



Doctoral Thesis

Dimethylsulfon-verbrückte Desoxyribonukleotidanaloga

Author(s):

Schmidt, Jürgen Günther

Publication Date:

1995

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001435795> →

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](#).

Diss. ETH Nr. 11022

Dimethylensulfon-verbrückte Desoxyribonukleotidanaloga

Abhandlung
zur Erlangung des Titels
Doktor der Naturwissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

Jürgen Günther Schmidt

Dipl. Chem. ETH Zürich
geboren am 18. April 1962
in Karlsruhe (BRD)

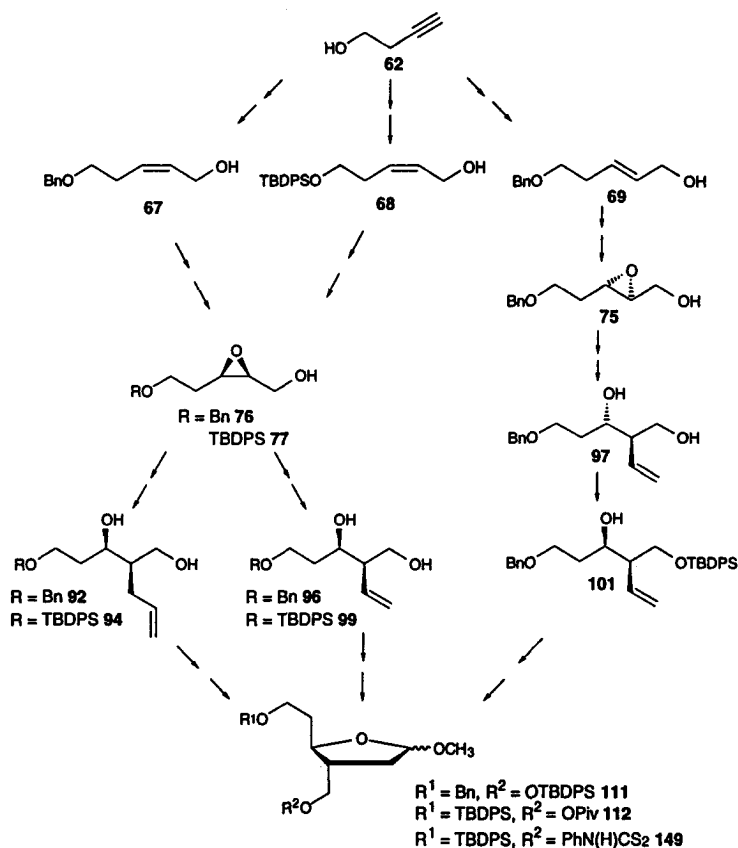
angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. S. A. Benner, Referent
Prof. Dr. W. H. Koppenol, Korreferent
Prof. Dr. B. Herradón, Korreferent

Zürich 1995

Zusammenfassung

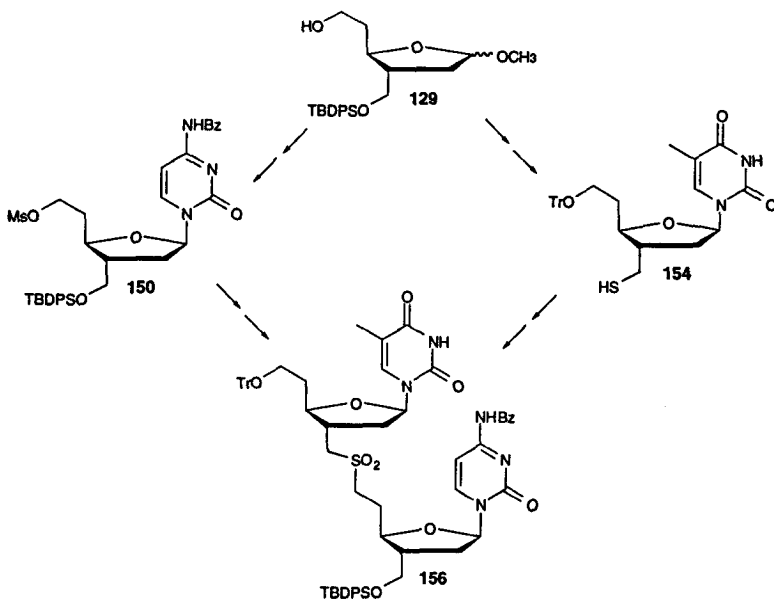
Oligonukleotidanaloga, die anstelle des verbrückenden Phosphordiester natürlicher Oligonukleotide eine Dimethylsulfonbrücke enthalten, sollten befähigt sein, unter spezifischer Erkennung komplementärer Sequenzen, die Expression von Genen zu inhibieren.

