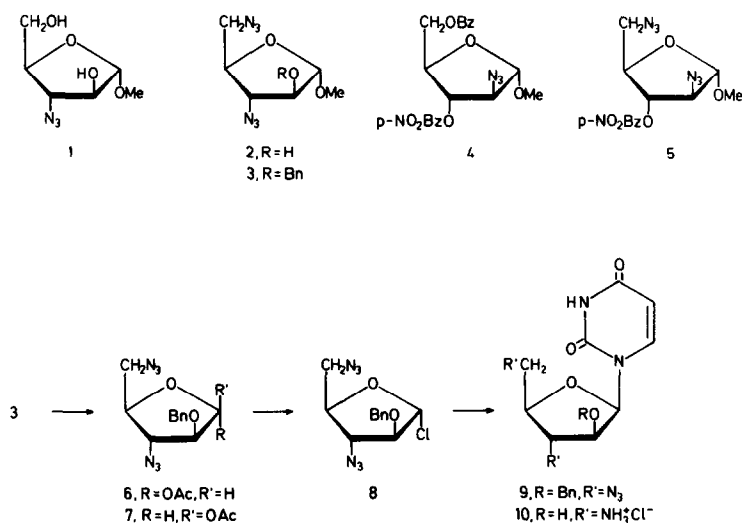


AZIDO- UND DIAZIDO-DERIVATE VON ARABINONUKLEOSIDEN

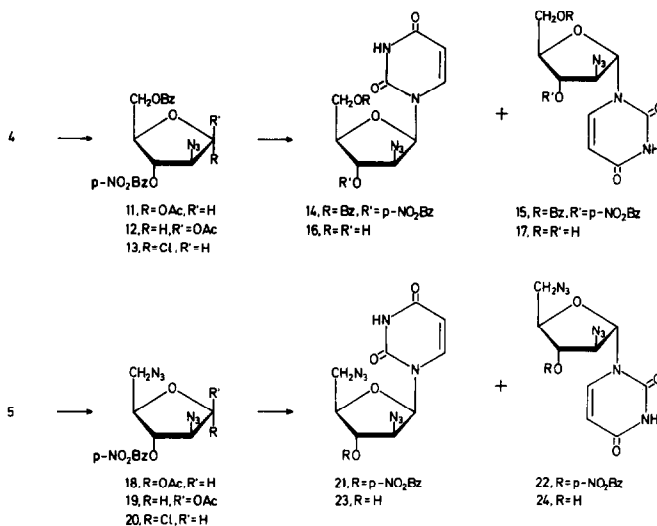
Frank M. Unger*, Rudolf Christian und Peter Waldstätten
 Sandoz Forschungsinstitut Wien, A-1235 Wien 23, Österreich

Vor kurzem haben wir an dieser Stelle über regiospezifische Synthesen der Arabinofuranoside 1, 2, 4 und 5 berichtet¹. Diese Arbeiten sind inzwischen ausführlich beschrieben worden². In der vorliegenden Mitteilung zeigen wir wie angekündigt^{1,2} die Weiterführung von 2, 4 und 5 zu den *cis*-Azidonukleosiden 9, 14 und 21 mit Hilfe der Silyl-Hilbert-Johnson-Methode³. Die analoge Weiterführung von 1 wird hier nicht diskutiert, da entsprechende 3'-Azido-Arabinonukleoside aus Nukleosid-Vorstufen direkt zugänglich sind, wie kürzlich aus der Arbeitsgruppe von Fox⁴ berichtet wurde. Nach Abschluß unserer synthetischen Arbeiten, und nach unserer Ankündigung¹ erschien an dieser Stelle ein Bericht von Bobek und Martin⁵ über Synthesen von 2'-Azido-2'-desoxyarabinonukleosiden aus Hexose-Vorstufen. Die dort gemachten Angaben können wir zum Teil bestätigen.

