

150. Friedrich Weygand und Friedrich Wirth: Synthese von β -Ribazol ausgehend von Adenosin

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 18. März 1952)

Durch Benzoylierung von Adenosin mit 6 Moll. Benzoylchlorid in Pyridin entsteht Pentabenzoyl-adenosin, das infolge seiner Schwerlöslichkeit durch verd. Schwefelsäure in der Hitze nicht hydrolysierbar ist. Verwendet man aber nur 4 Moll. Benzoylchlorid, so entsteht eine Tetrabenzoyl-Verbindung, die beim Erhitzen mit $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ unter Übersichtung mit Dipropyläther neben Adenin die 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose liefert. Sie ist durch Acetylierung in 1-Acetyl-2.3.5-tribenzoyl-*d*-ribose überführbar, die mit HBr Benzobrom-ribofuranose ergibt. Diese geht bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in 1.4-Anhydro-*d*-ribit über. Mit 5.6-Dimethyl-benzimidazol-silber liefert sie β -Ribazol.

Im Zusammenhang mit dem Studium der Hemmstoffwirkung von Benzimidazolen bei *Lactobacillus leichmannii* 313 hatten wir gefunden, daß einige Glykoside von Benzimidazolen im Gegensatz zu den Benzimidazolen selbst keine Hemmstoffe mehr waren, wenn Desoxy-riboside an Stelle von Vitamin B_{12} als Wachstoffsstoffe verwendet wurden¹⁾. Wahrscheinlich werden diese *N*-Glykoside in der Bakterienzelle nicht gespalten. Um prüfen zu können, ob das gleiche für ein *N*- β -*d*-Ribofuranosid eines Benzimidazols gilt, war eine solche Verbindung herzustellen. Wir wählten das 5.6-Dimethyl-benzimidazol-*N*- β -*d*-ribofuranosid (β -Ribazol), zumal es auch wegen des Vorkommens des entsprechenden α -Glykosids (α -Ribazol) im Vitamin B_{12} von Interesse ist²⁾. Wie für α -Ribazol wird auch für β -Ribazol eine Wachstoffsstoffwirkung bei der Ratte angegeben³⁾.

β -Ribazol wurde erstmals von K. Folkers u. Mitarbb.²⁾ aus 4.5-Dimethyl-2-nitro-*N*-[5-trityl-*d*-ribofuranosido]-anilin durch Acetylierung, Reduktion der Nitrogruppe, Ringschluß mit Formiminoäther-hydrochlorid und Abspaltung der Acetylgruppen dargestellt. Die Verbindung ist nicht kristallisiert beschrieben; für das Pikrat werden der Schmp. 175–177° und $[\alpha]_D^{20}$: $-24 \pm 2^\circ$ (Pyridin) angegeben. J. Davoll und G. B. Brown⁴⁾ kondensierten Acetobromribofuranose mit 5.6-Dimethyl-benzimidazol-quecksilberchlorid und erhielten nach Abspaltung der Acetylgruppen krist. β -Ribazol vom Schmp. 192–200° und $[\alpha]_D^{20}$: $+16^\circ$ (in 0.1 *n* HCl). Das Pikrat hatte den Schmp. 172–174° und erniedrigte den Schmp. eines Vergleichspräparates von K. Folkers u. Mitarbb. vom Schmp. 169–171° nicht. Wie weiter unten gezeigt wird, schmilzt das von uns erhaltene β -Ribazol bei 202–203°; $[\alpha]_D^{20}$: $-45.3 \pm 2^\circ$ (Pyridin). Das aus der krist. Verbindung hergestellte Pikrat schmilzt bei 192°.

¹⁾ F. Weygand, A. Wacker u. F. Wirth, Ztschr. Naturforsch. 6b, 25 [1951].

²⁾ N. G. Brink, F. W. Holly, C. H. Shunk, E. W. Peel, J. J. Cahill u. K. Folkers, Journ. Amer. chem. Soc. 72, 1866 [1950].

³⁾ G. Emerson, F. W. Holly, C. H. Shunk, N. G. Brink u. K. Folkers, Journ. Amer. chem. Soc. 73, 1068 [1951].

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 73, 5781 [1951].

Auch das 5.6-Dimethyl-benzimidazol-*N*- β -*d*-ribofuranosid vom Schmp. 250 bis 251° ist hergestellt worden. G. Cooley, B. Ellis, P. Mamalis, V. Petrov und B. Sturgeon⁵⁾ erhielten es aus 5.6-Dimethyl-benzimidazol-silber und Acetobrom-*d*-ribofuranose beim Kochen in Xylol und Verseifung mit 6 *n* HCl. Die gleiche Kondensationsmethode war auch von uns zur Herstellung verschiedener Benzimidazol-*N*-glykoside verwendet worden¹⁾.

