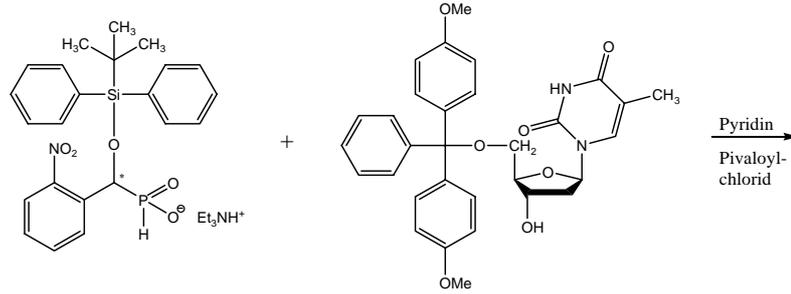
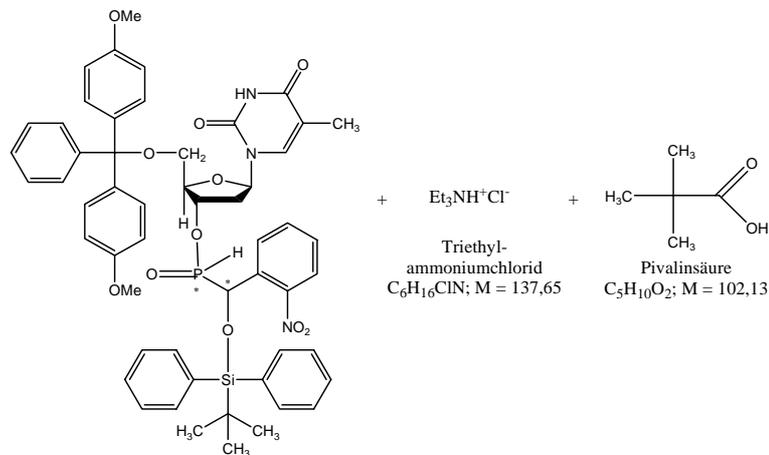


# Darstellung von (*tert.*-Butyl-diphenylsilyloxy)-(2-nitrophenyl)-methylphosphinsäure- [5'-O-4,4'-dimethoxytriphenylmethyl]-thymidyl-3'-ester



(*tert.*-Butyl-diphenylsilyloxy)-  
(2-nitrophenyl)-methanphosphinat  
(Triethylammoniumsalz)  
 $C_{29}H_{41}N_2O_5PSi$ ;  $M = 556,71$

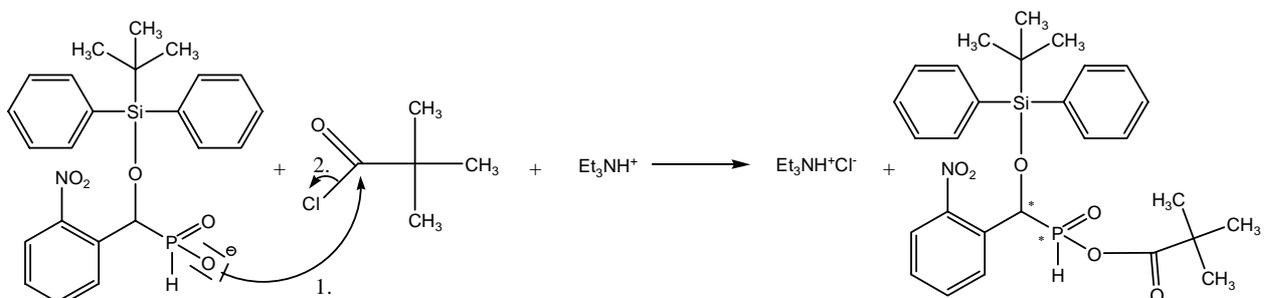
(5'-O-4,4'-dimethoxy-triphenylmethyl)-thymidin  
 $C_{31}H_{32}N_2O_7$ ;  $M = 544,59$



