

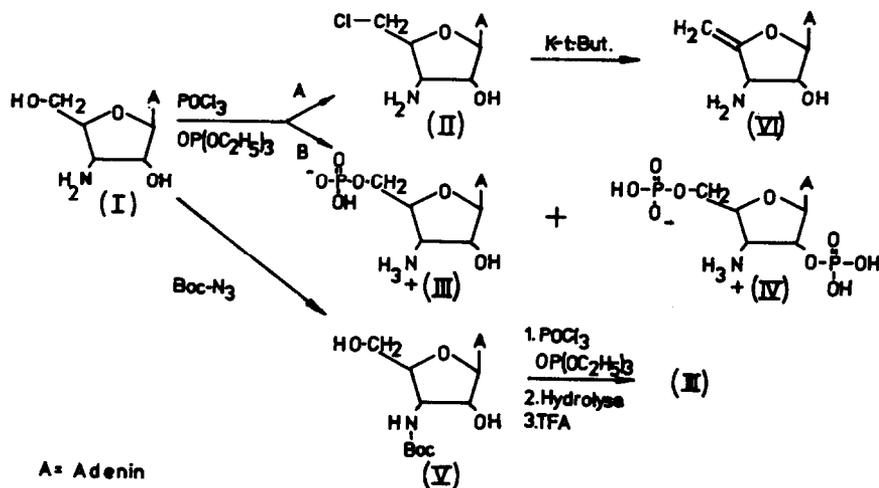
ZUR REAKTION VON 3'-AMINO-3'-DESOXYADENOSIN MIT PHOSPHOROXYCHLORID

Michael Morr und Maria-Regina Kula
 Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung mbH,
 3301 Stöckheim, Mascheroder Weg 1

(Received in Germany 18 October 1973; received in UK for publication 20 November 1973)

Die Umsetzung von Nucleosiden mit Phosphoroxychlorid in einem Phosphorsäuretriäthylester ist ein Standardverfahren zur Synthese von 5'-Nucleotiden ¹.

Wir setzten entsprechend 3'-Amino-3'-desoxyadenosin (I) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit Phosphoroxychlorid in Phosphorsäuretriäthylester um. Bei der Reaktion von (I) in Suspension erhielten wir an Stelle des erwarteten Nucleotids in guten Ausbeuten ein bisher unbekanntes Nucleosid, das nach der Strukturaufklärung (IR, NMR, Massenspektrum) sich als 5'-Chlor-5'-desoxy-3'-amino-3'-desoxyadenosin (II) erwies.



Die Reaktionsbedingungen (A) wurden wie folgt gewählt: 0,3 mMol (I) werden in 5 ml Triäthylphosphat suspendiert und mit 0,6 mMol Phosphoroxychlorid 15 Std. bei 4°C gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Chromatographie an DEAE-Sephadex A 25 (HCO₃⁻-Form) erhielten wir (II) in 80 %iger Ausbeute (weiße Nadeln, Schmelzpunkt über 200°C unter Zersetzung, Perjodat-Benzidin-Test positiv). Das Massenspektrum von (II) liefert Molekülionen von m/e 284/286, die dem Isotopenmuster einer Chlorverbindung entsprechen. Die Abspaltung von Chlor liefert das Fragment (M-35) m/e 249. Die Base kommt wie beim 3'-Amino-3'-desoxyadenosin ² bei B+2H, m/e 136 bzw. B+1H, m/e 135. Im IR-Spektrum erscheint bei 640 cm⁻¹ die

intensive Cl-Bande.

Die Umsetzung von (I) in Lösung lieferte im Gegensatz zu der Reaktion in Suspension das erwartete 5'-Phosphat neben 2',5'-Diphosphat. Dazu wurden 0,3 mMol (I) in siedendem Phosphorsäuretriäthylester (5 ml) gelöst. Nach Abkühlen auf 0°C wurde die Probe mit 1,2 mMol POCl₃ versetzt. Nach 2,5 Std. wurde der Reaktionsansatz aufgearbeitet und die Produkte an Dowex 1-X8 (Acetat-Form, Wasser/Essigsäure-Gradienten) getrennt. Ausbeute: 62 % für (III), 18 % (IV).

