4.4.4-Trichlor- Δ^2 -1-butenyl-dichlorphosphat und -dichlorphosphit, zwei Reagentien für die Synthese von Oligonukleotiden

4,4,4-Trichloro- Δ^2 -1-butenyl-dichlorphosphate and -dichlorophosphite, two Reagents for the Synthesis of Oligonucleotides

Peter Seidel und Ivar Ugi*

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München, Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

Z. Naturforsch. **35b**, 1584–1586 (1980); eingegangen am 19. August 1980

Phosphorylation of Trimethylsilyl Ethers, Trichlorobutenol Derivatives

The preparation of 4,4,4-Trichloro- Δ^2 -1-butenyl-dichlorphosphate and -dichlorophosphite from the corresponding P(V) and P(III) compounds is described.

Das 2.2.2-Trichlorethyl-dichlorphosphat (**1**) [1] dient häufig als phosphorylierendes Reagens bei der Synthese von Oligonukleotiden. Wegen der Labilität der 2.2.2-Trichlorethyl-Gruppe (TCE) in basischen Medien und ihrer nicht immer befriedigend verlaufenden reduktiven Abspaltung mittels Zink [2] erschien es wünschenswert, ähnliche phosphorylierende Reagentien zu finden, denen die obigen Nachteile nicht anhaften. Kürzlich berichteten Kellner und Ugi über die Synthese von 2-Trichlormethyl-2-propyl-dichlorphosphat (**2**) [3], eines Analogons des Trichlorethyl-dichlorphosphats (**1**). Dieses Reagens erscheint für die Synthese von Oligonukleotiden vielversprechend, denn die 2-Trichlormethyl-2-propyl-Gruppe (TCB) ist gegen Säuren und Basen außerordentlich stabil, läßt sich aber mittels Co^{I} -Phthalocyanin $^{\ominus}$ unter schonenden Bedingungen rasch und glatt abspalten [4]. Dieses Phosphorylierungsmittel ist allerdings wegen der Sperrigkeit der TCB-Gruppe relativ reaktionsträge [5]. In der Erwartung, daß das 4.4.4-Trichlorcrotyldichlorphosphat $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OPOCl}_2$ (**3**) als phosphorylierendes Reagens bei der Synthese von Oligonukleotiden Vorteile gegenüber **1** und **2** aufweist, haben wir **3** gemäß nachstehendem Formelschema synthetisiert:

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. Ivar Ugi. 0340-5087/80/1200-1584/\$ 01.00/0

Die photochemische Addition von CBrCl_3 an Allylalkohol liefert ein einheitliches Produkt **5** in guter Ausbeute, während die von Le Coq [6] untersuchten Azo-bis-isobutyronitril initiierten analogen radikalischen Additionen weniger befriedigend verlaufen. Die Trimethylsilylierung von **5** zu **6** mit Hexamethyldisilazan und Trimethylsilylchlorid [7] und die nachfolgende Bromwasserstoff-Abspaltung mittels 1.5-Diazabicyclo[4.3.0]nonen-(5) (DBN) führt zu **7**, das sich bei 20 °C mit POCl_3 in 24 h zum Dichlorphosphat (**3**) umsetzt [8].

In einer analogen Reaktion kann **7** mit Phosphor-trichlorid umgesetzt werden. Man erhält in guter Ausbeute 4.4.4-Trichlor- Δ^2 -1-butenyl-dichlorphosphit (**8**).

Experimenteller Teil

1. 2-Brom-4.4.4-trichlorbutanol (**5**)

58,1 g (1,0 mol) Allylalkohol und 218,1 g (1,1 mol) Bromtrichlormethan werden in einem Reaktor aus Duran-Glas (undurchlässig für Licht mit einer Wellenlänge von weniger als 300 nm) auf 0 °C gekühlt und von außen mit einer Philips UV-Lampe (Type KI 2701, 300 W) bestrahlt. Während der 15-stdg. Belichtungszeit darf die Temperatur im Reaktor 8 °C nicht übersteigen. Nach dieser Zeit beträgt der Umsatz 90,5% d.Th. (bezogen auf den Alkohol). Die Ausgangsverbindungen werden im Vakuum (0,1 Torr) abgezogen, der Rückstand wird destilliert.

