

WERNER JAHN

Synthese 5'-substituierter Adenosinderivate

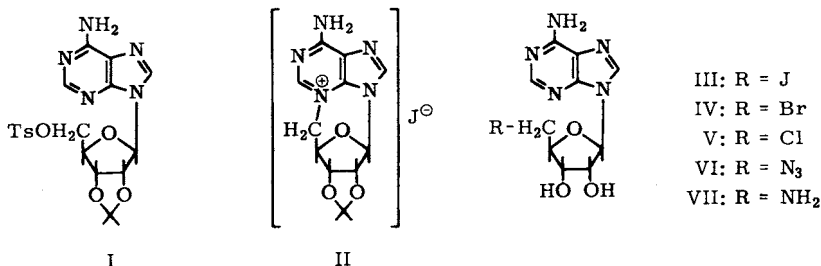
Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,

Institut für Chemie, Heidelberg

(Eingegangen am 5. Oktober 1964)

Die bei nucleophilen Substitutionen störende Umlagerung des 5'-*O*-Tosyl-2',3'-*O*-isopropyliden-adenosins zu einem „Cyclo-nucleosid-Salz“ läßt sich durch *N*-Acylierung vermeiden. Damit werden verschiedene bisher nicht durchführbare Austauschreaktionen möglich.

Adenin-nucleoside, die in 5'-Stellung Halogen oder ähnliche Gruppen tragen, sind aus Adenosin nicht in einfacher Weise zu gewinnen. Beim Versuch, 5'-*O*-Tosyl-2',3'-*O*-isopropyliden-adenosin (I) mit NaJ in Aceton zu dem entsprechenden Jod-Derivat (III, mit Isopropylidengruppe) umzusetzen, entsteht ausschließlich das



„cyclo-nucleoside-salt“ (II¹⁾). Zu einem analogen Ergebnis führt die Reaktion von Methyl-triphenoxy-phosphoniumjodid mit Isopropyliden-adenosin²⁾. Die Austauschreaktion gelingt in dem erwünschten Sinne nur mit Tosylestern von Nucleosiden, deren Basenkomponente eine geringere Nucleophilität aufweist als Adenin (Inosin³⁾, 2.8-Dichlor-adenosin⁴⁾).

Wir fanden, daß es zur Vermeidung der innermolekularen Alkylierung genügt, das Adenin zu acylieren. Die Synthese von 5'-Jod-5'-desoxy-adenosin (III) aus I und NaJ läßt sich verwirklichen, wenn Acetanhydrid (statt Aceton) als Lösungsmittel benutzt wird. Die unter den Reaktionsbedingungen eingeführte *N*-Acetylgruppe kann durch verdünnte Säure zugleich mit der Isopropylidengruppe wieder entfernt werden⁵⁾. Auf diesem Wege ist auch 5'-Brom-5'-desoxy-adenosin (IV) zugänglich. Für die Darstellung anderer Derivate ist es vorteilhaft, die Acylierung des Tosylesters I getrennt durchzuführen. Besonders bewährt hat sich die Formylierung mit Ameisensäure-

¹⁾ M. CLARK, A. TODD und J. ZUSSMAN, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2952.

²⁾ J. P. H. VERHEYDEN und J. G. MOFFATT, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2093 [1964].

³⁾ P. A. LEVENE und R. S. TIPSON, J. biol. Chemistry **111**, 313 [1935].

⁴⁾ T. KANAZAWA, Nippon Kagaku Zasshi **81**, 809 [1960], C. A. **56**, 11692 [1962].

⁵⁾ G. HUBER, Chem. Ber. **89**, 2853 [1956].

essigsäure-anhydrid (vgl. 1. c.⁶⁾). *N*-Formyl-5'-*O*-tosyl-2'.3'-*O*-isopropyliden-adenosin⁷⁾ reagiert in Dimethylsulfoxid leicht mit Lithiumchlorid, mit Natriumazid (besonders glatt) sowie mit Salzen anderer NH-acider Verbindungen, z. B. Tetrazolnatrium.

Analoge Versuche in der Guanosin-Reihe scheiterten an der nur unter energischen Bedingungen durchführbaren Acetylierung des heterocyclischen Systems (s. Versuchsteil). Da aber Guanosin nur eine geringe Tendenz zur Bildung eines „Cyclo-nucleosid-Salzes“ hat⁸⁾, gelang erwartungsgemäß die direkte Umsetzung von 5'-*O*-Tosyl-2'.3'-*O*-isopropyliden-guanosin mit Natriumazid.