Das Diazidofuranosid 2 wurde nach einem Standardverfahren⁶ zu 3 benzyliert (~100%, Sirup; $[\alpha]_D^{20} + 131^{\circ}$, c 0.93, Chloroform). Acetylyse⁷ von 3 ergab das Anomerengemisch aus 6 und 7 (78%,



Sirup; $\alpha:\beta$ 7:3). Säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Benzol/Essigester, 2:1) lieferte reines α -Anomer 6, $[\alpha]_D^{20} + 104^{\circ}$ (c 1.4, Chloroform), $\underline{J}_{1,2} \sim 1$ Hz, und reines β -Anomer 7, $[\alpha]_D^{20} + 107^{\circ}$ (c 1.01, Chloroform), $\underline{J}_{1,2} \sim 3.5$ Hz. Das Anomerengemisch ergab mit Chlorwasserstoff in Acetylchlorid 8 (Sirup, 95%, $[\alpha]_D^{20} + 126^{\circ}$, c 3.76, Dichlormethan; $\underline{J}_{1,2} < 1$ Hz, α -Anomer). Durch Umsetzung von 8 mit bis-Trimethylsilyluracil³ in Dichlormethan ohne Katalysator erhielt man je nach Dauer der Umsetzung (2-4 Wochen bei Raumtemperatur) 10-25% 9 (Sirup, $[\alpha]_D^{20} + 205^{\circ}$, c 0.42, Chloroform; $\underline{J}_{1,2} \sim 4.5$ Hz, β -Anomer). Das möglicherweise in Spuren vorhandene α -Anomere konnte nicht aufgefunden werden. Diese ausschließlich zum *cis*-Produkt 9 führende Reaktion ist ein weiteres Beispiel für das von Glaudemans und Fletcher⁸ zuerst angegebene Fehlen der Nachbargruppenbeteiligung von 2-O-Benzyläthergruppen bei Umsetzungen am anomeren Zentrum.



Die Abspaltung der Benzyläther-Schutzgruppe in C-2' von 9 unter gleichzeitiger Hydrierung der beiden Azidogruppen gelang mit Palladiumchlorid in Methanol, wobei 10 erhalten wurde (85%, Schmp. 124-128^o; $[\alpha]_D^{20} + 49.3^{\circ}$, c 0.42, Wasser; $\underline{J}_{1,2} \sim 6$ Hz, β -Anomer; U.v. [Wasser] $\lambda_{\max} = 258$ nm, $\epsilon = 7500$). Über die gleichfalls ausgeführten Synthesen der zu 9 analogen Cytosin- und Adenosinderivate wird in einer ausführlichen Arbeit berichtet werden⁹.

Das 2-Azidofuranosid 4 wurde durch Acetolyse⁷ in das Anomerengemisch aus 11 und 12 übergeführt ($\sim 100\%$, $\alpha:\beta \sim 10:1$). Das α -Anomere 11 hatte Schmp. 90-91^o; $[\alpha]_D^{20} + 34.0^{\circ}$, c 1.65, Chloroform; $\underline{J}_{1,2} \sim 1$ Hz. Das β -Anomere 12 hatte Schmp. 97-98^o; $[\alpha]_D^{20} - 70.7^{\circ}$, c 0.49, Chloroform; $\underline{J}_{1,2} \sim 5$ Hz. Mit Chlorwasserstoff in Acetylchlorid erhielt man aus dem Anomerengemisch 11 + 12 das kristalline Chlorid 13 ($\sim 95\%$, Schmp. 129-130^o; $[\alpha]_D^{20} + 86.2^{\circ}$, c 0.97, Dimethylformamid; $\underline{J}_{1,2}$

