

UNGESÄTTIGTE HALOGENZUCKER-NUCLEOSIDE

DES THYMINS (1)

G. Kowollik, K. Gaertner und P. Langen

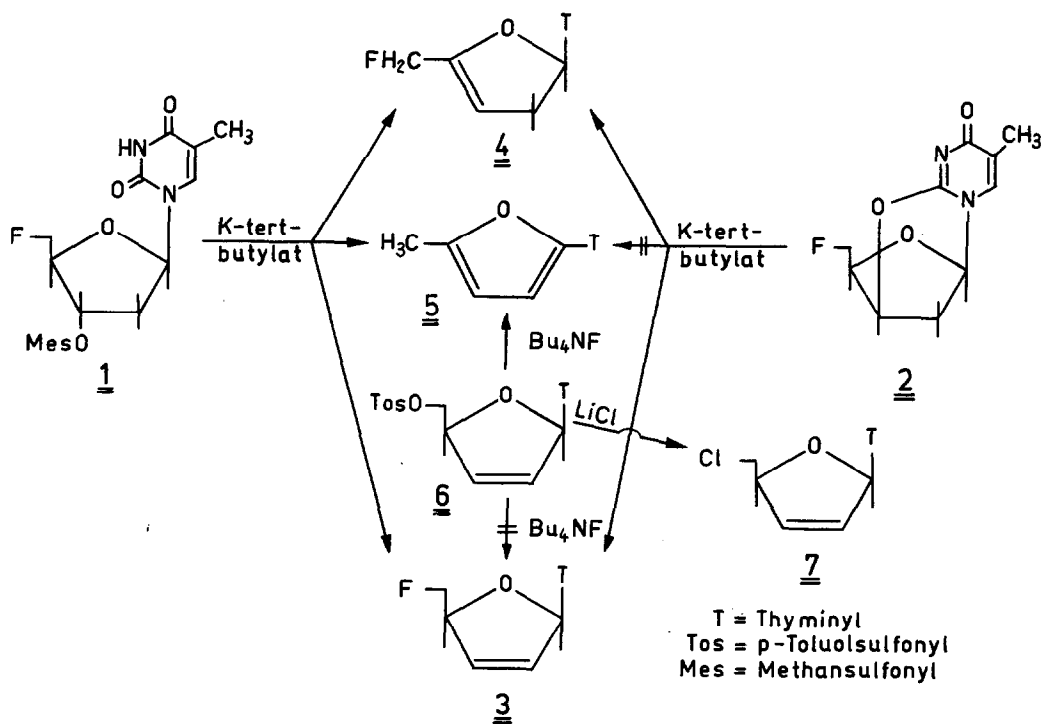
Institut für Biochemie der Deutschen Akademie  
der Wissenschaften zu Berlin, DDR-1115 Berlin-Buch

(Received in Germany 6 March 1971; received in UK for publication 13 April 1971)

Mit dem Ziel, das 5'-Desoxy-5'-fluor-Derivat 3 von 2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxy-thymidin herzustellen, setzten wir das entsprechende Tosyl-Derivat 6 (Schmp. 111-113<sup>o</sup> (Zers.)) nach bekanntem Verfahren (2) mit Tetrabutylammoniumfluorid in Dimethylformamid (DMF) um. Einziges Reaktionsprodukt war jedoch 1-[2-(5-Methylfuryl)]thymin 5 (3,4), d.h. statt einer Substitution trat unter den Reaktionsbedingungen Eliminierung ein. Mit LiCl in DMF reagiert 6 dagegen einheitlich zum entsprechenden 5'-Desoxy-5'-chlor-Derivat 7.

Für die Darstellung von 3 gingen wir daher von 5'-Desoxy-5'-fluor-3'-O-mesyl-thymidin 1 (Schmp. 166,5 - 167<sup>o</sup>) bzw. 2,3'-Anhydro-5'-desoxy-5'-fluor-thymidin 2 (Schmp. 225 - 228<sup>o</sup>) aus, die sich nach der Methode von Horwitz u.a. (3) in 3 überführen lassen sollten. Setzt man 1 mit 2 Mol K-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid (DMSO) (45 Min., Raumtemperatur) um, so erhält man drei Reaktionsprodukte, wobei das Hauptprodukt wiederum 5 ist. Dagegen führt die Umsetzung von 2 mit 1 Mol K-tert.-butylat in DMSO (3 Stdn., Raumtemperatur) zu zwei (5-freien) Reaktionsprodukten im Verhältnis 1:1, die mit den aus 1 neben 5 erhaltenen identisch sind. Sie wurden säulenchromatographisch an Kieselgel H (Merck) mit Chloroform/Methanol (99:1) als Laufmittel getrennt und erwiesen sich elementaranalytisch (C,H,F,N) als Isomere. Das langsamer wandernde Produkt (R<sub>F</sub> 0,24, DC) reagiert mit Haines-Isherwood-Reagens auf 2',3'-ungesättigte Nucleoside (5) ebenso positiv wie 6 und 7 und zeigt das erwartete PMR-Spektrum. Danach handelt es sich um die Verbindung 3.

