



Doctoral Thesis

Synthesis of sulfide and sulfone 2'-deoxyribonucleotide analogues

Author(s):

Huang, Zhen

Publication Date:

1993

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000941605> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

28. April 1994

Diss. ETH Nr. 10429

Synthesis of Sulfide and Sulfone 2'-Deoxyribonucleotide Analogues

A Dissertation Submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
(ETH) Zürich

for the degree of Doctor of Natural Sciences

Presented by
HUANG, ZHEN
B.S. Chem. Sichuan University
M.S. Chem. Beijing University
born October 20, 1964
from the People's Republic of CHINA

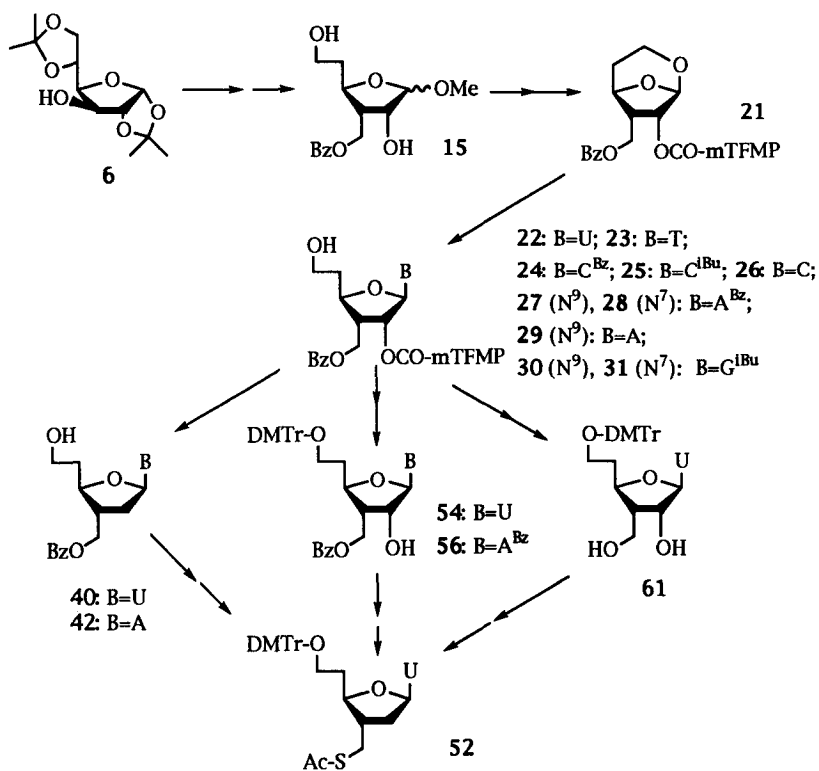
accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Steven A. Benner, examiner
Prof. Dr. Andrea Vasella, co-examiner

Zürich, 1993

A handwritten signature in black ink, appearing to read "S. Benner", with a long horizontal flourish extending to the right.

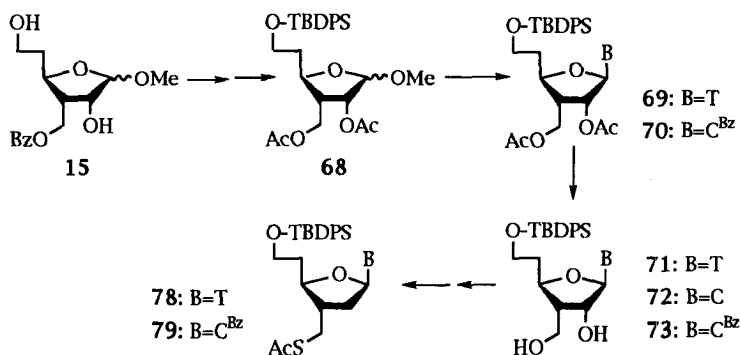
Summary

Analogues of oligonucleotides retaining the molecular recognition properties of natural oligonucleotides but having altered physical, chemical, and biological properties are interesting synthetic targets. Described here is an efficient synthesis of the building blocks for oligonucleotide analogues where the linking phosphodiester groups are replaced by dimethylenesulfide and dimethylenesulfone units. Also reported are the first syntheses of sulfide and sulfone oligonucleotide analogues containing up to eight building units.



Two synthetic routes starting from diacetone-D-glucose **6** were developed to prepare these building blocks for the synthesis. In the first, nucleoside analogues **22-31** were prepared from the intermediate dioxabicyclo[3.2.1]-octane **21**. Three different approaches to remove the 2'-oxygen from the nucleoside analogue (photolytic deoxygenation and radical-based deoxygenations) were then examined. The 2'-deoxyuridine and 2'-deoxyadenosine analogues were obtained by these routes.

