

97. Friedrich Weygand und Otto Trauth: Synthese der Adenylthiomethylpentose

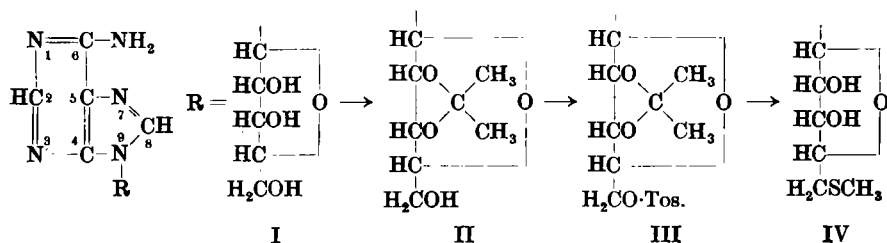
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 16. April 1951)

Es wird die Synthese der Adenylthiomethylpentose ausgehend von Adenosin beschrieben. Dadurch wird die β -Konfiguration und die Haftstelle der 5-Methylthio-*d*-ribose in 9-Stellung des Adenins bewiesen.

Kürzlich haben wir gezeigt, daß der schwefelhaltige Zucker der Adenylthiomethylpentose die 5-Methylthio-*d*-ribose ist¹⁾. Auf andere Weise kamen K. Satoh und K. Makino²⁾ zum gleichen Ergebnis. In der Adenylthiomethylpentose war somit nur noch die Konfiguration des glykosidischen Zentrums und die Haftstelle des Zuckers am Adenin zu bestimmen, für die nach spektroskopischen Untersuchungen von R. Falconer und J. M. Gulland³⁾ die 9-Stellung äußerst wahrscheinlich war. Diese Fragen schienen uns am leichtesten durch eine Synthese aus Adenosin (I) lösbar zu sein, da nach den eingehenden Untersuchungen von A. R. Todd und Mitarb.⁴⁾ im Adenosin die *d*-Ribose β -glykosidisch gebunden und in 9-Stellung am Adenin haftet und weiterhin vermutet werden konnte, daß auch die Adenylthiomethylpentose ein β -Glykosid ist. Ferner ist im Adenosin die 5'-Stellung frei und somit für die Einführung des Methylthio-Restes verfügbar.

Durch Tosylierung von 2'.3'-Isopropyliden-adenosin (II)⁵⁾ in Pyridin wurde 2'.3'-Isopropyliden-5'-tosyl-adenosin (III) dargestellt, das nicht in kristalliner Form erhalten werden konnte und nach der Analyse im Gemisch mit 2'.3'-Isopropyliden-5'.6-ditosyl-adenosin vorlag. Durch Umsetzung mit Kaliummethylmercaptid in Dioxan-Aceton und anschließende Abspaltung des Aceton-



Restes mit 0.5 *n* H₂SO₄ in wäßrigem Aceton erhielten wir die Adenylthiomethylpentose (IV) in kristalliner Form, allerdings nur mit kleiner Ausbeute. Die synthetische Verbindung stimmte in allen untersuchten Eigenschaften mit dem Naturprodukt überein (vergl. die Tafel, S. 634). Somit ist die Konfiguration

1) F. Weygand, O. Trauth u. R. Löwenfeld, B. 83, 563 [1950].

2) Nature London 165, 769 [1950], 167, 238 [1951].

3) Journ. chem. Soc. London 1946, 833, 1948, 967

4) Journ. chem. Soc. London 1937, 1912.

5) P. A. Levene u. R. S. Tipson, Journ. biol. Chem. 121, 146 [1937].

Tafel. Vergleich von natürlicher und synthetischer Adenylthiomethylpentose

Verb.	Kristallform	Schmp. (Kofler)	Misch-Schmp.	R _F -Werte (But.-H ₂ O)	R _F -Werte nach Hydrolyse (But.-H ₂ O)	[α] _D ²⁰ in Pyridin
natürlich	lange, farblose Nadeln	213–214°	212–213°	0.57–0.59	0.42–0.45* 0.65**)	–23.7° ± 0.5° (c=0.02068)
synthetisch	lange, farblose Nadeln	212–213°		0.57–0.59	0.42–0.45* 0.65**)	–22.7° ± 0.5° (c=0.0053)

*) Adenin, im UV-Licht photographiert nach R. Markham u. J. D. Smith (Biochem. Journ. 45, 294 [1949]).