Diese Arbeit beschreibt die Synthese der Desoxyriboseanaloga und deren Überführung in dimethylsulfonverknüpfte Dimere der Sequenz TC.



Ausgehend von 3-Butin-1-ol 62 wurden über eine Kettenverlängerung und Reduktion die (Z)-Olefine 67, 68 sowie das (E)-Olefin 69 in hohen Ausbeuten erhalten. Die (Z)-Olefine wurden in einer Sharpless-Epoxidierung zu den

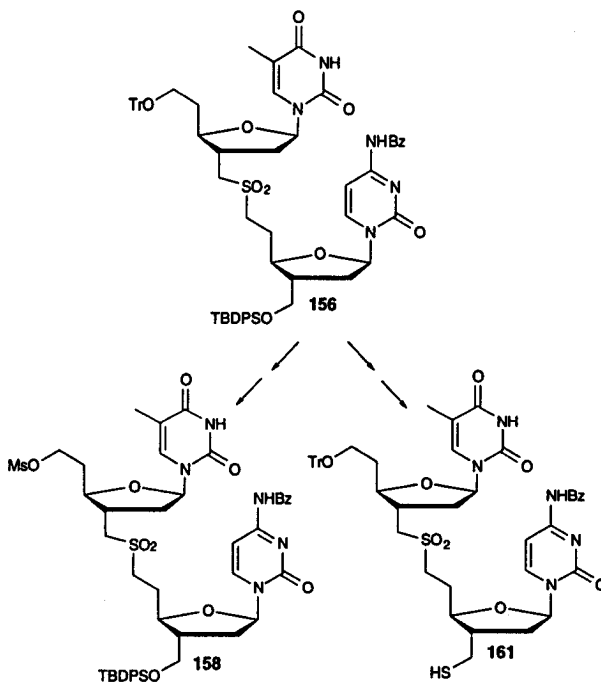
Epoxiden **76** und **77** in > 90 % ee optischer Reinheit umgesetzt. Das (E)-Olefin ergab in analoger Reaktion in nahezu 90 % Ausbeute das im wesentlichen enantiomerenreine (> 98 % ee) (E)-Epoxid **75**. Die regio- und diastereoselektive Öffnung der Epoxide mit Vinylcupraten ergab die Vinylderivate **96** und **99** und die zugehörigen Regioisomere. Die analoge Reaktion am (E)-Epoxid ergab das zu **96** diastereoisomere **97**, das in einer Mitsunobu- Inversion die zu **96** homologe TBDPS- geschützte Verbindung **101** ergab. Eine Epoxidöffnung der (Z)-Epoxide ergab des weiteren die Allylverbindungen **92** und **94** in moderater Regioselektivität. Die Vinylverbindungen wurden in Folge in einer Reaktionssequenz aus Hydroborierung, Oxidation und Zyklisierung zu den Desoxyriboseanaloga **111** und **112** umgesetzt. Diese Desoxyriboseanaloga wurden auch aus den Allylverbindungen über Osmiumtetroxidoxidation, Natriummeta-periodatspaltung und anschließender saurer Zyklisierung in guten Ausbeuten erhalten. Das Phenylthioisocyanatderivat des Desoxyriboseanalogs **149** wurde zu Versuchen diastereoselektiver Baseneinführungen aus **94** in Analogie zu **112** erhalten.



Das Zuckeranalog **129** wurde in einer Baseneinführung unter Vorbrüggen-Bedingungen zu den Nukleotidanaloga des Cytidins und Thymidins umgesetzt.

Die β - Anomeren wurden chromatographisch von den mitentstandenen α - Isomeren abgetrennt und zur Kopplung aktiviert.

