

Zur weiteren Charakterisierung wurde das Serin nach K. Heyns und W. Walter¹⁶⁾ in Alanin übergeführt. Zu diesem Zweck wurden die Serinflecken aus einem markierten Streifenchromatogramm eluiert, der feste Eindampfrückstand 2 Stdn. auf 150° erhitzt, das braune Produkt in wenig Wasser aufgenommen und chromatographiert. Es zeigte neben Serin einwandfrei Alanin.

Umsetzung von Hydroxyaceton mit flüssigem Ammoniak: 100 mg Hydroxyaceton, 63 mg NH₄Cl wurden in 70 ccm flüssigem NH₃ gelöst. Nach Abdampfen des NH₃ wurde mit 0.3 ccm 2*n* HCl und 0.2 ccm 30-proz. H₂O₂ 2 Stdn. auf 60° erhitzt. Das Papierchromatogramm ergab mit Ninhydrin eine mit Alanin identische Substanz.

Papierchromatographie: α -Aryl- und α -Alkylamino-ketone können auf den Chromatogrammen gut an ihrem Reduktionsvermögen gegenüber *o*-Dinitrobenzol erkannt werden. Man besprüht das trockene Papier zunächst mit einer 0.2-proz. Lösung von *o*-Dinitrobenzol in Methanol und direkt anschließend mit 2*n* methanol. KOH, welche 10% Wasser enthält. Der rote Fleck kommt innerhalb 1–2 Min. und verschwindet bald wieder. Ketole reagieren auch, aber bedeutend schwächer.

420. Gerhard Huber: Ester des Adenosins mit organischen und anorganischen Säuren

[Aus dem Forschungslaboratorium der Zellstoff-Fabrik Waldhof, Mannheim-Waldhof,
Leiter: Prof. Dr. F. Reiff]

(Eingegangen am 16. Oktober 1956)

Durch Acylierung von 2',3'-Isopropyliden-adenosin und nachfolgende Abspaltung des Isopropylidenrestes wurde eine Reihe von Adenosin-5'-monoestern organischer und anorganischer Säuren hergestellt. In analoger Weise wurden durch Acylierung von Adenosin verschiedene Adenosin-di- und -triester gewonnen.

Im Rahmen einer größeren Versuchsreihe zur Variation der Kreislaufwirkung¹⁾ des Adenosins und seiner natürlich vorkommenden Phosphorsäureester (AMP, ADP und ATP²⁾) wurde eine Reihe von Adenosinestern verschiedener anorganischer und organischer Säuren dargestellt³⁾.

Zu Beginn unserer Arbeiten waren in der Literatur lediglich einige Ester des Adenosins mit Essigsäure^{4, 5, 6)}, Benzoesäure^{5, 7)} und *p*-Toluolsulfonsäure⁵⁾ bekannt.

¹⁶⁾ Naturwissenschaften **39**, 507 [1952].

¹⁾ Übersicht bei W. Herbrand u. K. H. Jaeger, Das Adenylsäuresystem, Arzneimittel-Forsch., 2. Beiheft [1952]; H. N. Green u. H. B. Stoner, Biological actions of the adenine nucleotides, London, Lewis Co., 1950.

²⁾ Abkürzungen: AMP = Adenosin-5'-monophosphorsäure, ADP = Adenosin-5'-diphosphorsäure, ATP = Adenosin-5'-triphosphorsäure.

³⁾ Herrn Prof. Dr. F. Hahn, Pharmakolog. Institut der Med. Akademie, Düsseldorf, sind wir für wertvolle Anregungen und laufende pharmakologische Beratung sehr zu Dank verpflichtet.

⁴⁾ D. M. Brown, L. J. Haynes u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3299; A. M. Michelson u. A. R. Todd, ebenda **1949**, 2476; D. M. Brown, G. D. Fasman, D. I. Magrath u. A. R. Todd, ebenda **1954**, 1448.

⁵⁾ P. A. Levene u. R. S. Tipson, J. biol. Chemistry **121**, 131 [1937].

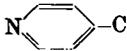
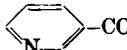
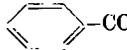
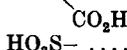
⁶⁾ H. Bredereck, Chem. Ber. **80**, 401 [1947].

⁷⁾ F. Weygand u. F. Wirth, Chem. Ber. **85**, 1000 [1952].

Adenosinester organischer Carbonsäuren

Adenosin-di- und -triester: Durch Umsetzung von Adenosin mit überschüssigen Säurechloriden bzw. -anhydriden werden im allgemeinen Triester (Adenosin-2'.3'.5'-triester) gewonnen. Unter besonderen Bedingungen wird auch die Aminogruppe des Adenosins acyliert^{6,7}). In vielen Fällen, vor allem bei gegenseitiger sterischer Behinderung voluminöser Substituenten bilden sich jedoch Adenosindiester, bei denen es sich in Anbetracht der vergleichbaren Acylierungsgeschwindigkeit der drei Hydroxylgruppen der Ribose sehr wahrscheinlich um Gemische von 2'.3', 2'.5'- und 3'.5'-Diester handelt.

Die von uns dargestellten Adenosin-di- und -triester zeigt die Tafel.

| R | Adenosin-di- und -triester | Adenosin-5'-mono- ester |
|--|-------------------------------|----------------------------|
| CH ₃ ·CO- | Tri-acetat ⁶⁾ | Acetat ⁴⁾ |
| CH ₃ ·CH ₂ ·CO- | Tri-propionat | Propionat |
| CH ₃ ·CH ₂ ·CH ₂ ·CO- | Di-butyrat | Butyrat |
| CH ₃ ·[CH ₂] ₁₀ ·CO- | Tri-laurinat | - |
| CH ₃ ·[CH ₂] ₁₄ ·CO- | Di-palmitat | - |
| CH ₃ ·[CH ₂] ₁₈ ·CO- | Di-stearat | - |
| CH ₃ ·[CH ₂] ₇ ·CH·CH·[CH ₂] ₇ ·CO- | Di-oleat | - |
| C ₆ H ₅ ·CO- | Tri-benzoat | - |
| (p)O ₂ N·C ₆ H ₄ ·CO- | Tris-p-nitrobenzoat | p-Nitrobenzoat |
| (p)H ₂ N·C ₆ H ₄ ·CO- | Tris-p-aminobenzoat | - |
|  -CO- | Tri-isonicotinoat | Isonicotinoat |
|  -CO- | Tri-nicotinoat | Nicotinoat |
| HO ₂ C·CH ₂ ·CH ₂ ·CO- | - | Succinat |
|  -CO- | Di-phthalat | - |
|  | Tri-sulfat | Sulfat |
| O ₂ N- | Di-nitrat | - |