Die 5'-Halogen-Derivate des Adenosins lagern sich leicht zu den Cyclo-nucleosiden um. 5'-Jod-5'-desoxy-adenosin (III) und das 5'-Brom-Derivat IV waren in wäßriger Lösung bei 100° schon nach 30 Min. fast vollständig zersetzt. Die 5'-Chlor-Verbindung V hatte sich unter den gleichen Bedingungen nach 2 Stdn. zu ca. 50% umgelagert.

Das Azido-adenosin VI läßt sich leicht zur 5'-Amino-Verbindung VII hydrieren, die bisher nur auf Umwegen zugänglich war⁹⁾. Entsprechend liefert 5'-Azido-5'-desoxy-guanosin das 5'-Amino-Derivat.

Für wesentliche Anregungen und wertvolle Hinweise danke ich Herrn Professor Dr. RICHARD KUHN sehr herzlich. Die Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren verdanke ich Herrn Dr. W. OTTING.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Kieselgelplatten (Kieselgel G, Merck) mit Leuchtpigment ZS Super (Riedel de Haen) zur Indizierung im kurzwelligen UV-Licht. Die *R_F*-Werte wurden auf Adenosin bzw. Isopropyliden-adenosin bezogen (*R_{AD}* bzw. *R_{IPA}*).

Laufmittel A: Wasser; B: Aceton/Chloroform/Cyclohexan (5:5:1).

Adenosin-Derivate

5'-Jod-5'-desoxy-adenosin (III)¹⁰⁾: 2.5 g I¹¹⁾ werden in 40 ccm Acetanhydrid gelöst und 10 Min. auf dem Dampfbad mit ca. 3 g Natriumjodid erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit 50 ccm Chloroform versetzt und je einmal mit Natriumsulfidlösung und Wasser gewaschen.

⁶⁾ F. CRAMER, H. P. BÄR, H. J. RHAESE, W. SÄNGER, K. H. SCHEIT, G. SCHEIDER und J. TENNIGKEIT, Tetrahedron Letters [London] 16, 1039 [1963].

⁷⁾ Für das *N*.5'-*O*-Diformyl-isopropyliden-adenosin geben CRAMER und Mitarbb. No als Haftstelle der Formylgruppe an. Nach IR-Spektren scheint die 1-Stellung wahrscheinlicher zu sein.

⁸⁾ a) W. CHAMBERS, J. G. MOFFATT und H. G. KHORANA, J. Amer. chem. Soc. 79, 3747 [1957]. b) E. J. REIST, P. A. HART, L. GOODMAN und B. R. BAKER, J. org. Chemistry 26, 1557 [1961].

⁹⁾ H. M. KISSMAN und B. R. BAKER, Abstr. of Papers 130th Meeting ACS, 19D [1956].

¹⁰⁾ Die Bildung von III beobachteten K. BERNHAUER, P. GAISER, E. IRON, G. MÜLLER, O. MÜLLER und O. WAGNER bei der Einwirkung von Jod auf Cobalamin-Coenzym; zit. b. K. BERNHAUER, O. MÜLLER und F. WAGNER, Angew. Chem. 75, 1150 [1963]; Angew. Chem. internat. Edit. 3, 200 [1964].

¹¹⁾ Biochemical Preparations 8, 8; s. R. KUHN und W. JAHN, Chem. Ber. 98, 1699 [1965], vorstehend.

Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. liefert einen kristallinen Rückstand (1.4 g), der aus Benzol durch vorsichtigen Zusatz von Petroläther oder aus Methanol umkristallisiert werden kann. Zur Abspaltung der Schutzgruppen löst man in Eisessig (80 ccm) unter Zusatz von n H₂SO₄ (20 ccm) und läßt 8 Tage bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wird die Schwefelsäure als BaSO₄ entfernt, zur Trockne gebracht und in 12 ccm heißem Wasser aufgenommen. Beim Abkühlen bildet sich eine Emulsion; nach einiger Zeit ist *III* durchkristallisiert. Ausb. 0.85–0.90 g (42%). Umkristallisation aus Wasser oder Methanol. Zers. ab 170°. R_{AD} 0.84 (Laufmittel A).

C₁₀H₁₂JN₅O₃ (377.1) Ber. C 31.8 H 3.2 N 18.6 Gef. C 32.2 H 3.1 N 19.0

5'-Brom-5'-desoxy-adenosin (IV): Analog unter Verwendung von Lithiumbromid (Reaktionsdauer 15–20 Min.). 10 g *I* liefern ca. 3 g kristallisiertes *N-Acetyl-5'-brom-2'.3'-O-isopropyliden-5'-desoxy-adenosin*. — Zur Abspaltung der Schutzgruppen wird die Substanz in n H₂SO₄ (20 ccm) suspendiert (Lösung erfolgt innerhalb einiger Std.). Nach 6–8 Tagen kristallisiert *IV* aus der mit NaOH neutralisierten Lösung. Umkristallisation aus Methanol. Reinausb. ca. 1.5 g. Zers. ab 200°. R_{AD} 0.84 (A).