Das andere Produkt mit R<sub>F</sub> 0,35 reagiert nur unter forcierten Bedingungen schwach mit



	Schmp. °C	$[\alpha]_D^{24}$	UV (in Methanol)		J [Hz]	
			$\lambda_{\text{max}} (\epsilon)$	$\lambda_{\text{min}} (\epsilon)$	H-5'/F	H-4'/F
<u>3</u>	186-187,5	+ 51,5° (c 1,31, Chlf.)	263,5 nm (9100)	233,5 nm (1920)	48	29
<u>4</u>	165-166,5	- 101° (c 1,15, Chlf.)	265 nm (8830)	235 nm (2490)	48	-
<u>7</u>	184-185,5	- 58,2° (c 0,75, Methanol/Wasser 1:1)	263,5 nm (8550)	233,5 nm (1810)	-	-

Haines-Isherwood-Reagens. Dem PMR-Spektrum zufolge liegt das 3',4'-ungesättigte 5'-Desoxy-5'-fluor-Nucleosid 4 vor.

Daraus folgt, daß K-tert.-butylat in 1 und in 2 gleichermaßen zur Proton-Abspaltung am C-2' und am C-4' führt. Offensichtlich wird die bei Ribonucleosiden üblicherweise nicht auftretende Carbanionenbildung am C-4' durch eine mit diesem C-Atom verbundene genügend elektronegative Gruppierung (z.B.  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OTos}$ ,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{CH}_2\text{J}$ ) unter Baseneinfluß (auch das Fluorid-Ion kann hierbei als Base fungieren) ermöglicht. In Abhängigkeit von den Substituenten und der Struktur des übrigen Furanose-Anteils ergeben sich daraus drei mögliche Reaktionswege:

1. Bildung eines 3',4'-ungesättigten Nucleosids, z.B. 1  $\rightarrow$  4; 3'-O-Mesyl-thymidin-5'-carbonsäureäthylester  $\rightarrow$  3',4'-Didehydro-3'-desoxythymidin-5'-carbonsäureäthylester (6)
2. Bildung eines 4',5'-ungesättigten Nucleosids, z.B. 3',5'-Didesoxy-3'-fluor-5'-jod-thymidin  $\rightarrow$  4',5'-Didehydro-3',5'-didesoxy-3'-fluor-thymidin (7); 2',3'-O-Isopropyliden-5'-O-tosyl-uridin  $\rightarrow$  5'-Desoxy-4',5'-didehydro-2',3'-O-isopropyliden-uridin (8)
3. Bildung von 5, z.B. 6  $\rightarrow$  5; 2',3'-Didehydro-3',5'-didesoxy-5'-jod-thymidin  $\rightarrow$  5 (4)

3, 4 und 7 zeigten eine ausgeprägte Hemmwirkung auf das Enzym Thymidylat-Kinase (E.C. 2.7.4.9). Die cytostatische Wirksamkeit, gemessen an Zellkulturen von Ehrlich-Ascites-Carcinomzellen, war dagegen nur gering.

Wir danken Herrn Dr. E. Gründemann, Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof, für die Aufnahme und Diskussion der PMR-Spektren.

#### Literatur

- (1) VII. Mitteilung über Nucleoside von Fluorzuckern; VI.: G.Etzold, R.Hintsche, G.Kowollik und P.Langen, Tetrahedron, im Druck.
- (2) G.Kowollik, K.Gaertner, G.Etzold und P.Langen, Carbohydr. Res. 12, 301 (1970).
- (3) J.P.Horwitz, J.Chua, M.A.DaRooge, M.Noel und I.L.Klundt, J.Org.Chem. 31, 205 (1970).
- (4) M.W.Winkley, Carbohydr. Res. 13, 173 (1970).

- (5) T.A.Khwaja und C.Heidelberger, J.Med.Chem. 10, 1066 (1967).
- (6) J.Žemlicka, R.Gasser und J.P.Horwitz, J.Am.Chem.Soc. 92, 4744 (1970).
- (7) G.Kowollik, K.Gaertner und P.Langen, unveröffentlicht.
- (8) M.J.Robins, J.R.McCarthy und R.K.Robins, J.Heterocycl. Chem. 4, 313 (1967).