Die Verbindungen sind im allgemeinen sehr schlecht charakterisierbar, sirupös oder amorph und meist nicht umkristallisierbar, so daß ihre Reinigung oft sehr mühsam ist. Während die Reinheit der niederen Adenosin-fettsäure-ester und der wasserlöslichen Adenosinester leicht papierchromatographisch überprüft werden konnte, war dies bei den Estern höherer Fettsäuren auf Grund ihrer geringen Wasserlöslichkeit nicht möglich. Der Veresterungsgrad wurde daher oft durch quantitative alkalische Verseifung ermittelt, wobei durch Direkttitration auf Abwesenheit freier Säuren geprüft wurde. Zur Sicherung der Konstitution wurden die Verbindungen sauer bzw. alkalisch verseift und die Reaktionsprodukte (Adenin bzw. Adenosin) papierchromatographisch nachgewiesen.

Adenosin-5'-monoester: Für die Darstellung von 5'-Monoestern war es wegen der etwa gleichen Reaktionsfähigkeit der Hydroxylgruppen der Ribose erforderlich, die Hydroxylgruppen an C-2 und C-3 vor der Acylierung

zu blockieren, wozu das erstmals von Levene und Tipson⁵⁾ dargestellte 2'.3'-Isopropyliden-adenosin als Zwischenprodukt geeignet erschien. Die recht umständliche Originalvorschrift wurde später von F. Weygand und O. Trauth⁸⁾ sowie von J. Baddiley⁹⁾ verbessert.

Bei der Herstellung der Adenosin-5'-monoester folgten wir im wesentlichen der von Brown, Haynes und Todd⁴⁾ für die Darstellung des 5'-Monoacetats gegebenen Vorschrift. Durch Acylierung von Isopropyliden-adenosin wurden die oft recht gut kristallisierenden 2'.3'-Isopropyliden-adenosin-5'-monoester erhalten. In einzelnen Fällen wurde auf deren Isolierung verzichtet und die Rohprodukte direkt weiter umgesetzt. Die Konstitution der Isopropyliden-adenosin-ester konnte durch alkalische Verseifung zu Isopropyliden-adenosin und saure Verseifung zu Adenin bestätigt werden, wobei die Hydrolysenprodukte papierchromatographisch nachgewiesen wurden.

Die Isopropylidengruppe wurde im allgemeinen durch 1–2stdg. Erhitzen mit 10-proz. Essigsäure⁴⁾ bei 100° abgespalten. In einigen Fällen, vor allem bei schwer wasserlöslichen Isopropyliden-adenosin-estern erwies es sich als vorteilhaft, die Essigsäurekonzentration bis auf 40% zu erhöhen. Die papierchromatographisch leicht zu erfassende Reaktion verläuft nicht einheitlich. Neben dem gewünschten Adenosin-5'-monoester und unumgesetztem Ausgangsprodukt sind in der Reaktionslösung meistens Isopropyliden-adenosin und Adenosin vorhanden. Es findet also gleichzeitig mit der Abspaltung des Isopropylidenrestes eine Verseifung der Estergruppierungen statt. Die Hydrolysegeschwindigkeit der Isopropyliden- und Estergruppe ist bei den einzelnen Verbindungen verschieden. Während im allgemeinen die Abspaltung des Acetonrestes die bevorzugte Reaktion ist, geht beispielsweise bei Isopropyliden-adenosin-5'-monophthalat die Abspaltung des Phthalsäurerestes so schnell vonstatten, daß es nicht möglich ist, den entsprechenden Adenosin-5'-monoester zu isolieren. In den anderen Fällen lassen sich die Adenosinmonoester auf Grund ihrer allgemein guten Kristallisationsfähigkeit aus dem Gemisch isolieren.

Die so dargestellten Adenosin-5'-monoester zeigt die Tafel.

Die Ester liefern wie die Di- und Triester bei der alkalischen Hydrolyse Adenosin, bei der sauren Adenin.

N(6)-acylierte Adenosinderivate: Die von Clarke und Mitarbb.¹⁰⁾ an verschiedenen 2-substituierten Adenosinderivaten beobachteten Zusammenhänge zwischen geringerer Desaminierbarkeit und verlängerter Kreislaufwirkung veranlaßten uns, die Aminogruppe des Adenosins ebenfalls zu blockieren. *N*(6)-acylierte Adenosinderivate waren in der Literatur verschiedentlich beschrieben worden^{5,6,7)}.

Für die Darstellung von Adenosin-*N*(6).5'-diacetat wurde die entsprechende 2'.3'-Isopropyliden-Verbindung benötigt. Die Substanz konnte durch leichte Variation der Acetylierungsbedingungen erhalten werden. Bei den Versuchen zur Herstellung des freien Adenosinacetates zeigte sich jedoch, daß gleichzeitig mit dem Isopropylidenrest auch die *N*-Acyldgruppe abgespalten wurde.

Über eine neuerdings gelungene Blockierung der Aminogruppe mit Isocyanaten wird in Kürze gesondert berichtet werden.

⁸⁾ Chem. Ber. 84, 633 [1951].

⁹⁾ J. chem. Soc. [London] 1951, 1348.

¹⁰⁾ D. A. Clarke, J. Davoll, F. S. Philips u. G. B. Brown, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 106, 291 [1952].

