

EINE EINFACHE METHODE ZUR DIREKTEN DARSTELLUNG
VON $O^2.3'$ -CYCLO-2'-DESOXY-NUCLEOSIDEN.

G. Kowollik, K. Gaertner und P. Langen
Institut für Biochemie der Deutschen Akademie
der Wissenschaften zu Berlin, DDR-1115 Berlin-Buch

(Received in Germany 7 August 1969; received in UK for publication 22 August 1969)

Bei der Prüfung von Diäthyl-(2-chlor-1.1.2-trifluoräthyl)amin 1 (1) als mögliches Fluorierungsmittel (1,2) für 2'-Desoxyribonucleoside haben wir eine überraschend einfache Methode zur Darstellung von $O^2.3'$ -Cyclo-2'-desoxyypyrimidinnucleosiden gefunden.

Erhitzt man Thymidin, 2'-Desoxy-uridin oder 5-Fluor-2'-desoxy-uridin mit 2 bis 4 Moläquivalenten 1 in Aceton oder Dimethylformamid kurze Zeit auf 50 - 70°, so werden die Nucleoside (nach dünnschichtchromatographischen Analysen) fast quantitativ in die entsprechenden $O^2.3'$ -Cyclo-Nucleoside übergeführt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und überschüssigen 1 i.Vak. werden die Cyclo-Derivate säulenchromatographisch an Kieselgel H (3) mit n-Propanol /Wasser (8:2) als Laufmittel isoliert und danach aus wässrigem Äthanol umkristallisiert (Ergebnisse siehe Tabelle 1).

Auch 2'-Desoxy-cytidin wird - nach UV-Spektrum und dünnschichtchromatographischem Verhalten zu urteilen - rasch zu einem Cyclo-Produkt umgesetzt, dessen Isolierung infolge Zersetzung auf der Säule bisher jedoch nicht gelang.

Verglichen mit dem bisher üblichen 4-Stufen-Verfahren zur Darstellung von $O^2.3'$ -Cyclo-2'-desoxyribonucleosiden ($O^2.3'$ -Cyclo-2'-desoxy-8-D-xylofuranosyl-thymin und -5-fluor-uracil (4)) stellt das neue Verfahren eine wesentliche Vereinfachung dar, da weder die 5'-OH-Gruppe vor der Cyclisierung geschützt (durch Darstellung des 5'-Trityl-Äthers), noch die 3'-OH-

Tabelle 1. 0^2 - $3'$ -Cyclo-Nucleoside

0^2 - $3'$ -Cyclo-Nucleosid aus	Molverhältnis Nucleosid/Amin	Rk.-Zeit in Min. (bei 70°)	Rohausb. in % (nach Säulen-chromatographie)	Schmp. °C analysenr. Produkt	UV ¹ (nm)		Analyse		
					λ max (€)	λ min (€)	C	H	N
2'-Desoxyuridin	1 : 4	5	71	201-205	245(7910) 228,5(9500)	215(6650)	ber. 51,43 gef. 51,46	4,80 4,76	13,33 13,34
2'-Desoxy-5-fluor-uridin	1 : 4	30	48	197-199	254(8650) 228(7750) Schulter 274	238(7070) 220(7350)	ber. 47,38 gef. 47,58	3,98 4,07	12,28 12,11
Thymidin	1 : 2	30	75	241-243	252(8740) Schulter 271	219,5(5930)	ber. 53,55 gef. 53,48	5,40 5,27	12,50 12,79
5'-Desoxy-5'-chlor-thymidin	1 : 2	30	87	179,5-181 ²	251(9950)	219,5(6250)	ber. 49,49 gef. 49,54	4,57 4,64	11,55 11,59
5'-O-Tosyl-thymidin	1 : 2	30	100 ³	Zers. von 173-180	226(16650) Schulter 247	215(13450)	ber. 53,96 gef. 53,79	4,80 4,82	7,40 7,12

¹ Gemessen in Wasser; 5'-O-Tosyl- 0^2 - $3'$ -cyclo-thymidin in Methanol

² Y. Mizuno, T. Ueda, K. Ikeda und K. Iiura (Chem. Pharm. Bull. 16, 262 (1968)) geben für ihr aus 3',5'-Dideoxy-3',5'-dichlor-thymidin erhaltenes 5'-Desoxy-5'-chlor- 0^2 - $3'$ -cyclo-thymidin einen Schmp. von 219-221° (Chlf.) an.

³ Säulenchromatographische Isolierung nicht erforderlich.

Gruppe zur Cyclisierung vorher aktiviert werden muß (durch Darstellung des 3'-O-Mesylats). Die Reaktion verläuft trotzdem selektiv: offenbar ist die Bildungstendenz und Stabilität der O².3'-Cyclo-Nucleoside unter den Reaktionsbedingungen weitaus größer als die der O².5'-Cyclo-Nucleoside (5) oder von Fluor-Derivaten. Die neue Cyclisierungsmethode hat sich besonders bei der Umsetzung kleinster (radioaktiv markierter) Mengen an 2'-Desoxy-nucleosiden bewährt (3).

5'-Substituierte Nucleosid-Derivate (geprüft wurden 5'-Desoxy-5'-chlor-thymidin (6) und 5'-O-Tosyl-thymidin) reagieren mit 1 analog zu den entsprechenden O².3'-Cyclo-Nucleosiden. Dagegen konnte mit Uridin (als Vertreter eines Ribonucleosids) unter den genannten Reaktionsbedingungen kein Umsatz erzielt werden.

Literatur und Anmerkungen:

- (1) N.N. Yarovenko und M.A. Raksha, Zh. Obsheh. Khim., 29, 2159 (1959).
- (2) D.E. Ayer, Tetrahedron Letters, 1065 (1962); L.H. Knox, E. Velarde, S. Berger, D. Cuadrello und A.D. Cross, J. Org. Chem., 29, 2187 (1964); L.D. Hall und L. Evelyn, Chem. and Ind., 1968, 183; M. Mousseron-Canet und J.-L. Borgna, Bull. Soc. Chim. France, 1969, 613.
- (3) Über die Arbeitstechnik wird an anderer Stelle berichtet.
- (4) J.J. Fox und N.C. Miller, J. Org. Chem., 28, 936 (1963).
- (5) O².5'-Cyclo-Nucleoside bilden sich - neben anderen Produkten - erst nach Blockierung der 3'-OH-Gruppe (z.B. aus 3'-O-Acetyl-thymidin); diese Reaktion ist in Untersuchung.
- (6) dargestellt aus 5'-O-Tosyl-thymidin und LiCl in Dimethylformamid; Zers.-P. 156-159°; $[\alpha]_D^{22} -4^{\circ}$ (c 1.42, Dimethylformamid).