~ 1 Hz, α -Anomer). Die Umsetzung von 13 mit bis-Trimethylsilyluracil³ ohne Katalysator lieferte 14 (15%, Schmp. 108-110^o aus Essigester; die Kristalle enthalten ein Mol Essigester; $[\alpha]_D^{20} + 9.33^o$, c 0.46, Chloroform; $J_{1,2} \sim 4$ Hz, β -Anomer) und 15 ($\sim 2\%$, Schmp. 93-95^o; $[\alpha]_D^{20} - 10.2^o$, c 0.45, Chloroform; $J_{1,2} \sim 2.5$ Hz, α -Anomer). Das Anomerenverhältnis zwischen 14 und 15 (β : $\alpha \sim 7$:1) entspricht ebenso wie das der weiter unten besprochenen Diazido-Derivate 21 und 22 (β : $\alpha \sim 10$:1) dem von Paulsen und Stenzel¹⁰ erstmals dargelegten Prinzip, wonach die Azidogruppe in C-2 bei Glycosylierungsreaktionen keinen Nachbargruppeneffekt ausübt und daher die Bildung von cis-Glycosiden gestattet. Zemplén-Verseifung von 14 ergab das kristalline Azidonukleosid 16 ($\sim 100\%$, Schmp. 146-149^o; $[\alpha]_D^{20} + 120^o$, c 0.53, Methanol; n.m.r. [DMSO] H-1' bei δ 6.15 p.p.m., $J_{1,2} \sim 7$ Hz; U.v. [Methanol] $\lambda_{max} = 261$ nm, $\epsilon = 10300$; I.r. [KBr] 2105 cm^{-1} , -N₃). Die Literatur nennt für 16 ein komplettes n.m.r.-Spektrum⁵ (DMSO) das mit unserem⁹ praktisch übereinstimmt. H-1' erscheint dort bei δ 6.17 p.p.m., $J_{1,2} \sim 6.5$ Hz. Außerdem wurde noch U.v. (Wasser) $\lambda_{max} = 262$ nm, I.r. 2120 cm^{-1} , sowie ein positiver Cotton-Effekt angegeben⁵. Das geschützte α -Anomere 15 ergab nach Zemplén-Verseifung 17 ($\sim 100\%$; hygroskopisches Glas; $[\alpha]_D^{20} + 18.3^o$, c 0.27, Methanol; n.m.r. [DMSO] H-1' bei δ 5.73 p.p.m., $J_{1,2} \sim 6$ Hz; U.v. [Methanol] $\lambda_{max} = 261$ nm, $\epsilon = 10100$). Die Literatur⁵ nennt für 17 ein komplettes n.m.r.-Spektrum (DMSO), welches mit unserem⁹ nicht übereinstimmt. H-1' erscheint dort bei δ 6.15 p.p.m., $J_{1,2} \sim 7$ Hz. Außerdem wurde noch U.v. (Wasser) $\lambda_{max} = 261$ nm, und ein negativer Cotton-Effekt angegeben⁵. Bobek und seine Mitarbeiter^{5,12} haben indessen auch über Synthesen und Antitumorwirkung von 1- β -(2'-Azido-2'-desoxy-D-arabinofuranosyl)cytosin und dessen Hydrierungsprodukt, 1- β -(2'-Amino-2'-desoxy-D-arabinofuranosyl)cytosin berichtet. Auch wir haben diese Verbindungen sowie analoge Derivate anderer Basen hergestellt⁹. So zeigte das bereits kristallin vorliegende 9- β -(2'-Azido-2'-desoxy-D-arabinofuranosyl)adenin (Schmp. 198-199^o, $[\alpha]_D^{20} + 27.5^o$, c 0.39, Pyridin) interessante Aktivität gegen Herpes simplex-Viren in vitro und bei der experimentellen Herpes-Enzephalitis der Maus^{11,13}.

Das Diazidofuranosid 5 wurde analog zu 4 mittels Acetolyse⁷ in das Anomeregemisch 18 + 19 übergeführt ($\sim 100\%$, α : $\beta \sim 5$:1). Von den durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Benzol/Essigester 20:1) getrennten Anomeren hatte das sirupöse α -Anomere 18 $[\alpha]_D^{20} + 57.6^o$ (c 0.97, Chloroform) und $J_{1,2} \sim 1$ Hz, das kristalline β -Anomere 19 Schmp. 75-75.5^o, $[\alpha]_D^{20} + 0.6^o$ (c 0.42, Chloroform), und $J_{1,2} \sim 5$ Hz. Das Anomeregemisch 18 + 19 ergab mit Chlorwasserstoff in Acetylchlorid/Dichlormethan das Chlorid 20 als dunklen Sirup ($\sim 100\%$, $[\alpha]_D^{20} + 84.8^o$, c 1.16, Dimethylformamid; $J_{1,2} \sim 1$ Hz, α -Anomer). Die Umsetzung von 20 mit bis-Trimethylsilyluracil ohne Katalysator (3 Monate) lieferte 21 (60%, Schmp. 128-135^o; $[\alpha]_D^{20} + 41.0^o$, c 1.22, Chloroform; $J_{1,2} \sim 4.5$ Hz, β -Anomer) und 22 ($\sim 2\%$, Schmp. 145-147^o; $[\alpha]_D^{20} - 16.7^o$, c 1.33, Chloroform; $J_{1,2} \sim 3$ Hz, α -Anomer). Zemplén-Verseifung von 21 ergab das kristalline Diazidonukleosid 23 ($\sim 100\%$, Schmp. 118-123^o; $[\alpha]_D^{20} + 195^o$, c 1.2, Methanol; n.m.r. [DMSO] H-1' bei δ 6.20 p.p.m., $J_{1,2} \sim 7$ Hz; U.v. [Methanol] $\lambda_{max} = 260.5$ nm, $\epsilon = 10700$; I.r. [KBr] 2108 cm^{-1} [sehr stark, -N₃]). Ebenso erhielt man aus 22 das α -Diazidonukleosid 24 ($\sim 100\%$, Glas; $[\alpha]_D^{20} + 60.3^o$, c 0.46, Methanol; n.m.r. [DMSO] H-1' bei δ 5.79 p.p.m., $J_{1,2} \sim 6.5$ Hz; U.v. [Methanol] $\lambda_{max} = 261$ nm, $\epsilon = 10200$).

