

Über einen neuen Zugang zu 2',3'-ungesättigten Nucleosiden - Eine milde Umwandlung vicinaler cis-Diole in Olefine⁺⁾

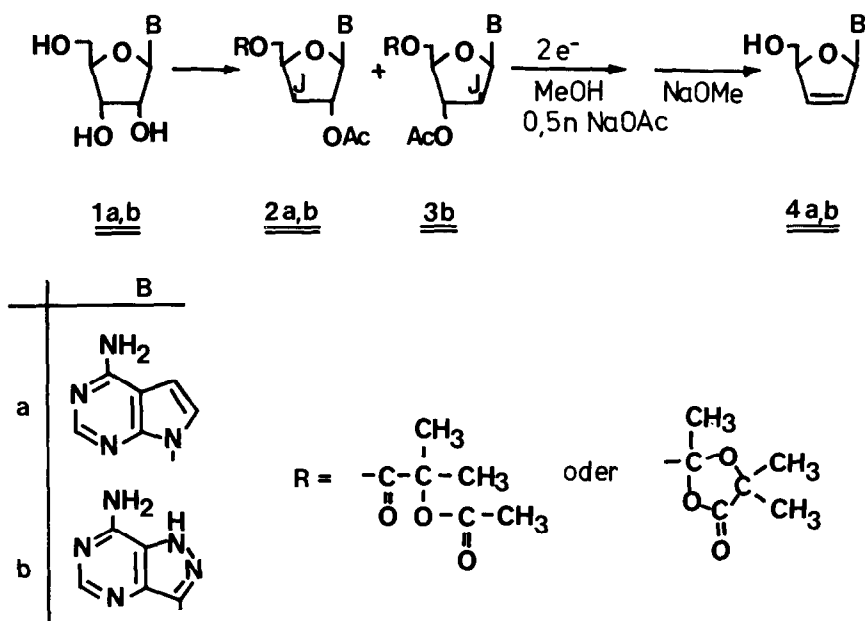
Rudolf Mengel^{**} und Jan-Marcus Seifert[#]

Fachbereich Chemie der Universität, Postfach 7733, D-7750 Konstanz/W. Germany

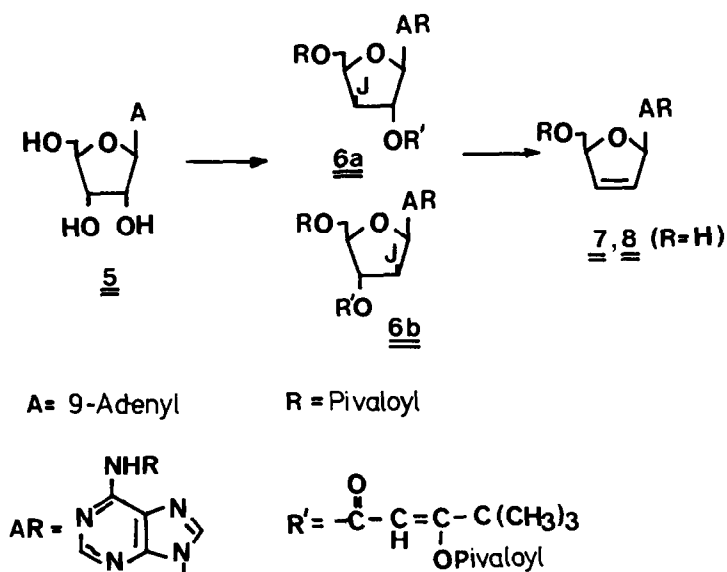
(Received in Germany 3 August 1977; received in UK for publication 11 October 1977)

2',3'-ungesättigte Nucleoside 4 und 8 sind als Synthesezwischenstufen zur Darstellung biologisch relevanter modifizierter Nucleoside wie z.B. 2',3'-Didesoxyadenosin¹⁾ von Interesse. Bisherige Darstellungsmethoden sind entweder langwierig^{2,3,4,5)} oder geben wie die Reduktion vicinaler Halogen-O-acetyl-Verbindungen mit $\text{Cr}(\text{OAc})_2/\text{en}_2$ schwierig abzutrennende Desoxy-Nebenprodukte⁶⁾. Die Corey-Winter-Methode gibt bei Nucleosiden nur minimale Ausbeuten⁷⁾.

Wie wir nun fanden, läßt sich die cis-Diol-Gruppierung natürlicher Nucleoside in einfacher Weise bei Raumtemperatur in Olefine umwandeln. Umsetzung der Antibiotica-Nucleoside Formycin 1a und Tubercidin 1b mit α -Acetoxyisobutyrochlorid in Gegenwart von Natriumjodid bei Raumtemperatur liefert die 2',3'-trans-Jod-Acyl-Verbindungen 2a, 2b, 3b in guten Ausbeuten^{5,6)}. Gleichzeitige Reaktion der 5'-OH-Gruppe führt entweder zur Einführung der α -Acetoxyisobutyryl- oder der 2,5,5-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-on-2-yl-Gruppe in die 5'-Position. Werden die Rohprodukte dieser Reaktion der elektrochemischen reduktiven Eliminierung nach Adachi et al.⁸⁾ unterworfen, entstehen 2',3'-ungesättigte Nucleoside. Das schwach basische Medium führt zur teilweisen Entfernung des Substituenten in 5'-Stellung. Nachfolgende Behandlung mit Natriummethylat ergibt die unsubstituierten Nucleoside 4a und 4b in guten Ausbeuten.



