{P}_6\text{Na}_6$ -Rhombendodekaeder durch zwei Moleküle Toluol als Donor. Toluol ist bekanntlich ein relativ schwacher Donor gegenüber Alkalimetall-Zentren. Warum bevorzugt **8** nun nicht die rhombendodekaedrische, sondern eine offene Polyederstruktur? Dafür ist im wesentlichen der Größenunterschied zwischen Lithium und Natrium maßgeblich: Das hypothetische  $\text{Si}_2\text{P}_6\text{Na}_6$ -Rhombendodekaedergitter hat wegen der sehr unterschiedlichen Si-P- und Na-P-Abstände (ca. 2.2 Å versus 2.8 Å) und der restriktiven, tripodalen Geometrie des  $\text{SiP}_3$ -Inkrementes eine drastische Ringspannung, was eine Polyederöffnung prädestiniert. Dagegen sind die entsprechenden Abstandsverhältnisse in **7** (2.229–2.275(2) Å vs. 2.449–2.562(5) Å) und in **9**<sup>[11]</sup> (Ge-As: 2.442–2.448(2) Å vs. Li-As: 2.52(2)–2.62(1) Å) offenbar derart passend, daß diese Verbindungen auch in etherischen Lösungsmitteln in Donorsolvens-freier Form entstehen. Die drei inäquivalenten Na-Sorten in **8** sind wegen der besonders sperrigen Ligandensphäre koordinativ ungesättigt: Die Na-Zentren sind mit Ausnahme von Na2 an drei P-Atome gebunden und haben kurze Kontakte mit H-Atomen von Methin- und Methylgruppen (Na-H-C-Wechselwirkungen, Na-H-Abstände: 2.44–2.54 Å) von nahegelegenen  $\text{SiPr}_3$ -Gruppen; dagegen erlangt das Na2-Zentrum im wesentlichen durch Bindungen zu jeweils zwei P- und Toluol-C-Atomen seine elektronische Stabilisierung. Die Na-C-Abstände betragen 2.882(5) und 2.968(5) Å. In anderen Komplexen mit  $\pi$ -Koordinierung von Na-Zentren an Arenliganden<sup>[13]</sup> wurden ähnliche Na-C-Abstände gefunden.

Wir prüfen derzeit, ob die molekularen Alkalimetalloligophosphanide wie **4**, **7** und **8** zu Wirtgittern ausgebaut werden können.

### Experimentelles

**2**: 780 mg (0.65 mmol) **4** (s.u.) werden in ca. 50 mL siedendem Toluol mit frisch hergestelltem, wasserfreiem LiCl im Überschuß umgesetzt. Nach dem Abfiltrieren (GIV-Fritte) von LiCl in der Wärme wird die klare Lösung auf ca. 10 mL eingeeengt und bei 0 °C kristallisiert, wobei sich **2** in mikrokristalliner Form isolieren läßt. Ausbeute: 430 mg (0.17 mmol, 55 %).

**4**: Eine Lösung von 2.33 g (6.58 mmol) **1** in 50 mL Toluol wird bei –30 °C mit einem Äquivalent  $n\text{BuLi}$  lithiiert; die klare gelbe Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit einer Lösung von 1.93 g (6.58 mmol)  $\text{Ph}_3\text{SiCl}$  in Toluol versetzt. Durch Filtration (GIV-Fritte) wird von LiCl abgetrennt und die klare Lösung anschließend mit zwei Äquivalenten  $n\text{BuLi}$  versetzt. Die hellgelbe Lösung wird danach 2 h auf ca. 60 °C erwärmt, um die Umsetzung zu vervollständigen. Anschließend wird das Solvens im Vakuum vollständig entfernt und der feste Rückstand mit drei Portionen à 20 mL Hexan gewaschen. Umkristallisation liefert farbloses, analysenreines **4**. Ausbeute: 3.57 g (2.86 mmol, 87 %).