Wir gingen bei unseren Versuchen von dem Gedanken aus, die in den natürlich vorkommenden Purin-ribosiden vorliegende furanoide Struktur zu erhalten und so die Schwierigkeit zu umgehen, aus Ribose erst wieder ein geeignetes furanoides Derivat herzustellen. Es war demnach ein Purin-ribosid, z. B. Adenosin (I), zu acylieren und dann zu hydrolysieren, wobei die Acylgruppen an den alkoholischen OH-Gruppen erhalten bleiben, die Ribose-Purin-Bindung aber gelöst werden sollte. Nachdem Vorversuche mit acetyliertem Adenosin gezeigt hatten, daß unter den verschiedensten Bedingungen dieses Ziel nicht zu erreichen war, wurde Adenosin benzoyliert. Verwendet man hierbei 6 Moll. Benzoylchlorid in Pyridin, so entsteht eine Pentabenzoyl-Verbindung (II), die infolge ihrer Schwerlöslichkeit durch verdünnte Schwefelsäure in der Hitze nicht gespalten wird. Die Adenosin-Struktur ist aber intakt geblieben, da sich die Pentabenzoyl-Verbindung mit Natriummethylat wieder in Adenosin (I) zurückverwandeln läßt.

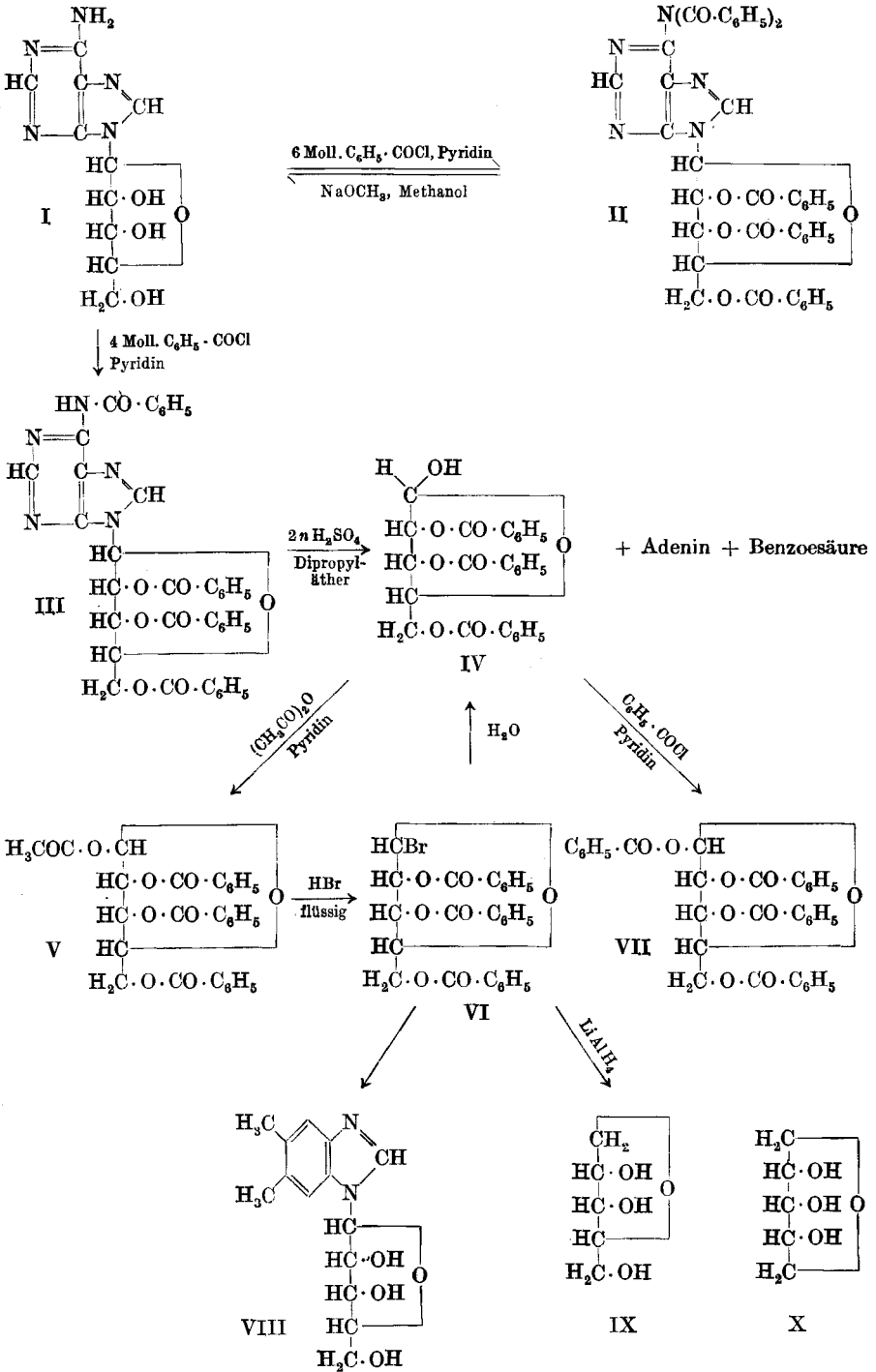
Als aber Adenosin mit 4 Moll. Benzoylchlorid in Pyridin benzoyliert wurde, entstand ein amorphes, benzoyliertes Produkt (III), das mit verd. Schwefelsäure in der Hitze zu hydrolysieren war. Um die bei der Hydrolyse von III frei werdende 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose (IV) vor weiterer Hydrolyse zu schützen, war es notwendig, ein Lösungsmittel zuzusetzen, das folgenden Anforderungen entsprechen mußte: es mußte die Tribenzoyl-ribose gut lösen, durfte mit Wasser nicht mischbar sein und durch den Kontakt mit Schwefelsäure nicht sauer werden. Ferner mußte das benzoylierte Adenosin in ihm unlöslich sein und der Siedepunkt durfte nicht zu niedrig sein, weil die Hydrolyse erst bei höheren Temperaturen mit merklicher Reaktionsgeschwindigkeit verläuft. Diesen Anforderungen entspricht Dipropyläther. Die besten Ausbeuten an 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose (IV) wurden bei der Hydrolyse von III mit 2 *n* H₂SO₄ unter Übersichtung mit Dipropyläther auf dem siedenden Wasserbad unter starkem Rühren erhalten. Die dabei abgespaltene Menge Benzoesäure entspricht einer Benzoylgruppe an der Aminogruppe des Adenosins.