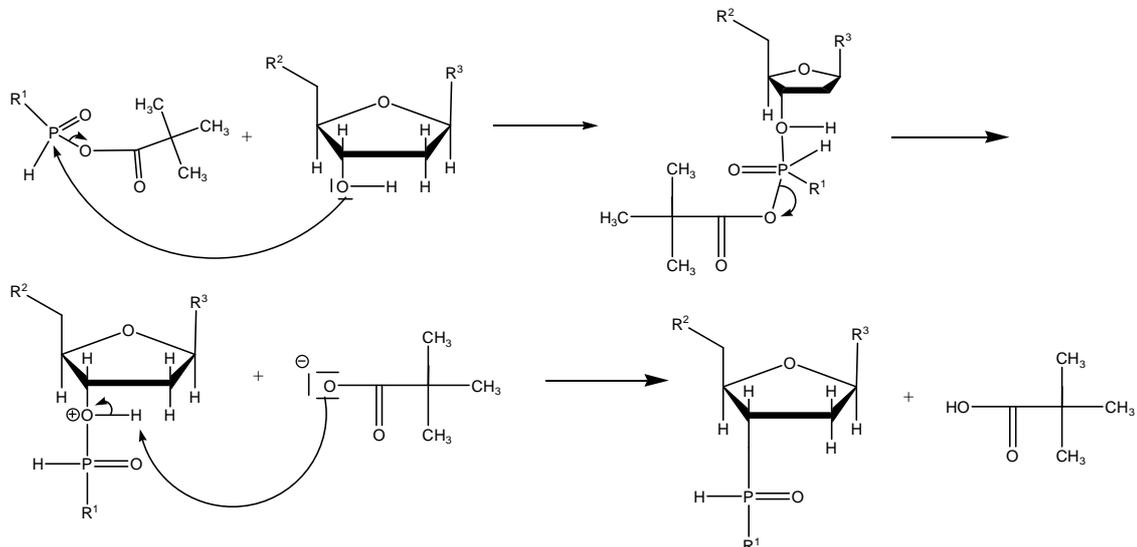
(*tert.*-Butyl-diphenylsilyloxy)-(2-nitrophenyl)-  
methylphosphinsäure-[5'-O-4,4'-dimethoxy-  
triphenylmethyl]-thymidylester  
 $C_{54}H_{56}N_3O_{11}PSi$ ;  $M = 982,10$

## 1. Mechanismus / Reaktionsgleichungen [2]:

Zunächst greift das negativ geladene Sauerstoffatom der Phosphinsäuregruppe das Carbonyl-Kohlenstoffatom des Pivaloylchlorids nucleophil an. In zwei Schritten (Additions-Eliminierungs-Mechanismus) wird die C-O-Bindung geknüpft und anschließend ein Chloridion eliminiert, welches mit dem Triethylammonium-Anion des eingesetzten Salzes Triethylammoniumchlorid bildet. Es entsteht ein gemischtes Säureanhydrid



Im nächsten Schritt greift das Sauerstoffatom der 3'-Hydroxygruppe des Thymidins das Phosphoratom des gebildeten gemischten Säureanhydrids nucleophil an, wiederum in einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus wird zunächst die P-Thymidin-Bindung geknüpft und anschließend der Pivalinsäure-Rest als Anion abgespalten. Dieser abstrahiert zum Ladungsausgleich das Proton der vormaligen Hydroxy-Gruppe des



Thymidinderivates ab, wobei letztlich Pivalinsäure entsteht.

## 2. Durchführung [1]:

Die bei dieser Darstellung verwendeten bzw. entstehenden Stoffe sind z.T. licht- und hydrolyse- bzw. sauerstoffempfindlich. Deshalb wurden die Arbeitsgänge unter Stickstoff als Inertgas und bis zum Abbruch der Reaktion unter Wasserausschluß (abs. Lösungsmittel, getrocknete Geräte etc.) durchgeführt.

In einem 250 ml-Stickstoffkolben wurden 4.0 g (7.1 mmol) (*tert*-Butyl-diphenylsilanyloxy)-(2-nitrophenyl)-methanphosphinat (Triammoniumsalz) und 3.9 g [7.1 mmol] 5'-O-(4,4'-Dimethoxy-triphenylmethyl)-thymidin zweimal mit je 15 ml abs. Pyridin codestilliert und anschließend in ca. 150 ml abs. Pyridin gelöst. Nach rascher Zugabe von 3.9 g [32 mmol] Pivaloylchlorid wird die Reaktionsmischung für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktion wird durch schnelles Überführen in ca. 400 ml Dichlormethan und sofortiges Ausschütteln mit ca. 400 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung abgebrochen.

Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und anschließend im Ölpumpenvakuum entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel: Ethylacetat/Hexan 7:3) gereinigt. Aufgefangen wurden zwei getrennte Produktfraktionen, die Separation erfolgte unter DC-Kontrolle.