Adenosinester anorganischer Säuren

Schwefelsäureester des Adenosins: Als Ausgangsprodukt für die Herstellung des wegen seiner Analogie zu AMP interessanten Adenosin-5'-monosulfats erwies sich wiederum Isopropyliden-adenosin als geeignet. Die Veresterung mit Schwefelsäure gelang mit Hilfe von Chlorsulfonsäure in Pyridin bei -10° ^{11, 12}). Bei Einhaltung wasserfreier Bedingungen wurde dabei keine Hydrolyse der *N*-glykosidischen Bindung bzw. des Isopropylidenrestes beobachtet. Die anschließende Abspaltung der Isopropyliden-Gruppierung ging mit 10-proz. Essigsäure glatt vonstatten. Adenosin-5'-monosulfat wurde als Ba-Salz isoliert. Die leicht wasserlösliche Verbindung ergibt bei der Hydrolyse mit verd. Salzsäure Adenin (Papierchromatogramm), während bei der alkalischen Verseifung Verharzung eintritt.

Versuche, durch direkte Umsetzung von Adenosin mit molaren Mengen von Chlorsulfonsäure zu Adenosin-monosulfat zu gelangen, führten nur zu Gemischen von Adenosinsulfaten verschiedenen Veresterungsgrades*).

Mit überschüssiger Chlorsulfonsäure wurde aus Adenosin ein Adenosin-trisulfat erhalten, das ebenfalls als Ba-Salz isoliert wurde.

Salpetersäureester des Adenosins: Die Kreislaufwirksamkeit anorganischer und organischer Nitrite und Nitrate ließ eine Kombination des Adenosins mit dem Prinzip der „Nitrite“ als interessant erscheinen. Da Adenosin durch Salpetrige Säure und deren Ester leicht desaminiert wird, beschränkten wir uns auf die Darstellung von Salpetersäureester, wobei in Anbetracht der Säurelabilität des Adenosins die bei labilen Zuckerderivaten mit Erfolg verwandte Umsetzung mit rauchender Salpetersäure in Chloroform bei 0° nach J. W. H. Oldham¹³) geeignet schien.

Dabei wurde mit überschüssigem Nitriergemisch ein kristallines Adenosin-dinitrat erhalten, das etwa 20% Inosin-dinitrat enthielt und von diesem nicht abzutrennen war. Bei der Hydrolyse mit verd. Salzsäure wurde neben Adenin Hypoxanthin papierchromatographisch nachgewiesen. Es war also durch die anwesenden Stickoxyde partielle Desaminierung eingetreten, die durch verschiedene Maßnahmen (z. B. Zusatz von Harnstoff, Belüften mit Stickstoff während der Reaktion) nicht zu vermeiden war. Andere ebenfalls erprobte Nitriergemische ($\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$, $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, $\text{HNO}_3/\text{Acetanhydrid}$) waren ungeeignet und führten meist zur Aufspaltung des Nucleosidmoleküls.

Die analoge Umsetzung des Inosins lieferte ein entsprechendes Inosin-dinitrat, dessen Purinkomponente (Hypoxanthin) einheitlich war.

Adenosin-5'-mononitrat konnte auf dem vorhin beschriebenen Weg nicht erhalten werden, da die Nitrierung von Isopropyliden-adenosin außerordentlich unübersichtlich verlief.

¹¹) E. C. V. Percival, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **3**, 369 [1949].

¹²) C. Neuberger u. L. Liebermann, Biochem. Z. **121**, 326 [1921].

*) Anm. b. d. Korr.: Nach Abschluß des Manuskriptes erhielten wir Kenntnis von einer Arbeit von F. Egami und N. Takahashi (Bull. chem. Soc. Japan **28**, 666 [1955]), in der über die Trennung von in ähnlicher Weise gewonnenen Adenosin-schwefelsäureestern an Ionenaustauschern berichtet wird.

¹³) J. chem. Soc. [London] **127**, 2840 [1925].

Über die pharmakologische Prüfung der beschriebenen Adenosinester wird Herr Prof. Hahn, Düsseldorf, an anderer Stelle berichten.

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Schmelzpunkte wurden mit Hilfe des Kofler-Heiztischmikroskops bestimmt.

Die angegebenen R_F -Werte beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf das System Butanol, wassergesättigt, absteigende Papierchromatographie.

Die quantitative alkalische Verseifung wurde mit überschüssiger 0.1*n* alkohol. KOH durchgeführt, wobei 1 Stde. unter Rückfluß verseift und dann mit 0.1*n* HCl gegen Phenolphthalein zurücktitriert wurde.

Säurechloride: Die Säurechloride wurden aus den Carbonsäuren mittels Thionylchlorids erhalten, und zwar die Fettsäurechloride (Butyryl-, Lauryl-, Palmityl-, Stearyl- und Oleoylchlorid) nach R. H. Clark und A. Bell¹⁴), Nicotinoyl- und Isonicotinoylchlorid nach E. Späth und H. Spitzer¹⁵) (Reinigung durch Vakuumsublimation), *p*-Aminobenzoylchlorid nach L. McMaster und F. F. Ahmann¹⁶).

2'.3'-Isopropyliden-adenosin: Darst. modifiziert nach Baddiley⁹). $R_F = 0.60$.

2'.3'-Isopropyliden-adenosin-5'-acetat: Darstellung nach Brown, Haynes und Todd⁴). $R_F = 0.70$.

2'.3'-Isopropyliden-adenosin-*N*(6).5'-diacetat: 5 g Isopropyliden-adenosin werden in 100 ccm trockenem Pyridin mit 30 ccm Acetanhydrid 2 Tage bei 37° unter Feuchtigkeitsausschluß umgesetzt. Nach Zugabe von 50 ccm absol. Alkohol wird i. Vak. zum Sirup eingengt, dieser in Chloroform aufgenommen, die Lösung mehrmals mit NaHCO₃-Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Aus der Chloroformlösung wird mittels Petroläthers ein Sirup ausgefällt (6.3 g), der aus 50-proz. Äthanol mit 1 Mol. Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 113–114° kristallisiert und chromatographisch einheitlich ist. $R_F = 0.85$. Löslich in Alkohol und organ. Lösungsmitteln, außer Petroläther, wenig löslich in Wasser.

