

NUCLEOTIDE, V : SYNTHESSE UND EIGENSCHAFTEN VON URIDIN-3',5'-CYCLOPHOSPHAT-
TRIESTERN

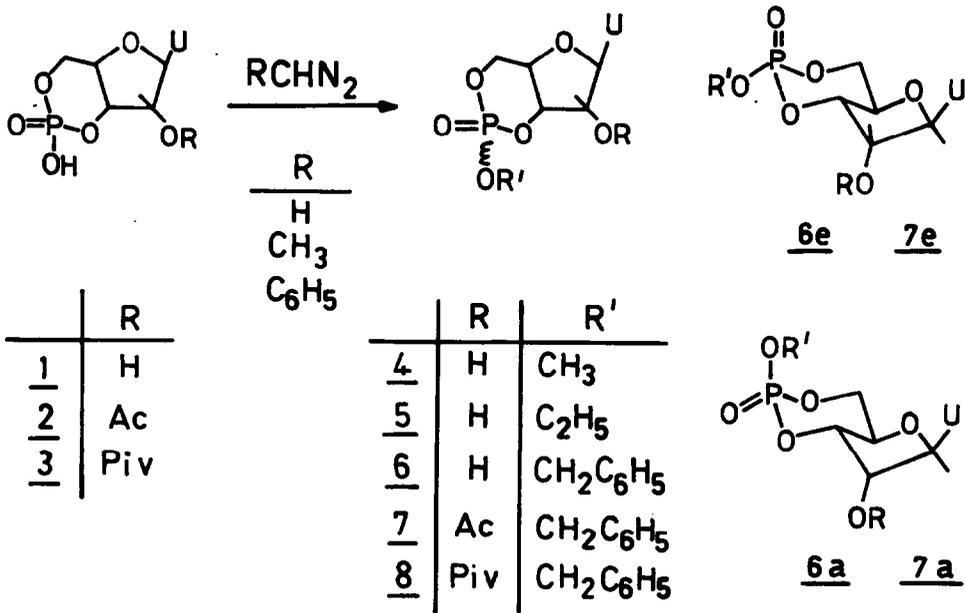
J. ENGELS, W. PFLEIDERER*

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz, D-7750 Konstanz, Postfach 7733, West Germany

(Received in Germany 19 March 1975; received in UK for publication 10 April 1975)

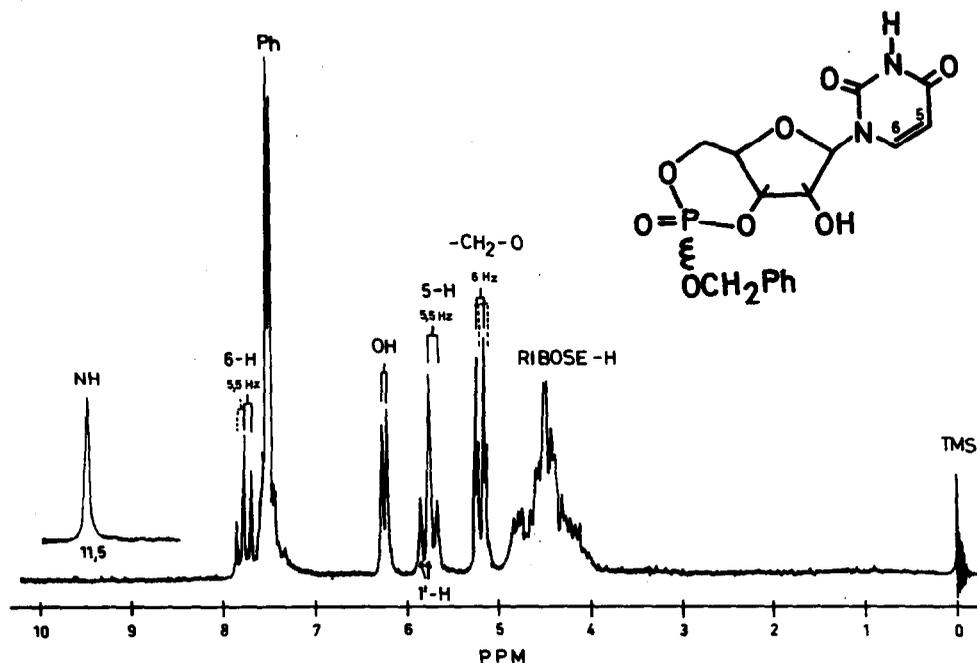
Die Veröffentlichung von J. NAGYVARY et al. [1] über die Synthese cyclischer 3',5'-Adenosinphosphattriester veranlaßt uns, über eigene Untersuchungen auf dem Gebiet der cyclischen Nucleosidphosphattriester zu berichten. Diese Substanzklasse, die unseres Wissens erstmals bei ^{31}P -NMR-Untersuchungen des 3',5'-Thymidinmethylphosphats [2] Erwähnung findet, ist in der Literatur nur in wenigen Arbeiten unterschiedlicher Zielsetzung angesprochen [3-7]. Als Darstellungsmethoden werden dabei Alkylierungen der Silber- bzw. Kupfersalze cyclischer Phosphate, die Veresterung von Cyclophosphaten mit Hilfe von Sulfonylverbindungen, die cyclische Phosphitbildung mit anschließender Oxidation sowie die intramolekulare Umesterung von Triestern genannt.