**) 5-Methylthio-*d*-ribose, sichtbar gemacht mit 3,4-Dinitro-benzoesäure (F. Weygand u. H. Hofmann, B. 83, 405 [1950])

am glykosidischen C-Atom die gleiche wie im Adenosin, und außerdem ist die Haftstelle der 5-Methylthio-*d*-ribose in 9-Stellung des Adenins bewiesen. Die Adenylthiomethylpentose stellt somit das Adenin-(9)-[5'-methylthio-β-*d*-ribofuranosid] dar.

Die Synthese der Adenylthiomethylpentose ist gleichzeitig eine Synthese der 5-Methylthio-*d*-ribose, da das Adenosin bereits synthetisch erhalten worden ist⁴⁾. Um dies noch zu erhärten, hydrolysierten wir die synthetische Adenylthiomethylpentose und reduzierten den Zucker, der noch nicht in kristalliner Form bekannt ist, mit Natriumamalgam zum schön krist. 5-Methylthio-*d*-ribit, der mit der aus natürlicher Adenylthiomethylpentose hergestellten Verbindung⁶⁾ nach Schmp. und Misch-Schmp. (118–119°) identisch ist.

Gleichzeitig mit uns stellte J. Baddiley in London aus Inosin das 5'-Methylthio-inosin her, das mit der aus natürl. Adenylthiomethylpentose mit Salpetriger Säure nach R. Kuhn und K. Henkel⁷⁾ gewonnenen Verbindung identisch ist. Auch durch diese Synthese ergibt sich die β-Konfiguration am glykosidischen Zentrum. In einer kurzen Mitteilung ist über die in London und in Heidelberg erhaltenen Ergebnisse bereits berichtet worden⁸⁾.

Beschreibung der Versuche

2'.3'-Isopropyliden-adenosin (II): Im wesentlichen wurde „Monoaceton-adenosin“ nach Levene und Tipson⁵⁾ dargestellt, die einen Schmp. von 200–204° angeben. Ein solches Präparat vom gleichen Schmp. enthielt aber nach der papierchromatographischen Analyse (Butanol-Wasser) noch Adenosin. Durch die unten angegebene kleine Abänderung und durch Umkristallisieren aus Aceton konnte der Schmelzpunkt bis auf 216° gesteigert werden, und solche Präparate waren nach der papierchromatographischen Analyse frei von Adenosin.

Wir verfahren nach Levene und Tipson bis zur Gewinnung des neutralen wäßr. Filtrats vom Bariumcarbonat-Niederschlag. Dann wurde i. Vak. eingengt, bis ein krist. Niederschlag ausfiel, der sich rasch vermehrte. Nach dem Erkalten wurde er abgesaugt

⁴⁾ U. Suzuki u. T. Mori, Biochem. Ztschr. 162, 413 [1925].

⁷⁾ Ztschr. physiol. Chem. 269, 41 [1941].

⁸⁾ J. Baddiley, O. Trauth u. F. Weygand, Nature (London) 167, 359 [1951].

und 3mal mit kaltem Wasser gewaschen; Ausb. 3.5 g ausgehend von 5 g Adenosin. Das Filtrat wurde weiter eingeeengt, bis weitere Kristallisation erfolgte; man erhielt noch 1.3 g. Gesamtausb. an 2',3'-Isopropyliden-adenosin 4.8 g. Die so gewonnene Verbindung hatte den Schmp. 216°, der beim Umkristallisieren aus Aceton nicht weiter anstieg; R_F 0.74 (Butanol-Wasser, Whatman-Papier Nr. 1).