$C_{17}H_{21}O_5N_5 \cdot C_2H_5OH$ (437.5) Ber. C 52.16 H 6.22 N 16.01

Gef. C 52.52 H 6.25 N 15.98

Die alkalische Verseifung der Verbindung ergibt Isopropyliden-adenosin. Beim Erwärmen mit 10-proz. Essigsäure wird nicht, wie ursprünglich erwartet, Adenosin-*N*(6).5'-diacetat, sondern Adenosin-5'-monoacetat erhalten.

Adenosin-5'-acetat: Darst. nach Brown, Haynes und Todd⁴). $R_F = 0.23$.

Adenosin-2'.3'.5'-triacetat: Darst. nach Bredereck⁴). $R_F = 0.67$. Das chromatographisch einheitliche Produkt war im Gegensatz zu Bredereck sirupös und konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Adenosin-5'-propionat: 5 g Isopropyliden-adenosin werden mit 125 ccm Pyridin und 20 ccm Propionsäure-anhydrid 16 Stdn. bei Zimmertemperatur behandelt. Nach Zugabe von 50 ccm absol. Alkohol und 1 stdg. Stehenlassen wird das Pyridin i. Vak. abdestilliert, der Sirup in Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung nach Ausschütteln mit NaHCO₃-Lösung und Wasser mit Na₂SO₄ getrocknet. Die mit Petroläther aus der Chloroformlösung erhaltene Fällung des rohen Isopropyliden-adenosin-5'-propionats (5 g) ist sirupös und wird direkt weiter verarbeitet. $R_F = 0.75$.

Der Sirup wird mit 100 ccm 10-proz. Essigsäure 1½ Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt, die Lösung i. Vak. zur Trockne eingengt, 2mal mit absol. Alkohol aufgenommen und jeweils wieder eingengt. Schließlich wird aus absol. Alkohol kristallisiert. Ausb. 3.5 g. Das Produkt enthält geringe Mengen Adenosin und Isopropyliden-adenosin-5'-propionat. Nach 5 maliger Umkristallisation, wechselweise aus Wasser und Methanol, ist die Verbindung chromatographisch rein. $R_F = 0.44$. Schmp. 170–172°. Löslichkeit ähnlich Adenosin-5'-monoacetat.

$C_{15}H_{17}O_5N_5 \cdot H_2O$ (341.3) Ber. C 45.74 H 5.61 N 20.52 Gef. C 45.6 H 5.78 N 20.4

¹⁴) Trans. Roy. Soc. Canada, Sect. III, 27, 97 [1933].

¹⁵) Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 1477 [1926]. ¹⁶) J. Amer. chem. Soc. 50, 145 [1928].

Adenosin-2'.3'.5'-tripropionat: 5 g Adenosin werden in 70 ccm Pyridin mit 7.5 ccm Propionsäure-anhydrid 2 Tage bei 37° umgesetzt. Nach Abdestillieren des Pyridins und Aufnahme in Chloroform wird wie üblich weiterbehandelt. Durch Einengen der Chloroformlösung werden 3 g nicht kristallisierbarer Sirup erhalten, der nach 3 maliger Umfällung aus Methanol mit Wasser aber chromatographisch einheitlich ist. $R_F = 0.72$. Unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und anderen organ. Lösungsmitteln, außer Petroläther. Alkalische Verseifung: 103.6 mg verbr. 7.51 ccm 0.1*n* KOH, ber. 7.12 ccm.

$C_{19}H_{25}O_7N_5$ (435.4) Ber. C 52.41 H 5.79 N 16.00 Gef. C 52.2 H 6.19 N 15.98

2'.3'-Isopropyliden-adenosin-*N*(6).5'-dibutytrat: 5 g Isopropyliden-adenosin werden in 100 ccm Pyridin mit 3.5 ccm Butyrylchlorid 2 Tage bei 37° umgesetzt. Aufarbeitung wie üblich. Aus Chloroformlösung brauner Sirup (8 g), der nicht kristallisiert. Mehrmalige Umfällung aus Chloroform/Petroläther ergibt farblosen Sirup, der chromatographisch einheitlich ist ($R_F = 0.90$) und keine freie Buttersäure enthält. Alkalische Verseifung: 252.6 mg verbr. 10.72 ccm 0.1*n* KOH, ber. 11.30 ccm.

$C_{21}H_{29}O_6N_5$ (447.5) Ber. C 56.36 H 6.53 N 15.65 Gef. C 56.70 H 7.0 N 14.90

Adenosin-5'-butyrat: 8 g rohes Isopropyliden-adenosin-*N*(6).5'-dibutytrat werden mit 200 ccm 40-proz. Essigsäure 3 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt und nach Einengen und 2maligem Aufnehmen in Alkohol aus absol. Äthanol kristallisiert. Ausb. 3.2 g farbloses, mikrokristallines Pulver, das noch etwas Adenosin enthält und nach 3 maligem Umkristallisieren aus Wasser chromatographisch rein ist. $R_F = 0.48$. Schmp. 97–98°. Löslich in Äthanol, Chloroform, Benzol, unlöslich in Wasser und Petroläther.

$C_{14}H_{19}O_5N_5 \cdot 2H_2O$ (373.4) Ber. C 45.03 H 6.21 N 18.76 Gef. C 44.69 H 5.95 N 18.15

Adenosin-dibutytrat: 2 g Adenosin werden in 200 ccm Pyridin mit 2.6 g Butyrylchlorid 48 Stdn. bei 37° umgesetzt und wie üblich weiterbehandelt. Aus der Chloroformlösung wird ein gelblicher Sirup (3 g) erhalten, der durch mehrmaliges Umfällen aus Chloroform mit Petroläther gereinigt wird. Unlöslich in Wasser, löslich in Äthanol und organ. Lösungsmitteln, außer Petroläther. Alkalische Verseifung: 407 mg verbr. 20.4 ccm 0.1*n* KOH, ber. 20.0 ccm f. $C_{18}H_{25}O_6N_5$ (407.4).