Reaktion und Reinigung wurden dünnschichtchromatographisch verfolgt (Laufmittel: Ethylacetat/Hexan 7:3; Detektion: UV-Licht bzw. HCl-Dampf): Schutzgruppen  $R_f = 0.9-1$  (breite Zone); Edukt:  $R_f = 0-0.2$ ; Produkt  $R_f = 0.35-0.4$ . Auf den DC-Folien waren deutlich zwei verschiedene Produktzonen zu erkennen, es handelte sich vermutlich um Diastereomere, die sich zwar nicht vollständig durch die Säule, wohl aber durch die DC voneinander trennen ließen.

### 3. Ausbeute:

Es wurden 1.6 g (2.9 mmol) [(*tert.*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-(2-nitrophenyl)-methylphosphinsäure]-5'-O-(4,4'-dimethoxytri-phenylmethyl)-thymidyl-3'-ester erhalten, dies entspricht einer Ausbeute von 28%, die Literaturausbeute beträgt 53% [1].

### 4. Charakterisierung [2]:

Gelblicher, nicht kristalliner, licht- und luftempfindlicher Feststoff. Da es sich um ein Gemisches aus vier Diastereomeren handelt und sich das Produkt leicht und über einen weiten Temperaturbereich zersetzt, wurde kein Schmelzpunkt bestimmt.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Benzol- $d_6$ ):  $\delta/\text{ppm} = 9.87-9.63$  (m, 1 H, H-3 (N-HThy)), 8.05-7.88 (m, 4 H, Nitro-Aromat), 7.69-7.10 (m, 23 H, Aromat, Benzol), 6.90-6.83 (m, 6 H, Ph-O-CH<sub>3</sub>), 6.55-6.01 (m, 2.5 H, Thy-H1',  $\alpha$ -CH,  $\frac{1}{2}$  PH), 5.52-5.15 (m, 1 H, Thy-H3'), 4.55-4.06 (m, 1 H, Thy-H4'), 3.76-3.40 (m, Thy-H5', OMe), 2.08-2.54 (m, Thy-H2'), 1.90-1.83 (m, 3 H Thy-CH<sub>3</sub>), 1.16-1.13 (m, 9 H, *t*-Bu).

$^{31}\text{P-NMR}$  (202 MHz, Benzol- $d_6$ , H-entk.):  $\delta/\text{ppm} = 31.78, 31.76, 31.52, 31.49$   
(vier Singulets, vier Diastereomere)

$^{31}\text{P-NMR}$  (202 MHz, Benzol- $d_6$ , H-gek.):  $\delta/\text{ppm} = 31.78$  ( $^1J_{\text{PH}} = 566$  Hz),  
31.50 ( $^1J_{\text{HP}} = 566.2$  Hz)

## 5. Gefahrenpotentiale / Entsorgung [3,4]:

Substanz	Gef.-Symb.	MAK-Wert	R-Sätze	S-Sätze	Entsorgung
Pyridin	F, Xn	16 mg/m <sup>3</sup>	11-20/21/22	26-28.1	Wird in Behälter für halogenfreie org. Lösungsmittel gegeben.
Ethylacetat	F, Xi	1500 mg/m <sup>3</sup>	11-36-66-67	16-26-33	Behälter für halogenfreie organische Lsgm.
Pivaloylchlorid	F, C	(*)	11-34-36/37	16-26-36/37/39-45	Behälter für halogenhaltige organische Lsgm.
Petrolether (Sdp. 50-70 °C)	F, Xn, N	180 mg/m <sup>3</sup>	11-52/53-65	9-16-23.2-24-33-62	Behälter für halogenfreie organische Lsgm.
5'-O-(4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl)-thymidin	(*)	(*)	(*)	(*)	Behälter für halogenfreie organische Lsgm.
(tert-Butyl-diphenylsilanyloxy)-(2-nitrophenyl)-methanphosphinat	(*)	(*)	(*)	(*)	Behälter für halogenfreie organische Lsgm.
Dichlormethan	Xn	350 mg/m <sup>3</sup>	40	23.2-24/25-36/37	Behälter für halogenhaltige organische Lsgm.
Natriumhydrogen carbonat	-	-	-	-	In Wasser lösen, verdünnt in den Ausguß
Natriumsulfat	-	-	-	-	In Wasser lösen, verdünnt in den Ausguß.

(\*) keine Angaben in der Literatur/noch nicht vollständig geprüft

## 6.Literatur

[1] A. Hohlfeld, C. Meier, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, im Druck, **2003**.

[2] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, Thieme-Verlag, Stuttgart, 5. überarb. Aufl. **1995**.

[3] Merck ChemDAT Datenbank Chemische Stoffe, Sicherheitsdaten, Stand Jan. **2003**.

[4] Sigma-Aldrich Chemical Safety Data, [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com).

Anlage: - NMR-Spektren