

2,4-DINITROPHENYLSULFENYL-NUCLEOSIDE

F. Eckstein

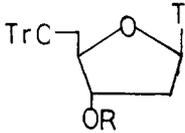
Chemische Abteilung der Medizinischen Forschungsanstalt
der Max-Planck-Gesellschaft, Göttingen.

(Received 14 January 1965)

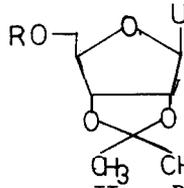
Eine kürzlich erschienene Arbeit (1) veranlaßt uns, über eigene Arbeiten mit Sulfenylnucleosiden zu berichten. Auf der Suche nach Schutzgruppen für Nucleoside bei der Oligonucleotidsynthese synthetisierten wir, angeregt durch Arbeiten von L.Zervas (2) und N.Kharasch (3), eine Reihe von 2,4-Dinitrophenyl-nucleosiden. Wie R.L.Letsinger (1) unabhängig von uns fand, sind Sulfenylnucleoside unter sauren Bedingungen so stabil, daß z.B. Tritylgruppen ohne Abspaltung der Sulfenatgruppe abgespalten werden können. Gegenüber Alkali sind sie jedoch äußerst instabil. Bei Behandlung mit konz. Ammoniak/Dioxan (1 : 1) kann man schon nach wenigen Minuten mehrere Flecken auf der Dünnschichtplatte (+) beobachten. Bei Versuchen, eine Abspaltung unter neutralen Bedingungen zu erreichen, fanden wir, daß Raney-Nickel die Sulfenate rasch und vollständig spaltet. Bei den Thymidin- und Uridinverbindungen konnten wir die ursprünglichen Nucleoside in guter Ausbeute zurückerhalten. Bei den Adenosinderiva-

(+) Alle Dünnschichtchromatogramme auf Kieselgel (Merck);
Laufmittel Chloroform/Methanol (95:5)

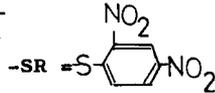
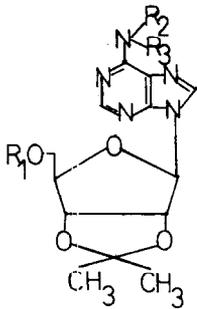
ten, bei denen nach Abspaltung der Sulfenylgruppe sowohl die 5'-OH- als auch die NH₂-Gruppe ungeschützt waren (IIIb - e), wurden allerdings die Nucleoside von Raney-Nickel so stark adsorbiert, daß sie nur in sehr schlechter Ausbeute wieder zurückgewonnen werden konnten. Ist jedoch eine dieser beiden funktionellen Gruppen z.B. mit einer Acetylgruppe blockiert, so verbessern sich die Ausbeuten wesentlich.



Ia : R = H
 Ib : R = -SR
 T = Tnymyl-
 Tr = (C₆H₅)₃C-



IIa : R = H
 IIb : R = -SR
 U = Uracilyl-



IIIa : R₁ = R₂ = R₃ = H
 IIIb : R₁ = -SR; R₂ = R₃ = H
 IIIc : R₂ = -SR; R₁ = R₃ = H
 IIId : R₁ = R₂ = -SR; R₃ = H
 IIIe : R₁ = R₂ = R₃ = -SR
 IIIf : R₁ = -SR; R₂ = Ac; R₃ = H
 IIIg : R₁ = Ac; R₂ = SR; R₃ = H
 IIIh : R₁ = R₂ = H; R₃ = Ac
 IIIi : R₁ = Ac; R₂ = R₃ = H

TABELLE
UV-Absorptionsspektren in Methanol

Verbdg.	λ_{\max}	$\epsilon \times 10^{-4}$	λ_{\max}	$\epsilon \times 10^{-4}$
I Ib	259	2.18	329	1.13
IIIb+c	266	2.50	318	1.06
III d	261	3.00	318	1.49
III e	261	3.66	324	2.60
III f+g	268	1.85	305	1.03

Wie Letsinger (1) bei Thymin, so finden wir beim Adenosin (IIIe), daß zusätzlich zu den auf Grund der freien OH- und NH₂-Gruppen zu erwartenden Sulfonylreste ein weiterer Sulfonylrest mit dem Nucleosid reagieren kann, dessen genaue Art der Bindung wir zur Zeit untersuchen.