Das Mesylatcytidinanalogen **150** ergab sich aus der Mesylierung des β -anomeren Cytidinbausteins der Baseneinführung, das Thymidinthiol **154** wurde nach Tritylierung, TBDPS- Abspaltung und Einführung eines Thioacetates unter Mitsunobu- Bedingungen aus einer reduktiven Solvolyse erhalten. Die beiden Nucleotidbausteine wurde in DMF mit DBU zum Dimersulfid gekoppelt und dieses mit Oxone zum Dimersulfon der Sequenz $\text{Tso}_2\text{C}^{\text{Bz}}$ **156** oxidiert.

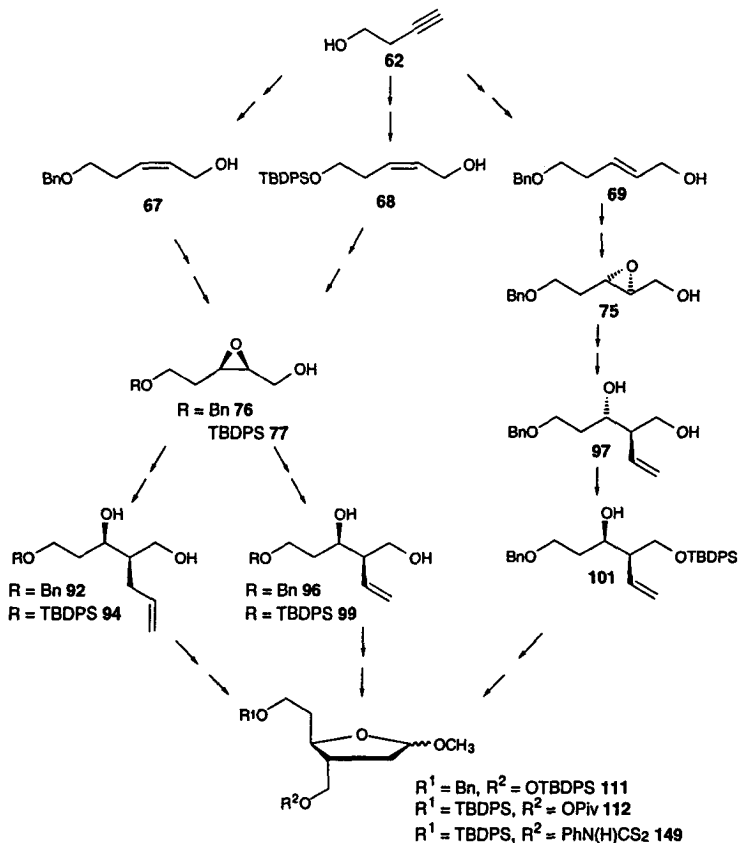


Um die Anwendbarkeit der auf der Monomerenstufe entwickelten Synthesen zur Herstellung längerer Sequenzen zu zeigen, wurde das Dimersulfon **156**, mit Reaktionen analog zu den Aktivierungsschritten der Monomere, in das Dimermesylat **158** und den Dimerthiol **161** überführt.

Summary

Oligonucleotide analogs that contain dimethylen sulfone linkages replacing the natural phosphodiester backbone should be capable of binding specifically to complementary sequences and inhibit gene expression.

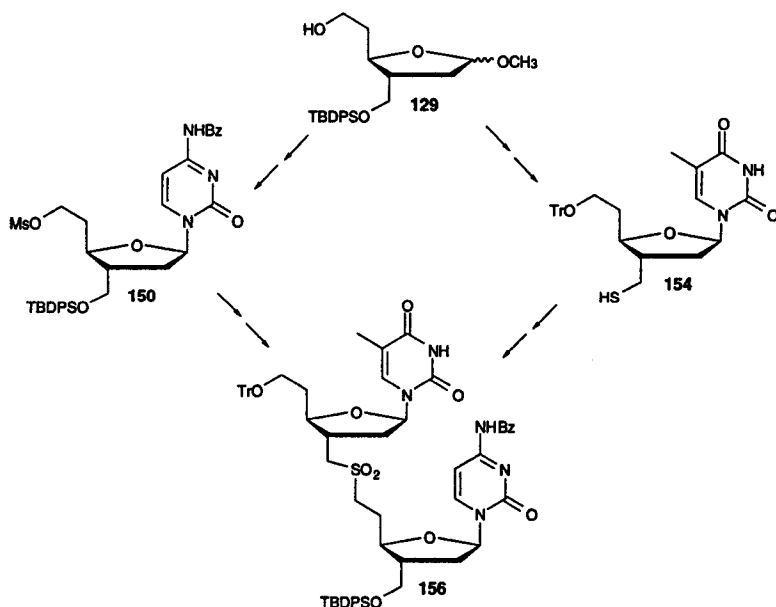
This work describes the synthesis of deoxyribose analogs and their conversion to dimethylsulfone - linked dimers of the sequence TC.