**6**: 0.51 g (3.3 mmol)  $\text{EtSi}(\text{PH}_2)_3$  in 10 mL THF werden bei –80 °C mit 10 mmol LDA (frisch hergestellt aus 1 g  $\text{HNiPr}_2$  und 4 mL  $n\text{BuLi}$  (2.5 M Lösung in Hexan) in 10 mL THF) versetzt. Nach 1 h werden zu dieser Lösung 3 g (10 mmol)  $\text{iPr}_3\text{SiOTf}$ , gelöst in 5 mL THF, zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur und Abziehen der Solventien im Vakuum ( $10^{-2}$  Torr) wird der Rückstand in 50 mL Hexan aufgenommen, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute: 1.8 g (2.8 mmol, 85 %) eines farblosen, zähen Öls.  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta = -236.0$  (d,  $^1J(\text{P},\text{H}) = 200$  Hz);  $^{29}\text{Si}$ -NMR:  $\delta = 22.0$  (d,  $\text{SiPr}_3$ ,  $^1J(\text{Si},\text{P}) = 42$  Hz), 9.5 (q,  $\text{SiEt}$ ,  $^1J(\text{Si},\text{P}) = 66$  Hz); EI-MS (70 eV):  $m/z$  (%): 624(6) [ $M^+$ ], 581 (14) [ $M^+ - \text{iPr}$ ], 467 (34) [ $M^+ - \text{SiPr}_3$ ], 435 (100) [ $M^+ - \text{PHSiPr}_3$ ].

**7**: 1 g (1.6 mmol) **6** werden in 50 mL Toluol gelöst und bei –20 °C mit 1.9 mL einer 2.5 M Lösung von  $n\text{BuLi}$  in Hexan versetzt. Nach 8 h bei Raumtemperatur wird die erhaltene Suspension bis zum Aufklaren erhitzt (ca. 50 °C) und anschließend allmählich auf Raumtemperatur abgekühlt. Dabei wird **7** in Form farbloser Kristalle erhalten. Ausbeute: 0.9 g (1.4 mmol, 88 %).

**8**: Zu einer Suspension von 0.38 g (4.8 mmol)  $n\text{BuNa}$  in 40 mL Toluol gibt man bei –20 °C 1 g (1.6 mmol) **6** (gelöst in 10 mL Toluol) und rührt 8 h bei Raumtempera-

tur. Die erhaltene Suspension wird bis zum Aufklaren erhitzt und danach langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei farblose Kristalle entstehen. Ausbeute: 1 g (1.4 mmol, 88 %).

Eingegangen am 31. August  
ergänzte Fassung am 12. Oktober 1994 [Z 7280]

**Stichworte:** Cluster · Lithiumverbindungen · Phosphorverbindungen

- [1] Übersicht: R. E. Mulvey, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 167.
- [2] R. A. Jones, S. U. Koschmieder, C. M. Nunn, *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 3610; G. Becker, H. M. Hartmann, W. Schwarz, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1989**, 577, 1.
- [3] Übersicht: G. Becker, B. Eschbach, D. Käshammer, O. Mundt, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1994**, 620, 29, zit. Lit.
- [4] G. Fritz, W. Hölderich, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1986**, 422, 104; E. Hey, P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, A. K. Rai, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 325, 1; E. Hey, C. L. Raston, B. W. Skelton, A. H. White, *ibid.* **1989**, 362, 1; E. Hey-Hawkins, E. Sattler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 775; F. Uhlig, S. Gremmler, M. Dargatz, M. Scheer, E. Herrmann, *ibid.* **1991**, 606, 105; M. Westerhausen, W. Schwarz, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 463, 51; siehe auch Lit. [2].
- [5] M. Drieß, M. Reisgys, H. Pritzkow, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1931.
- [6]  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta = -163$  (br., PH,  $^1J(\text{P},\text{H}) = 170$  Hz),  $-182$  (br.,  $\text{PSiPh}_3$ );  $^7\text{Li}$ -NMR:  $\delta = 0.60$  (br.), 0.45 (br.).
- [7] M. Drieß, unveröffentlicht.
- [8] **2**: tetragonal,  $P4_2c$ ,  $a = 20.89(1)$ ,  $c = 23.09(2)$  Å,  $V = 10074$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ , Vierkreisdiffraktometer (R3m/V,  $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung,  $\omega$ -Scan,  $T = 200$  K),  $2\theta_{\text{max}} = 47^\circ$ , 4512 Reflexe (2429 beobachtet,  $I > 2\sigma(I)$ ), Verfeinerung gegen  $F^2$  (alle Daten) [14], 433 Parameter,  $R1 = 0.129$ ,  $wR2 = 0.423$  (alle Daten). – **7**: triklin,  $P\bar{1}$ ,  $a = 13.314(7)$ ,  $b = 14.101(7)$ ,  $c = 14.162(7)$  Å,  $\alpha = 99.73(3)$ ,  $\beta = 114.86(3)$ ,  $\gamma = 113.29(3)^\circ$ ,  $V = 2029$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 1$ , Vierkreisdiffraktometer ( $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung,  $\omega$ -Scan, Raumtemperatur),  $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$ , 7136 Reflexe (5683 beobachtet,  $I > 2\sigma(I)$ ), Verfeinerung gegen  $F^2$  (alle Daten) [14], 414 Parameter  $R1 = 0.046$ ,  $wR2 = 0.132$ . – **8**: triklin,  $P\bar{1}$ ,  $a = 13.182(7)$ ,  $b = 14.512(7)$ ,  $c = 14.788(8)$  Å,  $\alpha = 62.75(4)$ ,  $\beta = 69.95(4)$ ,  $\gamma = 75.03(4)^\circ$ ,  $V = 2345$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 1$ , Vierkreisdiffraktometer ( $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung,  $\omega$ -Scan,  $T = 218$  K),  $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$ , 10085 Reflexe (8576 beobachtet,  $I > 2\sigma(I)$ ), Verfeinerung gegen  $F^2$  (alle Daten) [14], 440 Parameter,  $R1 = 0.044$ ,  $wR2 = 0.121$ . Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummern CSD-401328 (**2**), 401329 (**7**) und 401330 (**8**) angefordert werden.
- [9] F. S. Mair, W. Clegg, P. A. O'Neil, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3388.
- [10] M. Baudler, G. Scholz, W. Oehlert, *Z. Naturforsch. B* **1989**, 44, 627.
- [11] M. Drieß, L. Zsolnai, G. Huttner, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1549; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1439.
- [12] D. J. Brauer, H. Bürger, G. R. Liewald, J. Wilke, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 287, 305; *ibid.* **1986**, 308, 119; M. Veith, A. Spaniol, J. Pöhlmann, F. Gross, V. Huch, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 2625.
- [13] Übersicht: E. Weiss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1501, zit. Lit.; B. Köster, W. Schüßler, R. Boese, D. Bläser, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2259.
- [14] G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Universität Göttingen 1993.