Die Elementaranalysen der Verbindungen 6,7,10,11,14,18,19,21 und 23 entsprachen den geforderten Werten, bei den übrigen Verbindungen ist die Übereinstimmung noch unbefriedigend. Über detaillierte Arbeitsvorschriften, Versuche zur Erzielung höherer Nukleosid-Ausbeuten⁹, sowie

biologische Eigenschaften der hier beschriebenen Substanzen¹¹ werden wir später berichten.

Wir danken Herrn Dr. Gerhard Schulz und Herrn Wolfgang Fallmann für die Ausführung zahlreicher spektroskopischer Bestimmungen.

Literatur

- 1) F. M. Unger, R. Christian und P. Waldstätten, Tetrahedron Lett. 50, 4383-4384 (1977).
- 2) F. M. Unger, R. Christian und P. Waldstätten, Carbohydr. Res., im Druck.
- 3) Vgl. T. Nishimura, in Methods in Carbohydrate Chemistry, Bd. VI, Hrsg. R. L. Whistler und J. N. BeMiller; Academic Press, New York und London, 1972; S. 436 ff.
- 4) D. H. Hollenberg, K. A. Watanabe und J. J. Fox, J. Med. Chem., 20, 113-116 (1977).
- 5) M. Bobek und V. Martin, Tetrahedron Lett., 22, 1919-1922 (1978).
- 6) Vgl. S. Koto, T. Tsumura, Y. Kato und S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 41, 2765-2769 (1968).
- 7) Vgl. N. K. Richtmyer, in Methods in Carbohydrate Chemistry, Bd. I, Hrsg. R. L. Whistler und M. L. Wolfrom, Academic Press, New York und London, 1962, S. 107 ff.
- 8) C. P. J. Glaudemans und H. G. Fletcher, Jr., J. Org. Chem., 28, 3004-3006 (1963).
- 9) F. M. Unger, R. Christian und P. Waldstätten, Manuskript in Vorbereitung.
- 10) H. Paulsen und W. Stenzel, Angew. Chem., 87, 547-548 (1975).
- 11) C. M. Cermak-Mörth, R. Christian und F. M. Unger, Manuskript in Vorbereitung.
- 12) M. Bobek, Y. C. Cheng und A. Bloch, J. Med. Chem., 21, 597 (1978).
- 13) Nach Fertigstellung dieses Manuskriptes bereiteten wir auch 9- β -(2'-Amino-2'-desoxy-D-arabinofuranosyl)adenin, welches Aktivität gegen Herpes simplex-Viren in vitro besitzt¹¹. Gleichzeitig erschien an dieser Stelle eine Arbeit von M. J. Robins und S. D. Hawrelak (Tetrahedron Lett., 39, 3653-3656 [1978]), in welcher die Synthese von 9- β -(2'-Amino-2'-desoxy-D-arabinofuranosyl)adenin über eine Aziridin-Zwischenstufe beschrieben wird. 9- β -(2'-Azido-2'-desoxy-D-arabinofuranosyl)adenin ist in der gleichen Arbeitsgruppe bereits früher als Nebenprodukt (~ 1 % Ausbeute) erhalten worden (Y. Fouron, Ph. D. Dissertation, The University of Alberta, 1975).

(Received in Germany 17 November 1978)