Starting with 3-butyn-1-ol 62 the chain was elongated and the triple bond reduced to yield the (Z)- 67, 68 and (E)-olefin 69 in high yields. The (Z)-olefins were oxidized in a Sharpless epoxidation to yield oxiranes 76 and 77 with an enantiomeric excess higher than 90 % ee. The (E)-olefin was similarly converted in almost 90 % yield to the essentially enantiomerically pure (> 98 % ee) (E)-

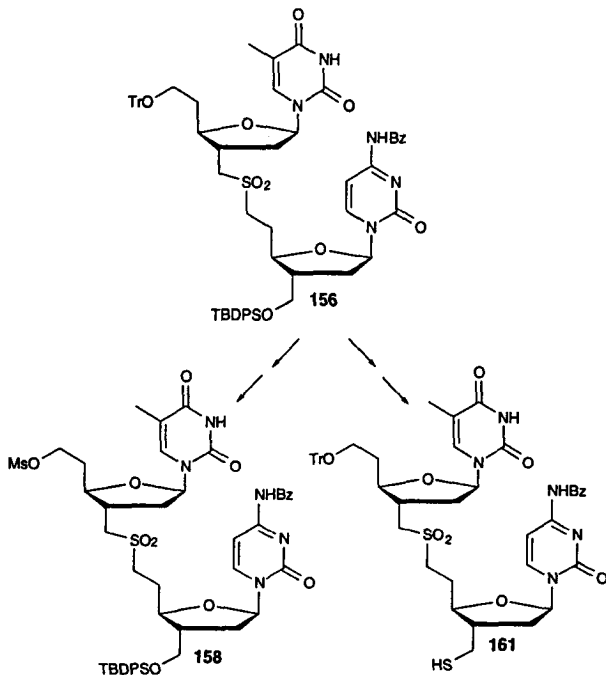
epoxide 75. A vinylcuprate opened the (Z) epoxides regio- and diastereoselectively to 96 and 99, with small quantities of the corresponding regioisomers. An analogous opening of the (E)-epoxide gave 97, the diastereoisomer of 96. This was inverted at the secondary hydroxyl center using a Mitsunobu reaction to correlate these two products. Opening of the (Z)-epoxides with magnesium allylbromide gave compounds 92 and 94 with moderate regioselectivity.

The vinyl compounds were converted to the deoxyriboseanalogs 111 and 112 using a hydroboration and oxidation steps followed by cyclisation. The allyl compounds yielded the same deoxyriboseanalogs using an osmiumtetroxide oxidation, sodium metaperiodate cleavage and acidic cyclisation. Another deoxyriboseanalog derivatized as dithiourethane 149 was synthesized to investigate the influence of this group on the diastereoselectivity in the introduction of nucleobases.



Cytosine and thymine were introduced into 129 under modified Vorbrüggen conditions to yield a mixture of anomers that were separated by chromatography. The β -anomer of cytidine was mesylated to yield derivative 150. The Thymidine derivative 154 was tritylated, deprotected at the 4' - OH group and converted to the thioacetates using a Mitsunobu procedure. Thiol 154 was obtained by reductive base assisted cleavage of an acetate intermediate in methanol with sodium borohydride.

Thiol **154** and the Mesylate **150** were then coupled in DMF using DBU as base, the resulting sulfide was oxidized with oxone to yield the $\text{Tso}_2\text{C}^{\text{Bz}}$ -dimer sulfone **156**.



To show the general applicability of these synthetic transformations, dimer **156** was further converted to the activated Mesylate **158** and the Dimer thiol **161** using reactions analogous to those applied to activate the monomers.