## Asymmetrische Synthese von Stavudin (d4T) und Cordycepin durch Cycloisomerisierung von Alkynylalkoholen zu endocyclischen Enolethern\*\*

Frank E. McDonald\* und Mark M. Gleason

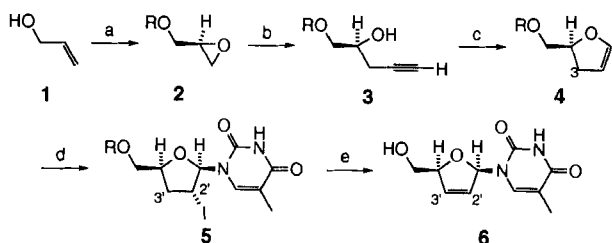
Von einigen Desoxynucleosiden<sup>[1]</sup> ist bekannt, daß sie eine starke antivirale Aktivität, besonders gegenüber dem menschlichen Immunschwäche-Virus (human immunodeficiency virus, HIV), dem Verursacher des erworbenen Immunschwäche-Syndroms (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), aufweisen. Stavudin (2',3'-Didehydro-3'-desoxythymidin, d4T) ist bei

\* Prof. F. E. McDonald, M. M. Gleason  
Department of Chemistry, Northwestern University  
2145 Sheridan Road, Evanston, IL 60208-3113 (USA)  
Telefax: Int. + 708/491-7713

\*\* Diese Arbeit wurde vom Petroleum Research Fund, verwaltet von der American Chemical Society, von der Northwestern University und von der Camille and Henry Dreyfus Foundation gefördert.