Adenosin-trilaurinat: 5 g Adenosin werden mit 13.5 g Laurylchlorid in 500 ccm Pyridin 48 Stdn. bei 37° umgesetzt. Aufarbeitung wie üblich. Aus Chloroformlösung brauner Sirup (12.7 g), der durch Umfällen aus Chloroform mit Petroläther gereinigt wird. Löslichkeit der Verbindung ähnlich der des Dibutytrats. Die Substanz ist wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit papierchromatographisch nicht erfassbar. Alkalische Verseifung: 216.0 mg verbr. 7.9 ccm 0.1*n* KOH, ber. 7.96 ccm f. $C_{46}H_{79}O_7N_5$ (814.1).

Adenosin-dipalmitat: 2.5 g Adenosin werden in 200 ccm Pyridin mit 8.5 g Palmitylchlorid 48 Stdn. bei 37° umgesetzt. Aufarbeitung wie üblich. Aus Chloroformlösung sirupöses Rohprodukt (8 g), das nach Umkristallisation aus Äthanol ein farbloses, mikrokristallines Pulver liefert. Unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und organ. Lösungsmitteln. Alkalische Verseifung: 250 mg verbr. 7.0 ccm 0.1*n* KOH, ber. 6.72 ccm.

$C_{42}H_{73}O_6N_5$ (744.0) Ber. C 67.79 H 9.89 N 9.41 Gef. C 67.01 H 9.70 N 9.23

Adenosin-distearat: 2 g Adenosin werden in 200 ccm Pyridin mit 7.4 g Stearylchlorid 4 Tage bei 37° umgesetzt. Nach Abdestillieren der Hauptmenge des Pyridins wird in Eiswasser gegossen, die flockige Fällung abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Rohprodukt 5.4 g. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol weißes, amorphes Pulver, das frei von Stearinsäure ist (Direkttitration). Alkalische Verseifung: 800 mg verbr. 20.4 ccm 0.1*n* KOH, ber. 20.0 ccm.

$C_{46}H_{81}O_6N_5$ (800.1) Ber. C 70.05 H 10.20 N 8.75 Gef. C 70.67 H 10.46 N 8.42

Adenosin-dioleat: 3 g Adenosin werden in 300 ccm Pyridin mit 15 g Oleoylchlorid 48 Stdn. bei 37° umgesetzt. Nach Abdestillieren des Pyridins wird in 200 ccm Chloroform aufgenommen und zur Entfernung überschüss. Ölsäure bzw. Oleoylchlorid 3 mal mit 200 ccm 2-proz. Ammoniaklösung ausgeschüttelt, 4 mal mit 300 ccm Wasser nachgewaschen, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Hellgelber Sirup (10 g), der frei von Ölsäure ist. Reinigung durch Umfällung aus

Alkohol mit Wasser unter Zusatz von Aktivkohle. Alkalische Verseifung: 221.5 mg verbr. 5.5 ccm 0.1*n* KOH, ber. 5.56 ccm.

$C_{46}H_{77}O_6N_5$ (796.1) Ber. C 69.48 H 9.63 N 8.80 Gef. C 68.90 H 10.35 N 8.06

Adenosin-tribenzoat: 5 g Adenosin werden in 100 ccm Pyridin mit 6 ccm Benzoylchlorid 3 Tage bei 37° umgesetzt. Aufarbeitung wie üblich. Aus Chloroformlösung gelber Sirup, der sich mit Petroläther zu einem amorphen Pulver (7 g) anreiben läßt. Reinigung durch Umfällung aus Benzol mittels Benzins. Im Papierchromatogramm langgezogener Streifen. Unlöslich in Wasser, löslich in organ. Lösungsmitteln außer Petroläther. Schmp. unscharf 100–104°. Alkalische Verseifung: 271.5 mg verbr. 13.85 ccm 0.1*n* KOH, ber. 14.05 ccm.

$C_{31}H_{28}O_7N_5$ (579.6) Ber. C 64.24 H 4.35 N 12.09 Gef. C 64.12 H 4.64 N 11.91

Adenosin-5'-*p*-nitrobenzoat: 5 g Isopropyliden-adenosin werden in 100 ccm Pyridin mit 6.1 g *p*-Nitrobenzoylchlorid 2 Tage bei 37° umgesetzt. Bei der üblichen Aufarbeitung entsteht aus der Chloroformlösung ein sirupöses Rohprodukt, das sich mit Petroläther zu einem schwachgelben Pulver anreiben läßt. $R_F = 0.80$. Ausb. 8.9 g.

5 g rohe Isopropyliden-adenosin-Verbindung werden mit 120 ccm 10-proz. Ameisensäure 3 Stdn. bei 100° erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit absol. Äthanol aufgenommen und erneut eingeengt. Der erhaltene Sirup ergibt beim Anreiben mit Petroläther ein schwach gelbes, amorphes Pulver, das bei längerem Stehenlassen sirupös wird. Das Produkt enthält, wie durch Titration festgestellt wurde, freie *p*-Nitrobenzoesäure und konnte auch durch mehrfache Kristallisation bzw. Umfällung nicht in analysenreiner Form erhalten werden. $R_F = 0.30$.

Adenosin-tris-*p*-nitrobenzoat: 5 g Adenosin werden in 200 ccm Pyridin mit 10.4 g *p*-Nitrobenzoylchlorid 16 Stdn. bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach Abdestillieren der Hauptmenge des Pyridins wird in Eiswasser eingegossen, wobei 8.6 g eines hellgelben Pulvers erhalten werden. Reinigung durch 2malige Umfällung aus Aceton mit Wasser. Schmp. unscharf bei 220° (Zers.). Im Papierchromatogramm langgezogener Streifen. Löslich in Dioxan und Pyridin, unlöslich in Wasser, Alkohol, Benzol, Petroläther.

