

ZUR REAKTION VON AMINONUCLEOSIDEN MIT THIONYLHALOGENIDEN

Michael Morr

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH., D-3300 Braunschweig, Mascheroder Weg

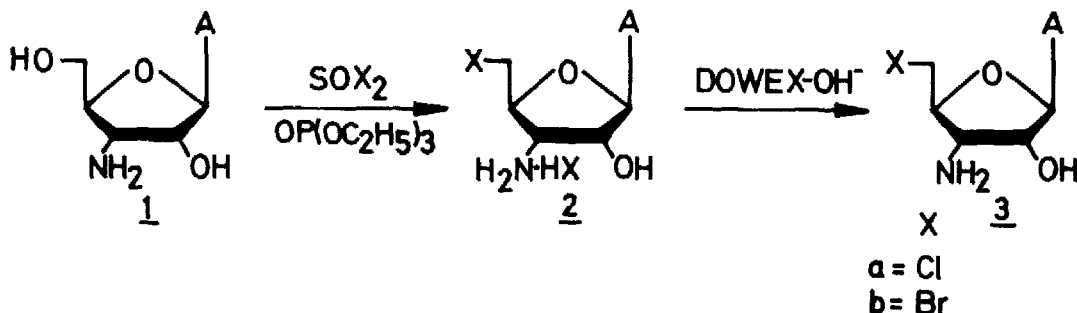
(Received in Germany 20 April 1976; received in UK for publication 10 May 1976)

5'-Halogenierte Derivate von Ribonucleosiden wurden synthetisiert vom Uridin als 5'-Jod (Fluor, Chlor, Brom)-5'-desoxyuridin (1-5) und Adenosin als 5'-Jod (Chlor, Brom)-5'-desoxyadenosin (6). Von diesen Derivaten wurden die 5'-Jod (Brom)-5'-desoxynucleoside für die Synthese von Nucleotiden (7), Cyclonucleosiden (1), Schwefelanalogue (8), Phosphonsäurederivate (8), Desoxynucleoside (9) und schwefelhaltigem cAMP (10) verwendet.

Kürzlich berichteten Kikugawa und Ichino (11) über die Darstellung von 5-chlorierten und 5-bromierten Ribonucleosiden. Sie fanden, daß Thionylchlorid oder Thionylbromid in einer Mischung mit Hexamethylenphosphorsäuretriamid ein gutes Reagenz für die selektive Halogenierung der 5'-Position von Ribonucleosiden ist. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, daß die Ribonucleoside ungeschützt eingesetzt werden können und die Reaktionen unter milden Bedingungen ablaufen.

In dieser Arbeit wird über die Anwendung der Thionylhalogenid-Methode für die selektive Halogenierung von Aminonucleosiden, insbesondere des 3'-Amino-3'-desoxyadenosins, berichtet. Hierbei zeigte sich, daß Hexamethylenphosphorsäuretriamid als Lösungsmittel ungeeignet ist. Als gutes Reaktionsmedium erwies sich Phosphorsäuretriäthylester.

In ausgezeichneten Ausbeuten wurden nach folgendem Formelschema das 5'-Chlor- bzw. 5'-Brom-3'-Amino-3'-desoxyadenosin erhalten:



5'-Chlor-5'-desoxy-3'-amino-3'-desoxyadenosin:

Zu einer Suspension von 0.5 mMol 1 in 10 ml Phosphorsäuretriäthylester werden bei Raumtemperatur 2 mMol frisch destilliertes Thionylchlorid gegeben. Man läßt ca. 12 Std. rühren

und gibt dann den Ansatz in 350 ml kalten, wasserfreien Äther. Nach Absaugen von 2 unter N₂ löst man in Wasser und gibt auf eine Dowex-OH⁻-(200 - 400 mesh)-Säule. Nach Waschen mit Wasser und Elution mit Wasser/Methanol-Mischungen erhält man nach Lyophilisieren bzw. Umkristallisieren aus Wasser 120 mg 3a (87 % d. Th.). 3a ist in seinen Eigenschaften völlig identisch mit dem nach der POCl₃-Methode erhaltenen Produkt (12).

5'-Brom-5'-desoxy-3'-amino-3'-desoxyadenosin:

4 mMol 1 werden in 50 ml Phosphorsäuretriäthylester suspendiert und innerhalb von einer Stunde bei Raumtemperatur mit 6mMol frisch destilliertem Thionylbromid versetzt. Nach 1,5 Std. war die Umsetzung quantitativ (DC, Kieselgel, Laufmittel: Aceton-Benzol-1M-Ammoniak-Wasser 8:2:1:1). Die Aufarbeitung erfolgte wie oben und lieferte 1250 mg 3b (95 % d. Th.).

Beim Erwärmen der wässrigen Lösung von 3b findet die bekannte Cyclonucleosidbildung statt. Die analytischen, IR-, NMR- und MS-Daten sowie Folgereaktionen bestätigen eindeutig die Struktur von 3a und 3b.

Gleiche Umsetzungen in Hexamethylenphosphorsäuretriamid lieferten keine befriedigenden Ausbeuten.

Verbindung 3b ist Ausgangsprodukt für weitere interessante biochemische Verbindungen.

Diese Arbeit wurde durch Mittel des Technologie-Programms des Bundesministeriums für Forschung und Technologie gefördert. Herrn Prof. Dr. F. Wagner, Herrn Dr. Vogelmann und Herrn Pape wird für die Bereitstellung des 3'-Amino-3'-desoxyadenosins gedankt.

LITERATUR

- (1) D.M. Brown, A.R. Todd und S. Varadarajan, J. Chem. Soc., 868 (1957)
- (2) J.P.H. Verheyden und J.G. Moffatt, J. Am. Chem. Soc., 86, 2093 (1964)
J.P.H. Verheyden und J.G. Moffatt, J. Org. Chem., 35, 2319 (1970)
- (3) R.F. Dods und J.S. Roth, Tetrahedron Letters, 165 (1969)
R.F. Dods und J.S. Roth, J. Org. Chem., 34, 1627 (1969)
- (4) D.M. Brown, W. Cochran, E.H. Medlin und S. Varadarajan, J. Chem. Soc., 4873 (1956)
- (5) H.M. Kissman und M.J. Weiss, J. Am. Chem. Soc., 80, 5559 (1958)
- (6) W. Jahn, Chem. Ber., 98, 1705 (1965)
- (7) A. Anand, V.M. Clark, R.H. Hall und A.R. Todd, J. Chem. Soc., 3665 (1952)
- (8) B. Bannister und F. Kagan, J. Am. Chem. Soc., 82, 3363 (1960)
- (9) I. Wempen, I.L. Doerr und J.J. Fox, J. Am. Chem. Soc., 82, 1624 (1960)
- (10) D.A. Shuman, J.P. Miller, M.B. Scholten, L.N. Simon und R.K. Robins, Biochemistry, 12, 2781 (1973)
- (11) K. Kikugawa und M. Ichino, Tetrahedron Letters 87 (1971)
- (12) M. Morr und M.-R. Kula, Tetrahedron Letters 23 (1973)