gleich hoher antiviraler Aktivität deutlich weniger Knochenmark-toxisch als 3'-Azido-3'-desoxythymidin (AZT) und hemmt auch die DNA-Synthese in den Mitochondrien weniger stark als AZT<sup>[2]</sup>. Cordycepin (3'-Desoxyadenosin) ist in großem Umfang als Sonde für die Untersuchung der Transkription von Messenger-RNA verwendet worden und ebenfalls antibiotisch wirksam<sup>[3]</sup>. Diese Verbindungen wurden auf klassischem Weg durch Funktionsgruppenumwandlungen an natürlich vorkommenden Ribo- und 2'-Desoxyribonucleosiden oder ausgehend von Kohlenhydraten hergestellt<sup>[4]</sup>; Stavudin (d4T) wurde darüber hinaus auch aus Aminosäuren synthetisiert<sup>[5, 6]</sup>. Nach unseren Überlegungen sollte eine kürzere Synthese von Desoxynucleosiden durch die Molybdänpentacarbonyl-katalysierte Cycloisomerisierung acyclischer Alkynylalkohole zu endocyclischen Enolethern möglich sein<sup>[7]</sup>. Da zudem chirale, nicht-racemische Alkynylalkohole leicht aus achiralen Vorstufen erhalten werden können<sup>[8, 9]</sup> und endocyclische Enolether bei der Synthese von Glycosiden und Nucleosiden erwiesenermaßen nützlich sind<sup>[5, 10]</sup>, begannen wir damit, die Brauchbarkeit der Cycloisomerisierungs-Strategie für die asymmetrische Synthese von Desoxynucleosiden aufzuzeigen.

Die asymmetrische Synthese einer geeigneten Alkynylalkohol-Vorstufe mit fünf Kohlenstoffatomen beginnt mit der Herstellung von Pivalinsäure-(S)-glycidylester **2** durch asymmetrische Epoxidierung von Allylalkohol und anschließende In-situ-Vesterung<sup>[8, 11]</sup> (Schema 1, Tabelle 1). An das weniger substituierte



Schema 1. Synthese von Stavudin (d4T) durch Mo(CO)<sub>5</sub>-katalysierte Cycloisomerisierung. R = *t*BuCO. a) 5% Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub>, 6% D-Diisopropyltartrat, Me<sub>2</sub>C(Ph)OOH, 3 Å-Molekularsieb, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C; *t*BuCOCl, Et<sub>3</sub>N (37 %); b) LiC≡CH, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, THF, -78 → -20 °C (70 %); c) 50 Mol-% Mo(CO)<sub>5</sub>, 50 Mol-% Me<sub>3</sub>NO, Et<sub>3</sub>N, Et<sub>2</sub>O (80 %); d) I<sub>2</sub>, *N,N*-Bis(trimethylsilyl)thymine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (94 %, 7:1-Gemisch); e) 60 Äquiv. NaOMe, MeOH (80 %).

Kohlenstoffatom des gebildeten Epoxids **2** wird dann Lithium-acetylid regioselektiv addiert. Um eine Wanderung der Estergruppe zu vermeiden, muß die angegebene Reaktionstemperatur sorgfältig eingehalten und Bortrifluorid-Ether zugesetzt werden<sup>[12]</sup>. Der Enantiomerenüberschuß von **3** wurde <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch anhand des α-Methoxy-α-trifluormethylphenyl-essigsäureesters von **3** zu 89% (±1 %) bestimmt. Die Cyclisierung von **3** durch Reaktion mit Molybdänhexacarbonyl/Trimethylamin-*N*-oxid in Gegenwart von Triethylamin liefert das isomere Dihydrofuran **4** in 80 % isolierter Ausbeute. Die iodinduzierte Verknüpfung von Thymin und **4** liefert die beiden *anti*-Additionsprodukte in ausgezeichneter Ausbeute im Verhältnis 7:1, wobei das Iodnucleosid **5** das bevorzugte Diastereomer ist. **5** ist gegenüber Kieselgel bei der chromatographischen Reinigung nicht stabil. Die besten Gesamtausbeuten an Stavudin **6** erhält man daher durch Reaktion des rohen Iodnucleosids mit einem großen Überschuß an frisch hergestelltem Natriummethanolat, wodurch sowohl der Pivalinsäureester gespalten als auch HI bimolekular eliminiert wird<sup>[5]</sup>. So gelingt die asymmetrische Synthese von Stavudin in fünf Schritten (längste lineare Sequenz) aus achiralem Allylalkohol uns ist damit deutlich kürzer als die achtstufige Synthese ausgehend von L-Glutaminsäure<sup>[5]</sup>.

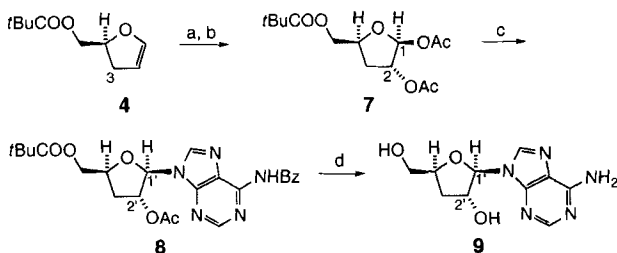
Tabelle 1. Ausgewählte Daten der Verbindungen **2**–**4**, **6**, **8**, **9** [a].

