

## 272. Eine einfache Darstellungsmethode für Nucleosid-5'-amidophosphorsäurediester

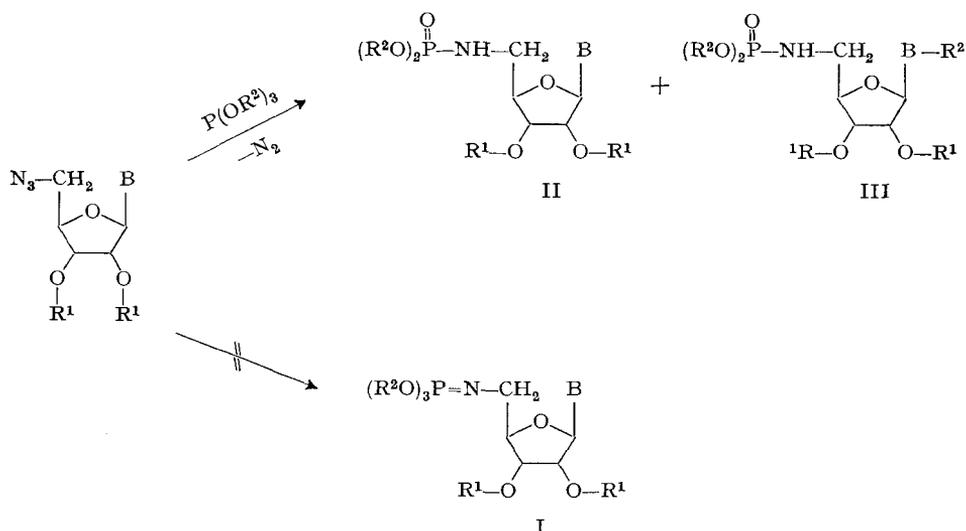
von **Vratislav Kvita** und **Gerhard Baschang**

Zentrale Forschungslaboratorien der CIBA-GEIGY AG, Basel

(11. IX. 72)

*Summary.* The reaction of phosphites with derivatives of 5'-azido-uridine and 5'-azido-adenosine in the presence of nucleophiles is a simple method to obtain the corresponding 5'-amido-phosphoric esters. The dependency of heterocyclic alkylation of reaction temperature and solvent has been investigated.

Eine kürzlich erschienene Arbeit von *W. Freist et al.* [1] veranlasst uns, über eigene Versuche zu berichten und die Befunde dieser Autoren zu ergänzen. Beim Versuch, Iminphosphorane vom Typ I nach *Kabachnik et al.* [2] herzustellen, erhielten wir in glatter Reaktion Phosphorsäurediesteramide (II):



Dabei beobachteten wir mit wenigen Ausnahmen eine Alkylierung des Heterocyclus zu III, die sich durch erhöhte Temperatur steigern (s. Tab. 2) und mit Nucleophilen wie Pyridiniumacetat, -benzoat, Morpholin und DMF unterdrücken liess (s. Tab. 1). Adenosinderivate wurden weniger leicht alkyliert, doch konnten wir nach saurer Hydrolyse papierchromatographisch eine Mischung von drei alkylierten Adeninderivaten nachweisen. Unsere Ergebnisse sind in den Tab. 1 und 2 zusammengefasst. Da die eingeführten Reste  $R^2$  die  $\epsilon$ -Werte deutlich beeinflussen, wurden diese in Tab. 1 aufgenommen. Das hier beschriebene Verfahren gestattet, in einfacher Weise Nucleotidamide herzustellen.

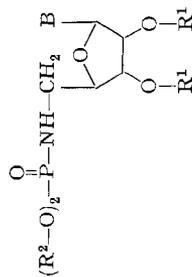
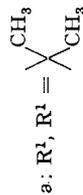


Tabelle 1. Darstellung von Nucleosid-5'-amidophosphorsäureestern (II)

B	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Lösungs- mittel	Nucleophil	T (°C)	Ausbeute % d. Th.	$\lambda_{max}$ [nm] (MeOH)	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	$[\alpha]_D^{20}$ CHCl <sub>3</sub>	Smp. °C	präparative Chromato- graphie Fliesmittel	Rf
U	a	CH <sub>3</sub>	1	Morpholin	RT.	71	258	9,45	- 5,9	amorph	Benzol/EtOH 9:1	1,30
3-Me-U	a	CH <sub>3</sub>	2	-	RT.	70	257	9,82	+ 0,8	amorph	CHCl <sub>3</sub> /MeOH 9:1 Benzol/EtOH 9:1	0,82
3-Et-U	a	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	-	RT.	70	258	8,90	- 0,9	amorph	CHCl <sub>3</sub> /Aceton 65:35	1,34
U	a	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	Morpholin	RT.	80	256	9,58	- 4,9	amorph	CHCl <sub>3</sub> /EtOH 9:1	1,46
3-Me-U	a	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2	-	RT.	66	256	9,03	- 0,2	amorph	CHCl <sub>3</sub> /Aceton 45:55	1,40
U	b	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	PhCOOH/ Pyridin	RT.	61	256	9,90	+ 3,7	amorph	CHCl <sub>3</sub> /MeOH 9:1	1,34
U	a	<i>neo</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	4	-	RT.	41	257	10,15	- 4,3	amorph	CHCl <sub>3</sub> /Aceton 65:35	1,52
U	a	CCl <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	4	-	RT.	80	257	8,85	- 3,5	105	CHCl <sub>3</sub> /MeOH 95:5	1,84