$C_{18}H_{17}O_4N_5$ (307.2) Ber. C 50.79 H 5.45 N 22.77 Gef. C 50.79 H 5.60 N 22.88

Tosylierung von 2',3'-Isopropyliden-adenosin: 4 g trockenes 2',3'-Isopropyliden-adenosin (II) (6 Stdn. bei 65°/16 Torr über P_2O_5 getr.) wurden in 100 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst. Unter Schütteln gab man 5.7 g (2.3 Mol) Tosylchlorid anteilweise zu. Dabei wurde die Lösung rotgelb und erwärmte sich ganz schwach. Nach Aufbewahren über Nacht bei Zimmertemperatur wurde 1 ccm Wasser zugefügt und 30 Min. stehengelassen. Anschließend wurde mit einer kalten gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, bis die Kohlendioxid-Entwicklung aufhörte und die Lösung neutral war. Dann schüttelte man 3mal mit Chloroform aus und wusch die abgetrennte Chloroformschicht mit verd. Salzsäure, mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schließlich mit Wasser. Die gelbrote Chloroformlösung wurde nach dem Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. eingeeengt. Es hinterließen 4.6 g einer gelben, glasigen Masse, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte; R_F 0.90–0.91 (Butanol-Wasser).

$C_{27}H_{29}O_6N_5S_2$ (615.4) (Ditosyl-Verb.) Ber. C 52.65 H 4.64 N 11.38 S 10.42

$C_{20}H_{23}O_6N_5S$ (461.3) (Monotosyl-Verb.) Ber. C 52.03 H 5.02 N 15.18 S 6.95

Gef. C 51.39 H 4.77 N 11.77 S 8.13

Das Produkt ist gut löslich in Methanol und Aceton, löslich in warmem absol. Alkohol, schlecht in kaltem absol. Alkohol, sehr schwer löslich in Äther und unlöslich in Wasser.

Wurde die Tosylierung mit 1.3 Mol. Tosylchlorid durchgeführt und wie oben gearbeitet, so enthielt das Reaktionsprodukt noch Adenosin, wie sich aus der papierchromatographischen Analyse ergab.

Adenin-(9)-[5'-methylthio- β -*d*-ribofuranosid] (IV). 1.) Umsetzung der Tosylverbindung mit Kaliummethylmercaptid: 4 g der getrockneten glasigen Tosylverbindung wurden in einer Druckflasche mit 60 ccm trockenem Dioxan und 40 ccm trockenem Aceton zur Lösung gebracht. Nach Zugabe von 2.5 g Kaliummethylmercaptid wurde über Nacht bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die anfänglich blaßrote Färbung der Lösung ging dabei in Rotbraun über. Anschließend wurde etwa 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten saugte man vom Ungelösten ab und kochte den Rückstand 2mal mit Aceton aus. Die vereinigten Filtrate wurden mit etwas Tierkohle behandelt, worauf man das Aceton i. Vak. zum größten Teil verdampfte. Beim Versetzen mit Äther und Schütteln fiel ein dunkler Sirup aus, der an der Glaswand haften blieb. Nach Abgießen der überstehenden Lösung wurde der Sirup in absol. Alkohol gelöst, filtriert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Es hinterblieb ein rotbrauner Sirup, der nach dem Erkalten glashart wurde, aber nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

2.) Abspaltung der Acetongruppe: Das Produkt wurde in 30 ccm Aceton gelöst und mit 30 ccm n H_2SO_4 versetzt. Nun erwärmte man über freier Flamme auf 70°, kühlte schnell wieder auf 30° ab und ließ 1 Stde. bei 18–20° stehen. Dann wurde mit n NaOH genau neutralisiert, wobei eine geringe Menge Sirup ausfiel, die sich beim Verdampfen des Acetons i. Vak. vermehrte. Sobald das Aceton verdampft war, wurde vom Ungelösten abfiltriert und das hellgelbe wäBr. Filtrat in den Eisschrank gestellt. Nach 2 Tagen hatte sich ein farbloser, krist. Niederschlag ausgeschieden, der hauptsächlich an der Glaswand haftete. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Wasser lange farblose Nadelchen vom Schmp. 212–213°; Ausb. etwa 70 mg (Vergleich mit dem Naturprodukt s. Tafel). Bei einem zweiten Versuch wurden 300 mg Rohprodukt erhalten.

$C_{11}H_{15}O_3N_5S$ (297.2) Ber. C 44.43 H 5.08 N 23.55 S 10.78

Gef. C 44.49 H 5.14 N 23.39 S 10.70