<p><b>2</b>: [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +21.1 (<i>c</i> = 1.3 in Chloroform); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.40 (1 H, dd, <i>J</i> = 12.3, 2.9 Hz), 3.91 (1 H, dd, <i>J</i> = 12.2, 6.1 Hz), 3.22–3.17 (1 H, m), 2.84 (1 H, dd, <i>J</i> = 4.5, 4.5 Hz), 2.64 (1 H, dd, <i>J</i> = 4.9, 2.6 Hz), 1.21 (9 H, s); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 178.1, 64.6, 49.4, 44.4, 38.7, 27.0; IR (Film): <math>\tilde{\nu}</math> = 2974, 2875, 1736, 1481, 1397, 1367, 1285, 1154, 1036, 991, 911, 858, 771 cm<sup>-1</sup>.</p> <p><b>3</b>: [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +11.6 (<i>c</i> = 0.69 in Chloroform); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.23–4.11 (2 H, m), 4.04–3.99 (1 H, m), 2.46 (2 H, dd, <i>J</i> = 6.3, 2.7 Hz), 2.35 (1 H, br. d, <i>J</i> = 4.5 Hz), 2.06 (1 H, dd, <i>J</i> = 2.6, 2.6 Hz), 1.21 (9 H, s); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 178.6, 79.5, 71.0, 68.0, 66.7, 38.7, 27.0, 23.6; IR (Film): <math>\tilde{\nu}</math> = 3462, 3293, 2966, 2875, 2122, 1727, 1481, 1399, 1286, 1161, 1103, 1037, 939 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (EI): ber. für C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: <i>m/z</i>: 185.1177 [<i>M</i> + H<sup>+</sup>], gef. 185.1165.</p> <p><b>4</b>: [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +85.4 (<i>c</i> = 1.46 in Chloroform); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.28 (1 H, dd, <i>J</i> = 2.3, 5.0 Hz), 4.89 (1 H, dd, <i>J</i> = 2.6, 5.1 Hz), 4.80–4.70 (1 H, dddd, <i>J</i> = 14.9, 7.3, 6.2, 4.3 Hz), 4.19–4.09 (2 H, m), 2.73 (1 H, ddt, <i>J</i> = 15.3, 10.6, 2.4 Hz), 2.38 (1 H, ddt, <i>J</i> = 15.3, 7.3, 2.4 Hz), 1.21 (9 H, s); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 178.4, 145.1, 98.9, 78.3, 65.8, 38.9, 31.4, 27.2; IR (Film): <math>\tilde{\nu}</math> = 2975, 2873, 1732, 1622, 1481, 1460, 1285, 1142, 1038, 951, 901, 706 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (EI): ber. für C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: <i>m/z</i>: 184.1099 [<i>M</i> + H<sup>+</sup>], gef. 184.1096.</p> <p><b>6</b>: Schmp. 163–166 °C (164–166 °C [2b]); [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -42 (<i>c</i> = 0.52 in Wasser) ([<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -46.1 (<i>c</i> = 0.7 in Wasser [2b])); <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 7.56 (1 H, s), 6.87 (1 H, d, <i>J</i> = 1.3 Hz), 6.40 (1 H, d, <i>J</i> = 6.1 Hz), 5.90 (1 H, d, <i>J</i> = 6.1 Hz), 4.92 (1 H, br. s), 3.72 (2 H, d, <i>J</i> = 3.0 Hz), 1.78 (3 H, s); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>2</sub>O]): δ = 164.1, 150.9, 136.9, 135.1, 126.0, 109.1, 89.0, 87.4, 62.4, 12.3; IR (KBr): <math>\tilde{\nu}</math> = 3472, 3176, 3035, 1672, 1465, 1256, 1095 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (EI): ber. für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: <i>m/z</i>: 224.0797 [<i>M</i> + H<sup>+</sup>], gef. 224.0805.</p> <p><b>8</b>: [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +5 (<i>c</i> = 1.02 in Chloroform); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.28 (1 H, br. s), 8.74 (1 H, s), 8.12 (1 H, s), 8.03–7.96 (2 H, m), 7.58–7.41 (3 H, m), 6.09 (1 H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz), 5.74 (1 H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 4.66–4.57 (1 H, m), 4.36 (1 H, dd, <i>J</i> = 12.3, 3.3 Hz), 4.28 (1 H, dd, <i>J</i> = 12.3, 5.7 Hz), 2.70–2.60 (1 H, m), 2.22 (1 H, dd, <i>J</i> = 14.0, 4.4 Hz), 2.12 (3 H, s), 1.16 (9 H, s); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 178.2, 170.1, 164.6, 152.7, 151.1, 149.6, 141.6, 133.5, 132.7, 128.7, 127.8, 123.5, 90.0, 78.7, 77.7, 64.5, 38.8, 32.9, 27.1, 20.8; IR (Film): <math>\tilde{\nu}</math> = 3292, 2971, 1728, 1610, 1441, 1235, 1146, 1081 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (FAB): ber. für C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: <i>m/z</i>: 482.2040 [<i>M</i> + H<sup>+</sup>], gef. 482.2072.</p> <p><b>9</b>: Schmp. 205–206 °C (224–225 °C [3b]); [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -40 (<i>c</i> = 0.40 in Wasser) ([<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -44 (<i>c</i> = 0.5 in Wasser [3b])); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8.36 (1 H, s), 8.14 (1 H, s), 7.30 (2 H, br. s), 5.87 (1 H, d, <i>J</i> = 2.5 Hz), 5.68 (1 H, d, <i>J</i> = 4.3 Hz), 5.18 (1 H, t, <i>J</i> = 5.5 Hz), 4.56 (1 H, m), 4.35 (1 H, ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.3 Hz), 3.72–3.66 (1 H, m), 3.55–3.47 (1 H, m), 2.25 (1 H, ddd, <i>J</i> = 13.7, 8.7, 5.7 Hz), 1.91 (1 H, ddd, <i>J</i> = 13.2, 6.6, 3.3 Hz); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 156.0, 152.4, 148.8, 139.0, 119.1, 90.8, 80.7, 74.6, 62.6, 34.1; IR (KBr): <math>\tilde{\nu}</math> = 3329, 3129, 1677, 1609, 1481, 1422, 1384, 1341, 1298, 1206, 1092, 717 cm<sup>-1</sup>; HR-MS (EI): ber. für C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: <i>m/z</i>: 251.1018 [<i>M</i> + H<sup>+</sup>], gef. 251.1031.</p>	
---	--