Man erhält 223,6 g (87,2% d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit **5**.

$C_4H_6BrCl_3O$ (5): Sdp._{0,05}: 68–70 °C.

$\delta(^1H, CDCl_3) =$ 4,4 ppm (pseudo quintett, 3,0 Hz, 1 H, $-\underline{CH}Br-$);
4,0 ppm (d, 3,0 Hz, 2 H, $-\underline{CH}_2-C\dot{C}l_3$);
3,7 ppm (s, 1 H, $-\underline{OH}$);
3,4 ppm (d, 3,0 Hz, 2 H, $-\underline{CH}_2-OH$).

$\delta(^{13}C, CDCl_3) =$ 49,4 ppm (d, $-\underline{CH}Br-$);
58,2 ppm (t, $-\underline{CH}_2-C\dot{C}l_3$);
66,3 ppm (t, $-\underline{CH}_2-OH$);
96,7 ppm (s, $-\underline{C}Cl_3$).

2. 2-Brom-4.4.4-Trichlorbutyl-trimethylsilylether (6)

205,1 g (0,8 mol) 5 werden mit 500 ml Petrolether (80/120 °C) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu tropft man erst 45,2 g (0,28 mol) Hexamethyldisilazan und anschließend 32,7 g (0,3 mol) Chlortrimethylsilan, beides in jeweils 200 ml Petrolether gelöst, so zu, daß die Temperatur 5 °C nicht übersteigt. Nachdem die Komponenten vereinigt sind, läßt man langsam auf Raumtemperatur kommen und rührt 24 h nach. Die Reaktionslösung wird unter Schutzgas vom ausgefallenen NH_4Cl abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand destilliert.

Die Ausbeute beträgt 235,3 g (89,5% d.Th. bezogen auf 5).

$C_7H_{14}BrCl_3OSi$ (6): Sdp._{0,01}: 54–56 °C.

Gef. C 25,59 H 4,29,
Ber. C 25,65 H 4,28.

$\delta(^1H, CDCl_3) =$ 4,5–3,1 ppm (pseudo m, 5 H, $-\underline{CH}_2-\underline{CH}Br-\underline{CH}_2-$);
0,3 ppm (s, 9 H, $-\underline{Si}(\underline{CH}_3)_3$).

$\delta(^{13}C, CDCl_3) =$ 0,3 ppm ($-\underline{Si}(\underline{CH}_3)_3$);
47,2 ppm ($-\underline{CH}Br-$);
58,6 ppm ($-\underline{CH}_2-C\dot{C}l_3$);
66,4 ppm ($-\underline{CH}_2-O-$);
97,4 ppm ($-\underline{C}Cl_3$).

3. 4.4.4-Trichlorbutenyl-(2)-trimethylsilylether (7)

164,3 g (0,5 mol) 6 werden in 500 ml Pentan gelöst und auf –20 °C gekühlt. Anschließend tropft man 75,5 g (0,6 mol) 1.5-Diazabicyclo[4.3.0]nonen-(5) in 500 ml Pentan so zu, daß die Temperatur der Reaktionslösung –10 °C nicht übersteigt. Es wird 5 h bei 0 °C und weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt, der hygroskopische Niederschlag rasch abfiltriert und das Produkt im Vakuum (0,01 Torr) über eine 15 cm lange Vigreux-Kolonne destilliert.

Die Ausbeute beträgt 86,8 g (70,1% d.Th. bez. auf 6).

$C_7H_{13}Cl_3OSi$ (7): Sdp._{0,01}: 36–38 °C, Sdp.₁₀: 94 bis 96 °C.

Gef. C 33,96 H 5,35,
Ber. C 33,21 H 5,29.

$\delta(^1H, CDCl_3) =$ 6,3 ppm (pseudo s, 2 H, $-\underline{CH}=\underline{CH}-$);
4,3 ppm (d, 0,5 Hz, 2 H, $-\underline{CH}_2-$);
0,2 ppm (s, 9 H, $-\underline{Si}(\underline{CH}_3)_3$).