Die Phosphorylierung von (I) in 5'-Position gelang in besseren Ausbeuten, nachdem die 3'-Aminogruppe geschützt wurde. Am Einfachsten gelingt die Synthese unter Verwendung der t.-Boc-Schutzgruppe in einem Eintopfverfahren. 1,5 mMol (I) werden in DMSO gelöst und bei Gegenwart von Triäthylamin (2 mMol) mit Azidoameisensäure-tert.-butylester (1,5 mMol) umgesetzt. Die flüchtigen Produkte werden bei 50°C im Ölpumpenvakuum abgezogen, der Rückstand in Triäthylphosphat gelöst, in der Kälte mit 4,5 mMol POCl₃ versetzt und 4 Std. bei 0°C gerührt. Die Aufarbeitung lieferte nach Abspaltung der Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure und Chromatographie an Dowex 1-X8 in über 80 %iger Ausbeute das 5'-Phosphat (III). Durch Spaltung von (III) mit alkalischer Phosphatase erhält man (I) zurück.

Bei der Behandlung von (II) mit Kalium-tert.-butylat in tert.-Butanol und DMF bei 100°C erhielten wir in 60 %iger Ausbeute 4',5'-Didehydro-5'-desoxy-3'-amino-3'-desoxyadenosin (VI), ein neues Derivat des Angustmycin A^{3,4}. Im NMR-Spektrum absorbieren die Protonen von -NH₂ bei 7,3 ppm, H (2) 8,16 und H (8) bei 8,26 bezogen auf DMSO (H) = 2,52 ppm. Im Gebiet von 4,2 - 4,7 ppm absorbieren 4 H⁵. Die Peaks bei 4,2 und 4,28 ppm sind mit zwei exocyclischen Vinylprotonen vereinbar. Im Massenspektrum erscheint der Molekülionenpeak bei m/e 248. Durch Wasserabspaltung tritt m/e 230 (M-18) auf. Der Basispeak ist wie bei (II) m/e 136 (B+2H) und m/e 135 (B+H). Das IR-Spektrum ist im Bereich von 800-1100 cm⁻¹ im Vergleich zu (II) deutlich verändert. Die C-H "out-of-plane"-Deformationsschwingungen bei 940 und 1000 cm⁻¹ sind charakteristisch für eine 4',5'-exocyclische Methylenfunktion. Die Substanz schmilzt bei 210 - 212°C und reagiert mit Ninhydrin und Perjodat-Benzidin positiv.

Diese Arbeit wurde durch Mittel des Technologie Programms des Bundesministeriums für Forschung und Technologie gefördert. 3'-Amino-3'-desoxyadenosin wurde aus dem Kulturfiltrat von *Helminthosporium* sp. 215 isoliert⁶. Wir danken Dr. N. Gerber, Rutgers University, New Brunswick, N. J. USA, für die Überlassung des Pilzes und Fräulein J. Günther für die sorgfältige Bereitstellung der Schüttelkulturen. Die Aufnahme und Interpretation der Massen- und NMR-Spektren verdanken wir Dr. L. Grotjahn und Dr. V. Wray.

LITERATUR

- 1) Yoshikawa, M., Kato, T., Takenishi, T., Bull. Chem. Soc. Jap. 42, 3505 (1969)
- 2) R. J. Suhadolnik, B. M. Chassy, G. R. Waller, Biochim. Biophys. Acta, 179, 258 (1969)
- 3) H. Hoeksema, G. Slomp, E. E. van Tamelen, Tetrahedron Letters 1787 (1964)
- 4) J. R. Mc Carthy, Jr., R. K. Robins, M. J. Robins, J. Amer. Chem. Soc. 90, 4993 (1968)
- 5) J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, J. Amer. Chem. Soc. 88, 5684 (1966)
- 6) N. N. Gerber, H. A. Lechevalier, J. Org. Chem. 27, 1731 (1962)