C₁₀H₁₂BrN₅O₃ (330.2) Ber. C 36.4 H 3.6 N 21.2 Gef. C 36.3 H 3.7 N 21.3

N-Formyl-5'-O-tosyl-2'.3'-O-isopropyliden-adenosin (N-Formyl-Derivat von I): Das Tosylierungs-Rohprodukt¹²⁾ aus 25 g Isopropyliden-adenosin wird in ca. 200 ccm Ameisensäure-essigsäure-anhydrid¹³⁾ gelöst und 1–2 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak., suspendiert den kristallinen Rückstand in Methanol und saugt ab (32 g). Umkristallisation durch Lösen in Chloroform und Zugabe des gleichen Vol. Methanol. Gesamtausb. 80–85%, bez. auf Isopropyliden-adenosin. Die Substanz ist fast unlöslich in Methanol, leicht löslich in CHCl₃. Sintern ab 165°. R_{IPA} 2.5 (B).

C₂₁H₂₄N₅O₇S (489.4) Ber. C 51.5 H 4.9 N 14.3 S 6.5
Gef. C 51.1 H 4.7 N 14.4 S 6.7

5'-Chlor-5'-desoxy-adenosin (V): 20 g *N-Formyl-Derivat von I* werden mit ca. 18 g Lithiumchlorid in 150–200 ccm Dimethylsulfoxid 15–20 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von Wasser/CHCl₃ und Abtrennen der Chloroformphase. Die einmal mit Wasser gewaschene Lösung wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in ca. 100 ccm Ameisensäure gelöst und mit etwa dem gleichen Vol. Wasser versetzt. Die Abspaltung der Schutzgruppen ist nach ca. 6 Tagen vollständig. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels anfallende Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit etwas konz. NH₃ neutralisiert. *V* scheidet sich kristallin ab. Umkristallisation aus Wasser. Ausb. 8 g (65%). Das kristallwasserhaltige Präparat schmilzt bei 78–85°, erstarrt wieder und zersetzt sich ab 180°. R_{AD} 0.84 (A).

C₁₀H₁₂ClN₅O₃ (285.7) Ber. C 42.0 H 4.2 Cl 12.4 N 24.5
Gef. C 42.2 H 4.0 Cl 11.8 N 24.1

5'-Azido-5'-desoxy-adenosin (VI): 20 g *N-Formyl-Derivat von I* und 10 g NaN₃ in 120 bis 150 ccm Dimethylsulfoxid werden auf dem Dampfbad 10–15 Min. erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgt, wie für *V* angegeben. Umkristallisation aus Wasser. Reinausb. 9.7 g (80%, ohne Berücksichtigung der Mutterlaugen). Ohne scharfen Schmp. (Sintern bei 100°). R_{AD} 0.84 (A). Das IR-Spektrum zeigt eine starke Bande bei 4.75 μ .

C₁₀H₁₂N₈O₃ (292.3) Ber. C 41.1 H 4.1 N 38.4 Gef. C 40.8 H 4.1 N 37.9

¹²⁾ Es soll möglichst wenig Pyridin enthalten, sonst findet eine starke Zersetzung des Formylacetats statt.

¹³⁾ Hergestellt aus äquiv. Mengen HCO₂H und Acetanhydrid, vgl. K. FREUDENBERG und W. JACOB, Chem. Ber. 80, 326 [1947].

5'-Amino-5'-desoxy-adenosin-hydrochlorid (VII-Hydrochlorid): 5 g *Azido-adenosin* werden in 100 ccm Wasser durch Erwärmen gelöst und mit frisch hergestelltem *Raney-Nickel* (aus ca. 4 g Ni/Al) versetzt. Bis zum Abklingen der N_2 -Entwicklung wird gerührt und anschließend mit H_2 geschüttelt. Nach Abtrennen des Katalysators gibt man 160 ccm n_{10} HCl zu und engt i. Vak. auf ein kleines Vol. ein. Das Rohprodukt läßt sich mit viel Aceton ausfällen (Ausb. 90%). Zur Kristallisation lösten wir das Hydrochlorid in wenig Wasser, kochten kurz mit Aktiv-Kohle auf und versetzten die filtrierte Lösung bis zur ganz schwachen Trübung mit Aceton. Zers. ab 150° , R_{AD} 0.40 (A).