$C_{31}H_{22}O_{13}N_8$ (714.5) Ber. C 52.10 H 3.10 N 15.67 Gef. C 51.50 H 3.43 N 15.74

Adenosin-tris-*p*-aminobenzoat: 5 g Adenosin werden in 100 ccm Pyridin mit 10 g *p*-Aminobenzoylchlorid 2 Tage bei 37° umgesetzt. Beim Eingießen der rotbraunen Lösung in 1 l Wasser scheidet sich ein Sirup ab, der dekantierend mit Wasser gewaschen wird und nach Trocknen und Anreiben mit Petroläther ein amorphes, schwach gelbliches Pulver liefert. Leicht löslich in Pyridin, Dioxan und Aceton, wenig in Äthanol, Methanol, unlöslich in Wasser, Chloroform und Petroläther. Im Papierchromatogramm langgezogener Streifen. Nach 3maliger Umfällung aus HCl mit NaOH unter Zusatz von Tierkohle wird ein farbloses, amorphes Pulver erhalten. Schmp. unscharf ab 200°.

$C_{31}H_{28}O_7N_8$ (624.6) Ber. C 59.60 H 4.51 N 17.94 Gef. C 59.20 H 4.64 N 17.25

2'.3'-Isopropyliden-adenosin-5'-nicotinoat: 5 g Isopropyliden-adenosin werden in 100 ccm Pyridin mit 3.2 g Nicotinoylchlorid-hydrochlorid 2 Tage bei 37° umgesetzt. Im Kühlschrank kristallisiert ein bereits chromatographisch reines Produkt (3.9 g) in farblosen Nadeln aus. $R_F = 0.65$. Schmp. nach Umkristallisation aus absol. Äthanol 182–183°.

$C_{19}H_{20}O_4N_6$ (412.4) Ber. C 55.33 H 4.88 N 20.37 Gef. C 55.62 H 5.00 N 20.37

Adenosin-5'-nicotinoat: 6 g Isopropyliden-adenosin-5'-nicotinoat werden mit 135 ccm 40-proz. Essigsäure 3 Stdn. im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und mehrmaligem Aufnehmen des Rückstandes mit Alkohol werden 4 g eines krist. schwach gelblichen Rohproduktes erhalten. Aus Wasser kristallisiert die Verbindung chromatographisch rein als Monohydrat in farblosen Kristallen vom Schmp. 157–158°. $R_F = 0.30$. Wenig löslich in Wasser und den gebräuchlichen Lösungsmitteln.

$C_{16}H_{16}O_5N_6 \cdot H_2O$ (390.3) Ber. C 49.23 H 4.65 N 21.53 Gef. C 49.72 H 4.93 N 21.13

Adenosin-trinicotinoat: 5 g Adenosin werden in 200 ccm Pyridin mit 12 g Nicotinoylchlorid-hydrochlorid 2 Tage bei 37° umgesetzt. Aufarbeitung wie üblich. Aus

Chloroformlösung Sirup, der mit Petroläther zu einem amorphen Pulver angerieben werden kann. Rohprodukt 10 g. Reinigung durch Umfällen aus Chloroform mit Petroläther unter Zusatz von Bleicherden. Farblose, amorphe Substanz, unlöslich in Wasser und Petroläther, löslich in Äthanol, Chloroform und Aceton. Im Papierchromatogramm langgezogener Streifen. Schmp. unscharf ab 95°.

$C_{28}H_{22}O_7N_8$ (582.5) Ber. C 57.73 H 3.81 N 19.24 Gef. C 58.15 H 3.78 N 18.82

2',3'-Isopropyliden-adenosin-5'-isonicotinoat: Darstellung analog Isopropyliden-adenosin-5'-nicotinoat. Da das Reaktionsprodukt aus der Reaktionslösung nur unvollständig auskristallisiert, wird der Ansatz in der sonst üblichen Weise aufgearbeitet (Abdestillieren des Pyridins, Chloroformextraktion) und das Rohprodukt durch Fällen der Chloroformlösung mit Petroläther isoliert. Aus 3 g Isopropyliden-adenosin 2 g Rohprodukt, nach Umkristallisieren aus Äthanol farbloses, mikrokrist. Pulver vom Schmp. 179–181°. $R_F = 0.60$.

$C_{19}H_{20}O_5N_6$ (412.4) Ber. C 55.33 H 4.88 N 20.37 Gef. C 55.27 H 4.97 N 20.51

Adenosin-5'-isonicotinoat: 5 g Isopropyliden-adenosin-Verbindung werden mit 125 ccm 40-proz. Essigsäure 3 Stdn. bei 100° erhitzt. Aufarbeitung wie üblich. Aus absol. Alkohol kristallisieren 2 g Rohprodukt, das lt. Papierchromatogramm ca. 50% Adenosin enthält. Die Substanz konnte durch Umkristallisation aus Wasser und verschiedenen Lösungsmitteln nicht analysenrein erhalten werden. $R_F = 0.26$.

Adenosin-triisonicotinoat: Darstellung analog Adenosin-trinicotinoat. Der aus der Chloroformlösung gewonnene Sirup wird mit Petroläther zu einem amorphen Pulver angerieben. Aus 3 g Adenosin entstehen 5.4 g Rohprodukt. Da nicht kristallisierbar, erfolgte die Reinigung durch Umfällen aus Chloroform mit Petroläther unter Zusatz von Bleicherden. Die chromatographisch reine Substanz stellt ein amorphes Pulver dar, das beim längeren Stehenlassen sirupös wird. $R_F = 0.70$. Löslichkeit wie Trinicotinoat.

$C_{28}H_{22}O_7N_8$ (582.5) Ber. C 57.73 H 3.81 N 19.24 Gef. C 58.31 H 4.30 N 18.73

Adenosin-5'-succinat: 5 g Isopropyliden-adenosin werden in 100 ccm Pyridin mit 16.5 g Bernsteinsäure-anhydrid 2 Tage bei 37° umgesetzt. Die beim Abdestillieren des Pyridins i. Vak. entstehende Kristallisation (Bernsteinsäure-anhydrid) wird abgesaugt und die Lösung zum Sirup eingeeengt. Die rohe Isopropyliden-adenosin-Verbindung ist papierchromatographisch weitgehend einheitlich. $R_F = 0.15$.