[a] Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden bei 300 bzw. 75 MHz gemessen.

Mit dem Dihydrofuran **4** haben wir weitere Funktionalisierungen zu Desoxynucleosiden untersucht. Beispielsweise wird **4** Osmiumtetroxid-katalysiert bevorzugt auf der der Acyloxymethylseitenkette gegenüberliegenden Seite dihydroxyliert<sup>[13]</sup>. Die anschließende Acetylierung des rohen Diols führt zu einem 13:4:3:1-Gemisch aus diacetylierten Produkten, wobei **7** das hauptsächlich vorliegende Diastereomer ist (Schema 2, Tabelle 1). Dieses Gemisch wird einer Lewis-Säure-katalysierten Adenin-Glycosylierung<sup>[14]</sup> unterworfen, bei der ein 9:1-Stereoisomerengemisch mit **8** als Hauptprodukt entsteht. Die Methanolyse der Acylgruppen und die anschließende Reinigung an Kieselgel führen unter vollständiger Trennung der Diastereomere zu synthetischem Cordycepin **9**<sup>[3]</sup>.

Wir haben eine nützliche Vorschrift zur Herstellung der antiviralen Desoxynucleoside Stavudin **6** und Cordycepin **9** vorgestellt, bei der leicht verfügbare achirale Vorstufen durch eine neue Cyclisierungsmethode in isomere oxacyclische Produkte überführt werden. Da sich alle Kohlenstoffatome von den einfachen, achiralen Vorstufen Allylalkohol, Acetylen und den entsprechenden Pyrimidin- oder Purinbasen ableiten, ist diese Methode auch zur Herstellung von enantiomeren und diastereomeren Analoga dieser Desoxynucleoside geeignet<sup>[15]</sup>. Auch sollte auf diesem Wege die Synthese von isotope-markierten Nucleosiden<sup>[16]</sup> möglich sein, die bei Struktur- und pharmakologi-



Schema 2. Synthese von Cordycepin. a) 1%  $\text{OsO}_4$ ,  $N$ -Methylmorpholinoxid (NMO),  $\text{THF}/t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  (67%); b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90%, 13:4:3:1-Gemisch); c)  $N^7$ -Benzoyl- $N^4,N^7$ -bis(trimethylsilyl)adenin,  $\text{Me}_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , 83 °C (65%); d)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$  (42%).

schen Untersuchungen von Nucleosid-Wirkstoffen sowie von Nucleotid-Polymeren wie DNA und RNA eingesetzt werden.