U	a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	-	80	45	256	10,25	-19,1	amorph	CHCl <sub>3</sub> /Aceton 8:2	1,87
3-Me-U	a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	-	80	53	257	9,38	-14,4	amorph	CHCl <sub>3</sub> /Aceton 8:2	2,23
U	a	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	5	Morpholin	60	74	258	9,72	- 5,8	75	Cyclohexan/ Essigester 1:1	2,26
U	b	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	5	PhCOOH/ Pyridin	50	69	256	9,60	+ 1,9	58-62	CHCl <sub>3</sub> /Aceton 83:17	1,87
Ad	a	CH <sub>3</sub>	1	Morpholin	RT.	77	258	14,37	-10,2	223	CHCl <sub>3</sub> /MeOH 9:1	1,28
Ad	b	CH <sub>3</sub>	2	-	80	60	258	15,45	-13,1	244	Umkryst. MeOH	1,13
Ad	b	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3	PhCOOH/ Pyridin	RT.	42	259	15,57	-59,2	153	CHCl <sub>3</sub> /EtOH 85:15	1,46
Ad	b	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	5	PhCOOH/ Pyridin	50	45	259	14,4	-42,4	84	CHCl <sub>3</sub> /EtOH 95:5	1,87



b: R<sup>1</sup> = COCH<sub>3</sub>

B: U = Uracil, 3-Me-U = 3-Methyl-uracil, 3-Et-U = 3-Äthyl-uracil, Ad = Adenin

Lösungsmittel: 1 = Methanol

2 = Dichloräthan

3 = Isopropylalkohol

4 = Dioxan

5 = Benzol

Rf = Rf-Werte bezogen auf Isopropyliden-uridin im DC. mit C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/CH<sub>3</sub>OH 8:2 als Laufmittel

Die Ausbeuten beziehen sich auf analysenreine Substanzen.

Tabelle 2. Einfluss von Temperatur und Lösungsmittel auf die Ausbeute an II und III

B	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	T (°C)	Lösungsmittel	Dauer in Std.	% II <sup>1)</sup>	% III <sup>1)</sup>
U	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	a	RT.	Dichloräthan	24	33	66
U	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	a	RT.	Pyridin	24	80	20
U	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	a	80	Dichloräthan	24	25	75
U	CH <sub>3</sub>	a	100	P(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	24	5,5	90
U	CH <sub>3</sub>	a	RT.	Dichloräthan	24	30	60
U	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	a	RT.	Dioxan	24	72	—
U	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	a	RT.	Dioxan	24	58	26 <sup>2)</sup>
U	$\begin{array}{l} \text{—CH}_2 \\ \text{—CH}_2 \diagdown \text{C} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{—CH}_2 \end{array}$	a	RT-80	Dichloräthan	24	0	0
U	CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	a	RT	Dichloräthan	6	100	0

<sup>1)</sup> Ausbeuten spektrophotometrisch von DC.-Platten bestimmt.

<sup>2)</sup> Alkylierung an O und N.

*Experimentelles.* Die Smp. wurden in einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Sämtliche Verbindungen gaben korrekte Elementaranalysen und sind durch NMR.-Spektren belegt. UV.-Spektren wurden mit einem Spektralphotometer *Beckman* DBG in Methanol gemessen. Dünnschichtchromatographie erfolgte an Kieselgel G *Merck* mit Leuchtstoffzusatz, präparative Chromatographie an Kieselgel 60 *Merck*.

*Allgemeine Vorschrift:* Zur 5–10proz. Lösung eines 5'-Azido-nucleosids und gegebenenfalls 5–10 Äqu. eines Nucleophils oder DMF. (s. Tab.1) gibt man bei Raumtemperatur 5 Äqu. eines Phosphorigsäuretriesters und hält das Reaktionsgemisch bei der angegebenen Temperatur (s. Tab.1) bis das Azid verschwunden ist (10–20 Std.). Anschliessend dampft man Lösungsmittel und Phosphit i. V. bei 60–70° ab und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel in den angegebenen Lösungsmitteln (s. Tab.1).

#### LITERATURVERZEICHNIS

[1] *W. Freist, K. Schattha, F. Cramer & B. Jastorff*, Chem. Ber. 105, 991 (1972).

[2] *M. I. Kabachnik & V. A. Gilyarov*, Izvest. Akad. Nauk. SSSR, Otdel. Khim. Nauk. 1956, 790, Chem. Abstr. 51, 1823b (1957).

#### Erratum

Helv. 54, 1777 (1971), Abhandlung Nr. 190 von *V. Rautenstrauch* und *G. Ohloff*: Folgende *Formeln* müssen vertauscht werden: 3 ↔ 5, 9 ↔ 10.