Der Sirup wird direkt weiterverarbeitet. Die Abspaltung der Isopropylidengruppe mit 100 ccm 10-proz. Essigsäure erfolgt während 1½ Stdn. bei 100°. Nach Einengen i. Vak. und mehrmaligem Aufnehmen des Rückstandes mit Äthanol wird aus absol. Alkohol umkristallisiert. Rohprodukt 1.8 g, nach 2maligem Umkristallisieren chromatographisch rein. $R_F = 0.40$ (60-proz. Propanol). Farblose krist. Substanz. Schmp. 172–174°. Löslich in heißem Wasser, wenig löslich in Alkohol und organ. Lösungsmitteln. Direkttitration: 99.9 mg verbr. 2.75 ccm 0.1 n KOH, ber. 2.72 ccm. Alkalische Verseifung: 213.5 mg verbr. 11.5 ccm 0.1 n KOH, ber. 11.62 ccm.

$C_{14}H_{17}O_7N_3$ (367.3) Ber. C 45.77 H 4.66 N 19.06 Gef. C 45.70 H 4.90 N 18.72

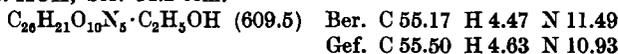
2',3'-Isopropyliden-adenosin-5'-phthalat: 5 g Isopropyliden-adenosin werden in 100 ccm Pyridin mit 12 g Phthalsäure-anhydrid 1 Stde. bei 100° umgesetzt. Im Kühlschrank farblose Kristallisation. Das chromatographisch reine Rohprodukt (5.2 g) wird aus absol. Alkohol umkristallisiert, wobei eine farblose krist. Substanz vom Schmp. 163–165° erhalten wird. Die Kristallisation muß außerordentlich vorsichtig geschehen, da der Phthalsäurerest sehr labil ist. Löslich in heißem Wasser und Äthanol, unlöslich in Benzol und Chloroform. $R_F = 0.15$. Direkttitration: 102.4 mg verbr. 2.28 ccm 0.1 n KOH, ber. 2.25 ccm. Alkalische Verseifung: 230 mg verbr. 10.70 ccm 0.1 n KOH, ber. 10.78 ccm.

$C_{21}H_{21}O_7N_5$ (455.4) Ber. C 55.38 H 4.64 N 15.37 Gef. C 56.04 H 4.92 N 14.89

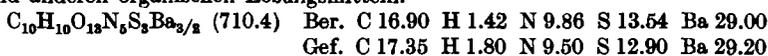
Adenosin-diphthalat: 5 g Adenosin werden in 150 ccm Pyridin mit 14 g Phthalsäure-anhydrid 2 Tage bei 37° und anschließend noch 1 Stde. bei 100° umgesetzt.

Nach Abdestillieren des Pyridins wird der verbleibende Sirup mit 200 ccm Wasser gelöst und mit verd. Salzsäure schwach angesäuert, wobei der Ester ausfällt. Es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Rohprodukt 8 g, bereits chromatographisch einheitlich.

$R_F = 0.58$. Nach vorsichtiger Umkristallisation aus absol. Äthanol farblose mikrokristalline Substanz, Schmp. 132–134° (Alkoholverbindung). Löslich in NaOH, heißem Wasser und Alkohol, schwerlöslich in Aceton, Chloroform und Petroläther. Direkttitration: 100.8 mg verbr. 4.06 ccm 0.1 *n* KOH, ber. 4.01 ccm. Alkalische Verseifung: 200 mg verbr. 14.2 ccm 0.1 *n* KOH, ber. 14.2 ccm.



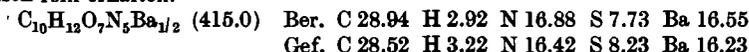
Adenosin-trisulfat: 5 g Adenosin werden in 50 ccm trockenem Pyridin suspendiert und bei –10° eine Lösung von 4.5 ccm Chlorsulfonsäure in 15 ccm wasserfreiem Chloroform langsam unter Rühren eingetropt. Anschließend wird 1/2 Stde. bei Zimmertemperatur weitergerührt und die Reaktion durch Istdg. Erhitzen im Wasserbad (100°) vervollständigt. Nach Abdestillieren des Pyridins i. Vak. wird der sirupöse Rückstand in 250 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit 24 g PbO 4 Stdn. geschüttelt, filtriert und mit einer heißgesättigten Lösung von 15 g Ag₂SO₄ gefällt. Nach Abtrennen des Niederschlages wird die Lösung mit überschüssigem festem BaCO₃ versetzt und bis zur Sättigung H₂S eingeleitet. Das Filtrat von BaCO₃, BaSO₄ und Ag₂S wird mit CO₂ belüftet und i. Vak. eingengt. Der gelbliche sirupöse Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und die Lösung langsam unter Rühren mit 150 ccm Äthanol versetzt. Die weiße amorphe Fällung wird nach mehrstündigem Stehenlassen im Kühlschrank abgesaugt, mit absol. Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausb. an rohem Ba-Salz 12 g. $R_F = 0.22$ (60-proz. Propanol), daneben noch schwache Flecken anderer Ester. Durch mehrmalige Umfällung aus wenig Wasser mit absol. Äthanol wird ein chromatographisch reines Produkt erhalten. Weißes, schwach hygroscopisches amorphes Pulver, leichtlöslich in Wasser, schwerlöslich in Alkohol und anderen organischen Lösungsmitteln.



Die Verbindung reagiert nicht mit Perjodsäure. Bei der Hydrolyse mit verd. Salzsäure entsteht unter gleichzeitiger Abscheidung von BaSO₄ Adenin (Papierchromatogramm). Das Bariumsulfat wurde mittels Na₂SO₄ oder Kationenaustauscher (Na-Form) in das Natriumsulfat umgewandelt.