Der Ausgangspunkt unserer eigenen Experimente war die klassische Arbeit von TODD und Mitarbeitern [8], in der Uridin-3'-phosphat mit Diazomethan und Phenyl-diazomethan in die entsprechenden offenen Triester umgewandelt wurde. Unter analogen Bedingungen traten mit dem 2',3'-Uridincyclophosphat insofern Schwierigkeiten auf, als es aufgrund der schon von WESTHEIMER [9] bei 5-Ringphosphattriestern gezeigten, großen Hydrolyseempfindlichkeit in dieser Reihe nicht gelang, einen beständigen Cyclophosphattriester zu isolieren oder eindeutig zu identifizieren. Günstigere Resultate ließen sich mit den 6-gliedrigen Analoga erhalten, denn verschiedene Uridin-3',5'-cyclophosphate 1 - 3 lieferten in absolutem Methanol bei Titration mit ätherischer Diazoalkanlösung bis pH 6 die entsprechenden Triester 4 - 8. Sie lassen sich schichtchromatographisch auf Kieselgel mit Chloroform-Methanol-Gemischen von den übrigen Reaktionsprodukten abtrennen und durch Lyophilisieren aus Dioxan in Form amorpher Feststoffe gewinnen.



Die Problematik bei der Produktanalyse bestand darin, daß die Synthese ein diastereomeres Triestergemisch liefert, wobei der neue Ligand entweder in eine axiale oder äquatoriale Position eingetreten ist. Im NMR-Spektrum Abb. 1 geben sich die beiden Diastereomeren an der geringfügig verschiedenen chemischen Verschiebung der O-R'-Signale zu erkennen und es ist auf dieser Basis auch eine annähernde Gehaltsbestimmung möglich.

Sämtliche Versuche, 4 und 5 auf chromatographischem Wege in die beiden Komponenten zu trennen, blieben bisher erfolglos, wogegen bei 6 und 7 die Mehrfachentwicklung auf Kieselgel zum Ziele führte und erstmals jeweils die beiden Diastereomeren 6a; 7a und 6e; 7e in analysenreiner Form isoliert werden konnten.



Eine konfigurative Zuordnung der gebildeten 1,3,2,-Dioxaphosphorinan-2-one läßt sich anhand einer IR-Analyse der P=O Frequenz und der Lage der ^{31}P -NMR-Signale treffen [10], wobei als Regel gilt, daß die axiale P=O Funktion sowohl bei niedriger Wellenzahl als auch niedrigerem Feld in Erscheinung tritt. Ein weiteres Kriterium bildet das als gauche-Effekt [11] bezeichnete Phänomen, das für eine thermodynamische Bevorzugung von 1,3,2-Dioxaphosphorinan-2-onen mit axialen O-R Resten spricht. Nach den experimentellen Befunden liegt das Diastereomerenverhältnis a:e bei etwa 70:30.

Eine sterische Beeinflussung der Produkteverteilung durch Variation des 2'-O-Substituenten wurde ebenfalls versucht, doch blieb bei der Bildung von **8** der erwartete Effekt aus, da eine überwiegende Bevorzugung des axialen Liganden nicht auftrat.

Untersuchungen über die Hydrolyse der isomeren cyclischen Phosphorsäuretriestere sind im Gange.

- IV. Mitteilung: G.REITZ, W.PFLEIDERER, Chem.Ber. 108 (1975) im Druck.
1. J.NAGYVARY, R.N.GOHIL, C.R.KIRCHNER, J.D.STEVENS, Biochem.Biophys. Res.Comm. 55, 1072 (1973)
R.N.GOHIL, R.G.GILLEN, J.NAGYVARY, Nucleic Acid Res. 1, 1691 (1974)
 2. G.M.BLACKBURN, J.S.COHEN, LORD TODD, Tetrahedron Lett. 2873 (1964)
 3. J.G.FALBRIARD, T.H.POSTERNAK, E.W.SUTHERLAND, Biochem.Biophys.Acta 148, 99 (1967)
 4. F.ECKSTEIN, J.RIZK, Chem.Ber. 102, 2362 (1969)
 5. G.BASCHANG, V.KVITA, Angew.Chem. 85, 44 (1973)
 6. J.H. van BOOM, P.M.J.BURGERS, P.van DEURSEN, C.B.REESE, J.C.S.Chem.Comm. 618 (1974)
 7. K.W.STAHL, F.E.KÖSTER, E.SCHLIMME, Synthesis 426 (1974)
 8. D.M.BROWN, D.I.MAGRATH, A.R.TODD, J.Chem.Soc. (London), 4396 (1955)
 9. F.H.WESTHEIMER, Accounts Chem.Res. 1, 70 (1968)
 10. D.B.COOPER, T.D.INCH, G.J.LEWIS, J.C.S.Perkin I, 1043 (1974)
J.P.MAJORAL, J.NAVECH, Bull.Soc.Chim.France, 95 (1971)
J.A.MOSBO, J.G.VERKADE, J.Amer.Chem.Soc., 94, 8224 (1972); 95, 4659 (1973)
 11. S.WOLFE, Accounts Chem.Res. 5, 102 (1972)