$C_{10}H_{15}N_6O[Cl \cdot 1\frac{1}{2}H_2O]$ (329.7) Ber. C 36.4 H 5.5 N 25.5 Gef. C 36.6 H 5.5 N 25.2

5'-[Tetrazolyl-(1 bzw. 2)]-5'-desoxy-adenosin: 0.6 g *Tetrazol-natrium* (dargestellt aus Tetrazol und Natrium in Methanol) werden in Tetramethylharnstoff (ca. 12 ccm) mit 3 g *N-Formyl-Derivat von I* zur Reaktion gebracht (15 Min. bei 100°). Die Aufarbeitung liefert 0.85 g kristalline Substanz. Schmp. $230-232^\circ$ (Zers.). R_{AD} 0.86 (A).

$C_{11}H_{13}N_9O_3$ (319.2) Ber. C 41.4 H 4.1 N 39.6 Gef. C 41.4 H 4.2 N 39.9

Guanosin-Derivate

5'-Azido-5'-desoxy-guanosin: Das benötigte *5'-O-Tosyl-2'.3'-isopropyliden-guanosin* stellten wir mit etwas veränderter Methodik nach l. c.^{8b)} dar:

2 g *Isopropyliden-guanosin* werden zusammen mit 2 g wasserfreier *p-Toluolsulfonsäure* in 20 ccm Pyridin gelöst (vgl. l. c.^{8a)}). *Isopropyliden-guanosin* allein ist in Pyridin unlöslich). Nach Zugabe von 2 g *Tosylchlorid* bleibt die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das entstandene Gel wird in $NaHCO_3$ -Lösung suspendiert und mehrere Stdn. gerührt. Absaugen und Waschen mit Äthanol liefert ca. 2.8 g Tosylverbindung.

10 g *5'-O-Tosyl-2'.3'-O-isopropyliden-guanosin* und 10 g *Natriumazid* werden in 150 ccm Dimethylsulfoxid 30 Min. auf 100° erwärmt. Nach Zusatz von 300 ccm Chloroform wird mit Wasser ausgewaschen. Dabei bleibt das Reaktionsprodukt in der $CHCl_3$ -Phase suspendiert. Die Isopropylidengruppe wird mit HCO_2H/H_2O (1:1) während 2–3 Tagen bei Raumtemperatur abgespalten. Das amorphe Rohprodukt kann aus 50 Tln. Wasser kristallin erhalten werden. Reinausb. 2.2 g (34%). Zers. ab 170° . R_{AD} 1.05 (A). Im IR-Spektrum liegt eine starke Bande bei 4.75μ .

$C_{10}H_{12}N_8O_4$ (308.3) Ber. C 39.0 H 3.9 N 36.4 Gef. C 38.8 H 3.9 N 36.9

5'-Amino-5'-desoxy-guanosin wird analog dem entsprechenden Adenosin-Derivat gewonnen, aber ohne Zusatz von HCl. 0.2 g *Azido-guanosin* liefern ca. 0.17 g (80%) krist. *Amino-guanosin*. Zers. ab 200° (aus Wasser). R_{AD} 0.57 (A).

$C_{10}H_{14}N_6O_4 \cdot H_2O$ (300.3) Ber. C 39.9 H 4.7 N 27.9 Gef. C 39.7 H 5.1 N 27.6

N².5'-O-Diacetyl-2'.3'-O-isopropyliden-guanosin: 20 g *Isopropyliden-guanosin* werden in 200 ccm *Acetanhydrid* unter Zusatz einer Spatelspitze *Natriumacetat* 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Abdestillieren des Lösungsmittels liefert einen Rückstand, der aus 80 ccm Methanol nach Zusatz des gleichen Vol. Wasser kristallisiert. Ausb. 90%. Schmp. $130-132^\circ$. Absorptionsmaxima bei 280 und 259 $m\mu$ (in Methanol). R_{IPA} 1.7 (B).

$C_{17}H_{20}N_5O_7$ (407.4) Ber. N 17.2 $2COCH_3$ 21.1 Gef. N 17.0 $COCH_3$ 19.6

Die Substanz läßt sich nach l. c.¹⁴⁾ in ein definiertes 6-Chlor-Derivat überführen, das noch 2 Acetylgruppen enthält. Damit ist die *N*-Stellung des zweiten Acetyls bewiesen¹⁵⁾.

¹⁴⁾ J. F. GERSTER, J. W. JONES und R. K. ROBINS, J. org. Chemistry **28**, 946 [1963].

¹⁵⁾ Vgl. R. K. RALPH, W. J. CONNORS, H. SCHALLER und H. G. KHORANA, J. Amer. chem. Soc. **85**, 1983 [1963].