Eingegangen am 4. August 1994 [Z7208]

**Stichworte:** Asymmetrische Synthesen · Cyclisierungen · Nucleoside

## Elektronenübertragung in DNA: Ruthenium-Elektronendonor- und -acceptorkomplexe als ortsspezifische Modifikationen doppelsträngiger DNA \*\*

Thomas J. Meade\* und Jon F. Karyem

Intramolekulare Elektronenübertragungen sind sowohl in Protein-Protein-Komplexen als auch in modifizierten Proteinen über größere Entfernungen mit biologisch signifikanten Geschwindigkeiten möglich<sup>[1, 2]</sup>. Diese Elektronenübertragungen hängen nicht nur von der zu überbrückenden Distanz und der Freien Enthalpie ab, sondern auch von der Reorganisation in der Ligandenhülle und der Solvensumgebung<sup>[3]</sup>.

Zwei Faktoren, die in anorganischen und organischen Systemen die Geschwindigkeit der Elektronenübertragung beeinflussen, sind weniger gut verstanden: die Struktur des verbrückenden Mediums und die Orientierung von Donor und Acceptor. Die Entwicklung eines Systems, an dem sich diese Parameter untersuchen lassen, ist eine Voraussetzung, um die Mechanismen der Elektronenübertragung über große Entfernungen aufklären zu können.

Komplementäre DNA-Einzelstränge bilden eine strukturell genau definierte Doppelhelix, d. h. Oligonucleotide sollten sich als molekulare Matrizen eignen, um an definierten Positionen Redoxzentren anzubringen, die photochemisch aktiv und spektroskopisch erfassbar sind. Nach den Ergebnissen einer neueren theoretischen Arbeit<sup>[4]</sup> könnte die Nucleotidsequenz derart modifizierter DNA die Kopplung zwischen Elektronendonator und -acceptor nachhaltig beeinflussen.

Um diese Annahme zu prüfen, haben wir einen neuen Zugang zu DNA-Doppelsträngen mit Ruthenium-Modifikationen entwickelt, wobei sich der Abstand zwischen Donor und Acceptor auf eine beliebige Zahl von Basenpaaren einstellen läßt. Das Ziel war die Herstellung einer Serie von Ruthenium-modifizierten DNA-Derivaten, bei denen 1. die Rutheniumkomplexe fest an einer bestimmten Position der Doppelhelix gebunden sind, 2. das Redoxpotential eines jeden Komplexes unabhängig eingestellt werden kann, 3. die Struktur der DNA-Doppelhelix von der Gegenwart der Rutheniumkomplexe unberührt bleibt und 4. sich die Redoxzustände von Donor und Acceptor spektroskopisch unterscheiden lassen. Die neue Synthesestrategie ermöglicht es, Redoxzentren unterschiedlichen Potentials an eine Reihe von Oligonucleotiden zu koppeln (Abb. 1). Diese müssen dazu an der 5'-terminalen Ribose in 2'-Position eine primäre Aminogruppe aufweisen. Anhand der an diesem System gemessenen Elektronenübertragungsgeschwindigkeiten sollte es möglich sein, genaueren Einblick in die Kopplung zwischen Elektronendonator und -acceptor zu erhalten.

Unsere Strategie zur Derivatisierung von DNA mit Übergangsmetallkomplexen unterscheidet sich von der vorausgegangenen Arbeiten über die Modifikation von Oligonucleotiden mit organischen Verbindungen und Metallkomplexen, bei denen die Fragmente an die endständigen Phosphatgruppen<sup>[5, 6]</sup>, an heterocyclische Basen<sup>[7-11]</sup> und an Ribosen<sup>[12, 13]</sup> gekoppelt wur-

\* Dr. T. J. Meade, Dr. J. F. Karyem  
Division of Biology and The Beckman Institute  
California Institute of Technology  
Pasadena, CA 91125 (USA)  
Telefax: Int. + 818/449-5163

\*\* Diese Arbeit wurde von den Donors of The Petroleum Research Fund (verwaltet von der American Chemical Society), der Research Corporation und dem Biological Imaging Center des Beckman Institute gefördert. Wir danken Harry Gray, Jay Winkler, I-Jy Chang und Robert Kaiser (alle California Institute of Technology) für hilfreiche Diskussionen.