Die Umwandlung von Adenosin (5) in die trans-Jod-Acyl-Derivate mittels α -Acetoxyisobutyrylchlorid/NaJ verlauft weniger einheitlich⁶⁾. Durch Reaktion mit Pivaloylchlorid/NaJ in Pyridin kann 5 in die Jodenolester-Derivate 6a und 6b überführt werden (45 % bzw. 15 % Ausbeute)⁹⁾. Aus 6a konnten wir elektrochemisch bei -1200 mV in 76 % Ausbeute die 2',3'-ungesatigte Verbindung 7 erhalten. Natriummethylatbehandlung ergibt das ungeschützte Produkt 8.



Die Struktur der Verbindungen 4a und 8 ist durch Vergleich (Schmp., UV, 1-HNMR, MS) mit authentischen Proben^{4,10)} gesichert. Die ¹H-NMR-, UV- und Massenspektren von 4b sind mit Literaturangaben⁶⁾ identisch und die CHN-Analyse des kristallinen Hydrochloridsalzes ergibt die korrekten Werte.

Additionsreaktionen an die Doppelbindung von 4a, 4b und 8 werden zur Zeit untersucht.

Arbeitsvorschrift:

Aus 1.05 g (4.0 mmol) Tubercidin 1a werden 2 g gelblich gefärbtes Rohprodukt 2a erhalten (siehe Literaturzitat⁵⁾).

Elektrolytische Eliminierung:

Apparatur: Elektrolyse-Doppelzelle, Arbeits- und Anodenraum durch Membran getrennt, mit 3-Elektroden-System. Arbeitspotential regelbar durch Potentiostat Jaissle T-60¹¹⁾.

1.5 g getrocknetes Rohprodukt 2a werden in 120 ml Methanol/0.5 m Natriumacetat gelöst und bei Raumtemperatur mit einem Potential von -1,1 V (polarographisch ermittelt) elektrolysiert, bis der Strom auf den Basisstrom von ca. 2 mA abfällt.

Nach Einengen der Lösung wird der Rückstand mit insgesamt 80 ml Äthanol aufgenommen und gewaschen, wobei das Leitsalz zum großen Teil zurückbleibt. Das Filtrat wird mit 0.2 ml 2 m Natriummethylat-Lösung versetzt, nach 20 min. mit Eisessig neutralisiert, eingeeengt und mit wenig Wasser aufgenommen. Diese Lösung wird über eine Dowex-1x2-Säule, OH⁻-Form, 30 x 2.3 cm, durch Elution mit Wasser gereinigt, 20 ml-Fraktionen werden aufgefangen. Fraktionen 5 - 12 ergeben nach dem Einengen und Trocknen im Hochvakuum (P₄O₁₀, RT) 570 mg (2.47 mmol) weißes Pulver vom Schmp. 205°. Ausbeute 82 %, auf Tubercidin bezogen.

Die NMR-, MS- und UV-Daten stimmen überein mit den Daten von authentischem Material (siehe auch Lit.⁴⁾).

Analoge Reaktion mit Formycin 1b liefert 4b in 54 % Ausbeute bezogen auf Formycin. 4b wurde als kristallines Hydrochloridsalz analysiert (feine Nadeln). Schmp.: 193°C.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit recht herzlich.

ANMERKUNGEN UND LITERATUR:

- +) Nucleosidtransformationen IV - III. Mitteil.: R. Mengel und W. Muhs, eingereicht an Liebigs Annalen.
- # Teil der beabsichtigten Dissertation Jan-Marcus Seifert, Universität Konstanz
- 1) R.J- Suhadolnik, "Nucleoside Antibiotics", Wiley-Interscience, New York 1970.
 - 2) J.P. Horwitz, J. Chua, M.A. Da Rouge, M. Noel, I.L. Klundt, J.Org.Chem. 31, 205 (1966).
 - 3) J.R. McCarthy Jr., M.J. Robins, L.B. Townsend, R.K. Robins, J.Amer.Chem.Soc. 88, 1549 (1966).
 - 4) M.J. Robins, R.A. Jones, R. Mengel, Can.J.Chem. 55, 1251 (1977).
 - 5) M.J. Robins, J.R. McCarthy Jr., R.A. Jones, R. Mengel, Can.J.Chem. 51, 1313 (1973).
 - 6) T.C. Jain, I.D. Jenkins, A.F. Russell, J.P.H. Verheyden, J.G. Moffatt, J.Org.Chem. 39, 30 (1974).
 - 7) K. Anzai, M. Matsui, Agr.Biol.Chem. 37, 345 (1973).
 - 8) T. Adachi, T. Iwasaki, M. Miyoshi, T. Inoue, Nucl.Acids Res., Special Publication No. 2, 93.
 - 9) M.J. Robins, R. Mengel, R.A. Jones und Yves Fouron, J.Amer.Chem.Soc. 98, 8204 (1976).
 - 10) M.J. Robins, R.A. Jones, R. Mengel, J.Amer.Chem.Soc. 98, 8213 (1976).
 - 11) Wir danken Herrn Dr. R. Gottlieb (Universität Konstanz) für die Überlassung der Elektrolyse-Apparatur.