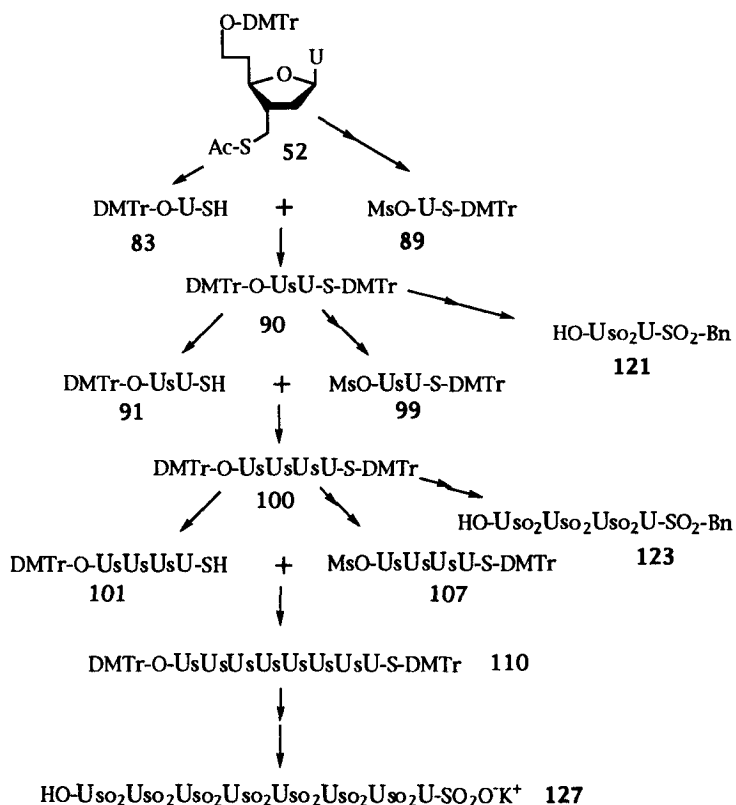
In the second route, nucleoside analogues **69** and **70** were prepared via diacetyl intermediate **68**. Building blocks **78** and **79** were then obtained by successive deacetylation, thioacetylation using a modification of the Mitsunobu reaction that allowed selective thioacetylation of a primary hydroxyl group in the presence of a secondary hydroxyl group, and deoxygenation.



The dimethoxytrityl group was developed for protecting the thiol group of the building blocks to allow a convergent synthesis of oligonucleotide analogues. Procedures were developed for coupling the building blocks to give sulfide analogues of dinucleotides, tetranucleotides, hexanucleotides, and octanucleotides by a convergent synthesis. These were then oxidized to a variety of sulfone analogues of these oligonucleotides. A titanium silicate catalyst was applied for this purpose. To improve aqueous solubility

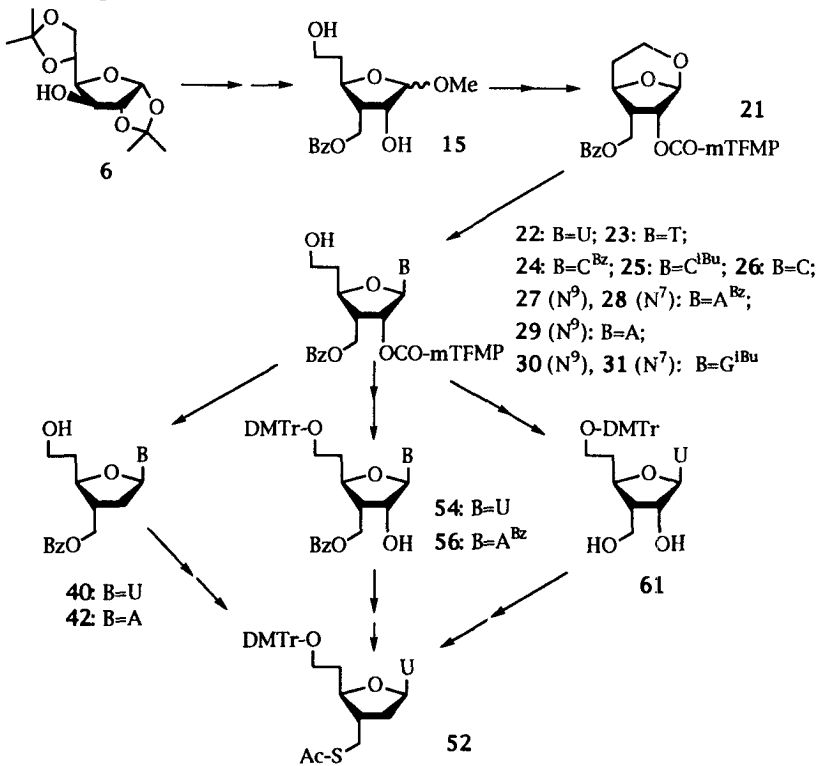
of sulfone octamers in water, derivative 127 was prepared that carried a terminal sulfonate group.