- [1] a) H. Mitsuya, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 1911; b) D. M. Huryn, M. Okabe, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1745; c) M. I. Johnston, D. F. Hoth, *Science* **1993**, *260*, 1286.
- [2] a) J. Balzarini, G.-j. Kang, M. Dalal, P. Herdewijn, E. de Clercq, S. Broder, D. G. Johns, *Mol. Pharmacol.* **1987**, *32*, 162; b) M. M. Mansuri, J. E. Starrett, I. Ghazzouli, M. J. M. Hitchcock, R. Z. Sterzycki, V. Brankovan, T.-S. Lin, E. M. August, W. H. Prusoff, J.-P. Sommadossi, J. C. Martin, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 461. c) Stavudin wurde vor kurzem von der United States Food and Drug Administration zur Behandlung von AIDS- und HIV-Infektion zugelassen: *Chem. Eng. News* **1994**, *72* (27), 22.
- [3] a) E. A. Kaczka, E. L. Dulaney, C. O. Gitterman, H. B. Woodruff, K. Folkers, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1964**, *14*, 452; b) E. Walton, F. W. Holly, G. E. Boxer, R. F. Nutt, S. R. Jenkins, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 659; c) S. Penman, M. Rosbach, M. Penman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1970**, *67*, 1878.
- [4] a) A. Todd, T. L. V. Ulbricht, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3275; b) W. W. Lee, A. Benitez, C. D. Anderson, L. Goodman, B. R. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1906; c) J. Horwitz, J. Chua, M. A. Da Rooze, M. Noel, I. L. Klundt, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 205; d) C. J. Rizzo, J. P. Dougherty, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4129.
- [5] C. U. Kim, P. F. Misco, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5733.
- [6] a) Zu Synthesen von AZT ausgehend von achiralen Vorstufen siehe: M. W. Hager, D. C. Liotta, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5117; b) M. E. Jung, J. M. Gardiner, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2614.
- [7] F. E. McDonald, C. B. Connolly, M. M. Gleason, T. B. Towne, K. D. Treiber, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6952.
- [8] Y. Gao, J. M. Klunder, R. M. Hanson, H. Masamune, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
- [9] a) N. Ikeda, I. Arai, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 483; b) E. J. Corey, C.-M. Yu, D.-H. Lee, *ibid.* **1990**, *112*, 878.
- [10] a) H. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, K. Okano, K. Matsumoto, H. Matsushita, *Heterocycles* **1993**, *36*, 665; b) J. Wang, J. A. Wurster, L. J. Wilson, D. Liotta, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4881.
- [11] Allylalkohol ist zwar nach 24 h bei -20 °C noch nicht vollständig umgesetzt, aber die Epoxidierung wird an dieser Stelle abgebrochen, um einen hohen Enantiomerenüberschuß des Pivalinsäureglycidylesters **2** zu gewährleisten. Die Nebenprodukte (Pivalinsäureallylester und 2-Phenyl-2-propanol) werden chromatographisch an Kieselgel entfernt.
- [12] M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391.
- [13] M. Bednarski, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7060.
- [14] F. W. Lichtenthaler, P. Voss, A. Heerd, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2141.
- [15] a) T.-S. Lin, M.-Z. Luo, M.-C. Liu, S. B. Pai, G. E. Dutschman, Y.-C. Cheng, *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *47*, 171; b) T.-S. Lin, M.-Z. Luo, M.-C. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3477.
- [16] a) P. C. Kline, A. S. Serianni, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7373; b) E. P. Nikonowicz, A. Pardi, *Nature (London)* **1992**, *355*, 184; c) R. T. Batey, M. Inada, E. Kujawinski, J. D. Puglisi, J. R. Williamson, *Nucleic Acids Res.* **1992**, *20*, 4515; d) M. J. Michnicka, J. W. Harper, G. C. King, *Biochemistry* **1993**, *32*, 395; e) S. Quant, R. W. Wechselberger, M. A. Wolter, K.-H. Wörner, P. Schell, J. W. Engels, C. Griesinger, H. Schwalbe, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6649.