Adenosin-5'-monosulfat: 6 g Isopropyliden-adenosin werden in 60 ccm trockenem Pyridin gelöst und mit 7.6 ccm Chlorsulfonsäure in 17 ccm Chloroform in der bei der Darstellung des Trisulfats beschriebenen Weise umgesetzt, wobei nach Eintropfen der Chlorsulfonsäure zur Vervollständigung der Reaktion 15 Min. auf 50° erhitzt wird. Aufarbeitung wie oben beschrieben. Nach Beendigung der Sulfidierung und Belüftung mit CO₂ wird der Ansatz auf etwa 200 ccm eingengt und durch Zusatz von Eisessig auf einen Essigsäuregehalt von 10% eingestellt. Nun wird 90 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt und die Essigsäure i. Vak. abdestilliert. Der gelbliche sirupöse Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und mit überschüss. Alkohol ausgefällt. Nach mehrstündigem Aufbewahren im Kühlschrank wird die weiße amorphe Fällung abgesaugt, schnell mit absol. Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator über CaCl₂ getrocknet. Ausb. an rohem Ba-Adenosin-monosulfat 8 g.

Das Rohprodukt zeigt im Papierchromatogramm (System: 60-proz. Propanol) neben dem Flecken des Monosulfats ($R_F = 0.52$) einen schwachen Adenosinfleck ($R_F = 0.70$). Durch 3malige Umfällung aus Wasser mit absol. Alkohol wird die Verbindung chromatographisch rein erhalten.



Adenosin-dinitrat: 10 g Adenosin werden mit einem Gemisch von 100 ccm trockenem Chloroform und 100 ccm rauchender Salpetersäure 30 Min. bei 0° (Eisbad) behandelt. Hierbei geht Adenosin schnell in Lösung. Nach Beendigung der Reaktionszeit wird die Salpetersäure durch Zugabe von Eiswürfeln verdünnt und von der Chloroformschicht abgetrennt. Die wäßr. Phase wird mit 40-proz. NaOH neutralisiert. Hierbei fällt Adenosin-nitrat als amorphe, manchmal etwas klebrige Masse aus. Das Rohprodukt wird zur Entfernung von Natriumnitrat dekantierend mit Wasser gewaschen. Ausb. 11.5 g.

Nach Umkristallisation aus wäßr. Dioxanlösung wird ein weißes Pulver erhalten, das unscharf ab 123° schmilzt. Das Papierchromatogramm zeigt neben dem Fleck des Adenosin-dinitrats ($R_F = 0.83$; Butanol/Wasser) einen weiteren Fleck, der mit dem des Inosin-dinitrats ($R_F = 0.70$) identisch ist.

Versuche, das Inosin-dinitrat durch Kristallisation bzw. Umfällung aus verschiedenen Lösungsmittelkombinationen abzutrennen, scheiterten.

Löslich in Alkohol, Aceton und Dioxan, unlöslich in Wasser und Benzol. Beim Erwärmen in der Flamme lebhaftes Verpuffen. Bei der Hydrolyse mit verd. Salzsäure entstehen Adenin und Hypoxanthin (Papierchromatogramm).

$C_{10}H_{11}O_8N_7 \cdot H_2O$ (375.3) Ber. C 32.00 H 3.49 N 26.13

$C_{10}H_{10}O_8N_6 \cdot H_2O$ (376.3) Ber. C 31.92 H 3.21 N 22.34

Gef. C 31.78 H 3.15 N 25.3

Aus den Analysenwerten läßt sich ein Gehalt von 21% Inosin-dinitrat in dem Präparat errechnen.

Inosin-dinitrat: Darstellung analog Adenosin-dinitrat. Roh-Ausb. 7.8 g eines fast weißen Pulvers, nach 2maliger Umkristallisation aus wäßr. Dioxan weißes, amorphes Pulver vom Schmp. 190–196° (unter Gasentwicklung). $R_F = 0.70$. Bei der Hydrolyse mit n HCl war chromatographisch nur Hypoxanthin nachweisbar.

$C_{10}H_{10}O_8N_6 \cdot H_2O$ (376.3) Ber. C 31.92 H 3.21 N 22.34 Gef. C 32.40 H 2.73 N 22.30

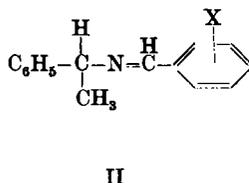
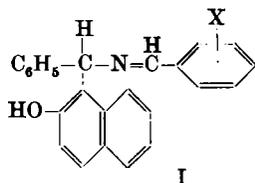
421. Friedrich Nerdel, Kurt Becker und Günter Kresze: *Optische Aktivität und chemische Konstitution, V. Mitteil.: Rotationsdispersionen von Benzalverbindungen des (–)- α -Phenyl-äthylamins*¹⁾

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 15. Oktober 1956)

Eine Reihe von Schiffchen Basen des (–)- α -Phenyl-äthylamins mit substituierten Benzaldehyden bzw. heterocyclischen aromatischen Aldehyden wurde dargestellt. Ihre Rotationsdispersionen werden im Rahmen früher entwickelter Vorstellungen diskutiert.

In früheren Mitteilungen^{1–3)} war über den Einfluß polarer Substituenten am Benzolkern auf die optische Aktivität berichtet worden. Zum Vergleich mit den Effekten, die bei den Betti-Verbindungen I beobachtet worden waren⁴⁾, schien eine Untersuchung der „Stammkörper“ II, der Schiffchen Basen des α -Phenyl-äthylamins, nutzbringend:



¹⁾ IV. Mitteil.: F. Nerdel, B. Gnauck u. G. Kresze, Chem. Ber. 88, 1006 [1955].

²⁾ F. Nerdel u. G. Kresze, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 56, 234 [1952].

³⁾ F. Nerdel, B. Gnauck u. G. Kresze, Liebigs Ann. Chem. 580, 35 [1953].

⁴⁾ Zusammenfassung M. Betti, Trans. Faraday Soc. 26, 337 [1930].