$\delta(^{13}C, CDCl_3) =$ 0,5 ppm ($-\underline{Si}(\underline{CH}_3)_3$);
60,6 ppm ($-\underline{CH}_2-$);
94,5 ppm ($-\underline{C}Cl_3$);
132,0 ppm ($=\underline{CH}-\underline{CH}_2-$);
133,4 ppm ($\underline{C}Cl_3-\underline{CH}=\underline{CH}-$).

4. 4.4.4-Trichlor- Δ^2 -1-butenyl-dichlorphosphat (3)

35,0 g (0,141 mol) 7 und 65,0 g (0,424 mol) Phosphoroxychlorid werden unter Feuchtigkeitsabschluß 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das überschüssige Phosphoroxychlorid und das gebildete Trimethylsilylchlorid bei dieser Temperatur im Vakuum (0,01 Torr) abgezogen und der Rückstand bei 120 °C Badtemperatur destilliert.

Die Ausbeute beträgt 22,8 g (55,3% d.Th. bez. auf 7).

$C_4H_4Cl_5O_2P$ (3): Sdp._{0,01}: 101–106 °C.

Gef. C 24,82 H 3,75,
Ber. C 25,42 H 3,56.

$\delta(^1H, CDCl_3) =$ 6,5 ppm (pseudo s, 2 H, $-\underline{CH}=\underline{CH}-$);
5,0 ppm (dd, 2 H, $J_{H-H} = 3$ Hz, $J_{H-P} = 12$ Hz, $-\underline{CH}_2-$).

$\delta(^{13}C, CDCl_3) =$ 67,8 und 68,4 ppm ($-\underline{CH}_2-O-P$);
92,7 ppm ($-\underline{C}Cl_3$);
123,6 und 124,3 ppm ($=\underline{CH}-\underline{CH}_2-$);
137,3 ppm ($\underline{C}Cl_3-\underline{CH}=\underline{CH}-$).

$\delta(^{31}P, C_6D_6) = +4,7$ ppm.

5. 4.4.4-Trichlor- Δ^2 -1-butenyl-dichlorphosphit (8)

41,2 g (0,3 mol) Phosphortrichlorid wird auf 0 °C gekühlt und 24,7 g (0,1 mol) 7 zugetropft. Man rührt noch 6 h bei Raumtemperatur, anschließend wird das überschüssige Phosphortrichlorid und das gebildete Trimethylsilylchlorid im Vakuum (0,01 Torr) abgezogen und der Rückstand destilliert.

Die Ausbeute beträgt 19,2 g (69,5% d.Th. bez. auf 7).

$C_4H_4Cl_5OP$ (8): Sdp._{0,01}: 68–70 °C.

$\delta(^1H, CDCl_3) =$ 6,4 ppm (t, 2 H, $J_{H-H} = 2,5$ Hz, $-\underline{CH}=\underline{CH}-$);
4,9 ppm (dt, 2 H, $J_{H-H} = 2,5$ Hz, $J_{H-P} = 8,5$ Hz, $-\underline{CH}_2-$).

$\delta(^{31}P, C_6D_6) = +177,6$ ppm.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Untersuchungen.

- [1] F. Eckstein und I. Rizk, Chem. Ber. **102**, 2362 (1969); P. I. Zdhanov und S. M. Zhenodarova, Synthesis **1975**, 222 und darin zitierte Literatur.
- [2] J. C. Catlin und F. Cramer, J. Org. Chem. **38**, 245 (1973).
- [3] H. A. Kellner und I. Ugi, Z. Naturforsch. **34b**, 1159 (1979).
- [4] D. Eckert und I. Ugi, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 278 und darin zitierte Literatur; H. Eckert und I. Ugi, Angew. Chem. **90**, 388 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **17**, 361 (1978); H. Eckert, W. Breuer, J. Geller, I. Lagerlund, M. Listl, D. Marquarding, S. Stüber, I. Ugi, S. Zahr und H. v. Zychlinski, IUPAC, Org. Synth. Symp. Proceedings, Jerusalem, Sept. 1978.
- [5] H. A. Kellner, Dissertation, TU München (1980).
- [6] A. Le Coq, Ann. Chim. **1968**, 517.
- [7] S. C. Langer, S. Connell und I. Wender, J. Org. Chem. **23**, 50 (1958).
- [8] J. Fertig, W. Gerrard und H. Herbst, J. Chem. Soc. **1957**, 1488.