The aggregation of several sulfone analogues of tetranucleotides containing uracil was studied in a variety of solvents. Concentration studies suggested that these molecules formed duplexes. The solvent-dependence of the stability of these duplexes suggested that they were joined by hydrogen bonding. Such behavior is unparalleled in natural tetranucleotides containing uracil exclusively. In collaborative work, octameric sulfone 127 was found to inhibit the expression of beta-galactosidase in transgenic *Drosophila melanogaster* cells when added extracellularly to the culture medium.



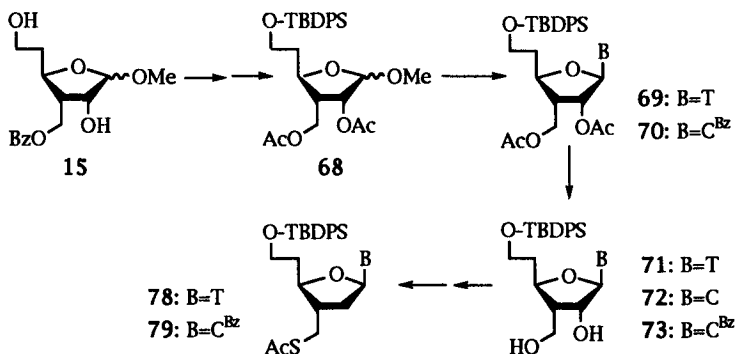
Zusammenfassung

Oligonukleotid-Analoga, in denen die Eigenschaften der molekularen "Erkennung" erhalten sind, welche aber andere physikalische, chemische und biologische Eigenschaften besitzen, sind interessante Syntheseeziele. In dieser Arbeit wird ein effizienter Zugang zu derartigen Synthesebausteinen beschrieben, wobei die bindenden Phosphodiestergruppen gegen Dimethylensulfid- und Dimethylensulfoneinheiten ausgetauscht werden. Zudem wird die erste Synthese von Sulfid- und Sulfon-Oligonukleotid-Analoga überhaupt mit bis zu acht Einheiten beschrieben.



Zwei Syntheserouten ausgehend von Diaceton-Glucose 6 wurden entwickelt, um die Synthesebausteine herzustellen. Auf dem ersten Weg wurden die Nucleosid-Analoga 22-31 aus Dioxabicyclo[3.2.1]-oktan 21 erhalten. Drei verschiedene Arten zur Entfernung des 2'-Sauerstoffatoms, basierend auf photolytischen und radikalischen Deoxygenierungsmethoden, wurden dann zur Synthese der Bausteine untersucht. Auf diese Weise wurden die 2'-Deoxyuridin- und 2'-Deoxyadenosin-Analoga hergestellt.

Auf dem zweiten Weg wurden die Nucleosid-Analoga 69 und 70 über die Diacetyl Zwischenstufe 5 hergestellt. Die Synthesebausteine 78 und 79 wurden durch sukzessive Deacetylierung, Thioacetylierung und Sauerstoffentfernung erhalten. Durch eine Modifikation der Mitsunobu-Reaktion konnten primäre Hydroxylgruppen selektiv in Gegenwart sekundärer Hydroxylgruppen thioacetyliert werden.



Als neue Schutzgruppe für die Thiolgruppe der Bausteine wurde die Dimethoxytritylgruppe (DMTr-) eingesetzt, die eine konvergente Synthese von Oligonucleotid-Analoga erlaubt. Nachdem die Vorschriften für die Kopplung der Bausteine ausgearbeitet waren, wurden die Sulfid-Analoga von Di-, Tetra-, Hexa- und Oktanucleotiden konvergent synthetisiert. Danach erfolgte die Oxidation zu den entsprechenden Sulfon-Analoga dieser Oligonucleotide. Zu diesem Zweck wurde ein Titan-Silikat-Katalysator eingesetzt. Um die Wasserlöslichkeit von Sulfonoktameren zu

erhöhen, wurde die Verbindung 127 mit einer terminalen Sulfonatgruppe hergestellt.

Die Aggregation mehrerer Sulfon-Analoga von Tetranucleotiden wurde in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Konzentrationsstudien zeigten, dass diese Moleküle Duplexe formen. Die Lösungsmittelabhängigkeit dieser Duplexe lässt darauf schliessen, dass sie über Wasserstoffbrücken verbunden sind. Ein solches Verhalten ist bei natürlichen Tetranucleotiden, die ausschliesslich Uracil enthalten, unbekannt. In Zusammenarbeit wurde gefunden, dass eine extrazelluläre Zugabe des Sulfonoktamers 127 zu den transgenen *Drosophila melanogaster*-Zellen im Kulturmedium Expression von Beta-galactosidase inhibiert.