Zur Spaltung werden 100 mg des Sulfonylnucleosids (Ib, IIb) in 15 ml Benzol und 15 ml Methanol gelöst. Wie sich aus Parallelversuchen mit 5'-O-Acetyl-2',3'-isopropylidenuridin ergibt, ist es vorteilhaft, zu einer solchen Lösung 0.2 ml 80-proz. Essigsäure zuzugeben, um eine eventuelle Abspaltung von Acetylgruppen zu vermeiden. Zu dieser Lösung gibt man unter Schütteln bis zur Entfärbung in kleinen Portionen Raney-Nickel, das vorher mit 80-proz. Essigsäure kurz geschüttelt und dann mit Wasser wieder neutral gewaschen wurde. Nach ungefähr 2-3 Minuten ist die gelbe Farbe der Lösung verschwunden. Nach Abfiltrieren des Nickels und Waschen mit Methanol, Eindampfen und Reinigung über eine SiO₂-Säule oder eine präparative Dünnschichtplatte erhält man die Nucleoside Ia und IIa

Zur Darstellung der Sulfenylnucleoside wird 1 mMol des Nucleosids (Ia, IIa, IIIa) in wenig absol. Pyridin gelöst, mit etwa 10 ml Methylenchlorid (dest. über P_2O_5) verdünnt und eine Suspension von 2,4-Dinitrophenylsulfenylchlorid (4) (Ia 3 mMol, IIa 1.5 mMol, IIIa 3 mMol) in absol. Methylenchlorid (etwa 10 ml pro mMol) zugegeben. Nach 4-5 Stdn. wird vom ausgeschiedenen Disulfid abfiltriert. Nach Waschen der Methylenchloridlösung mit verd. H_2SO_4 , $NaHCO_3$ und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen wird an einer SiO_2 -Säule mit Benzol/Chloroform chromatographiert.

Die Ausbeuten betragen (+)

Ib	80%	Fp 123-127°	(Äthanol) (1)
IIb	55%	Fp 188-189°	(Äthanol)
IIIb+c	21%	Fp 202-212°	(Benzol/Petroläther)
IIIId	12%	Fp 158-161°	(Benzol/Petroläther)
IIIe	21%	Fp 158-163°	(Benzol/Petroläther)

Mit der Verbindung IIIId fällt bei der Chromatographie nochmals eine größere Menge Disulfid an, das auf Grund seiner Unlöslichkeit in Methylenchlorid leicht abgetrennt werden kann. Eine Trennung der beiden Isomeren IIb und c war uns nicht möglich. Im Dünnschichtchromatogramm haben sie den gleichen R_f -Wert, ebenso wie das durch Acetylierung dieses Gemisches erhaltene Acetat IIIIf+g, Fp 108-113° (Benzol/Petroläther), das im IR-Spektrum jedoch 2 Carboxylbande zeigt (5.75 μ und 5.85 μ).

(+) Alle neu beschriebenen Verbindungen geben befriedigende Elementaranalysen.

in 60 - 70 % Ausbeute.

Die Umsetzung des Isomerengemisches IIIIf+g liefert in 40 - 50 % Ausbeute das Isomerengemisch IIIH+i. Es zeigt im Dünnschichtchromatogramm 2 Flecken, wovon der schneller laufende die N-Acetylverbindung (λ_{\max} 271 m μ), der andere die O-Acetylverbindung (λ_{\max} 262 m μ) darstellt. Das IR-Spektrum zeigt 2 Carbonylbanden an der gleichen Stelle wie IIIIf+g. Die Umsetzung der Verbindung IIIIb+c, IIIId und IIIIe in der beschriebenen Art und Weise liefert IIIIa nur in Ausbeuten zwischen 5 - 10 %.

Herrn Prof. Dr. F. Cramer danke ich für sein freundliches Interesse und die Unterstützung der Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) R.L.Letsinger, J.Fontaine, V.Mahadevan,
D.A.Schexnayder and R.E.Leone, J.Org.Chem. 29, 2615
(1964)
- 2) L.Zervas, D.Borovas and E.Gazis, J.Amer.Chem.Soc.
85, 3660 (1963)
- 3) N.Kharasch, D.P.McQuarrie and C.M.Buess,
J.Amer.Chem.Soc. 75, 2658 (1953)
- 4) Von Dr. Th.Schuchardt GmbH., München