Auch aus einem Gemisch von Adenosin, Uridin und Cytidin, das man nach K. Dimroth, L. Jaenicke und D. Heinzl⁶⁾ durch Hydrolyse von Hefenucleinsäure mit Bleihydroxyd und Abtrennung des Guanosins leicht erhalten kann, ist es möglich, nach Ermittlung einer geeigneten Menge Benzoylchlorid zur Benzoylierung und Hydrolyse unter den angegebenen Bedingungen 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose zu gewinnen.

Die 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose lag zunächst nur als Sirup vor. Nachdem auf andere Weise (vergl. weiter unten) kristallisierte Substanz erhalten worden war, gelang es auch, aus dem in wenig Dipropyläther gelösten Sirup durch

⁵⁾ Journ. Pharm. Pharmacol. 2, 588 [1950]. Die Veröffentlichungen dieser Arbeitsgruppe wurden uns erst kürzlich bekannt und sind daher in einer früheren Veröffentlichung¹⁾ nicht berücksichtigt worden.

⁶⁾ A. 566, 206 [1950].



Animpfen kristallisierte 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose zu gewinnen. Diese, wie der Sirup ergaben bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin eine sofort kristallisierende 1-Acetyl-2.3.5-tribenzoyl-*d*-ribose (V) (Schmp. 129 bis 130°). Sie stellt vermutlich die β -Form dar. Die Ausbeute beträgt, bez. auf Adenosin, 43% d. Theorie. Bei der Benzoylierung von 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose mit Benzoylchlorid in Pyridin wurde eine krist. 1.2.3.5-Tetrabenzoyl-*d*-ribose (VII) vom Schmp. 121° erhalten, die vermutlich ebenfalls die β -Verbindung darstellt.

Vergleicht man die Ausbeute beim vorliegenden Verfahren zur Herstellung von 1-Acetyl-2.3.5-tribenzoyl-*d*-ribose aus Adenosin mit denen zur Herstellung von 1.2.3.5-Tetraacetyl-*d*-ribose, bezogen auf Guanosin, so ergibt sich folgendes Bild:

G. A. Howard, B. Lythgoe und A. R. Todd⁷⁾ verwendeten die von H. Bredereck, M. Köthnig und E. Berger⁸⁾ hergestellte 1.2.3-Triacetyl-5-trityl-*d*-ribose, entfernten den Trityl-Rest durch Hydrierung und acetylierten dann; Ausb. 9.7% d. Theorie. H. Bredereck und E. Hoepfner⁹⁾ setzten die Trityl-Verbindung mit Acetylbromid in Essigsäureanhydrid um; Ausb. 7.5% d. Theorie. Schließlich kann nach H. Zinner¹⁰⁾ *d*-Ribose in der Hitze direkt acetyliert und durch fraktionierte Kristallisation eine Trennung von der gleichzeitig entstehenden 1.2.3.4-Tetraacetyl-*d*-ribose erreicht werden; Ausb. 17.5 bzw. 21.5% d. Theorie. Bei den Ausbeuteberechnungen wurde zugrunde gelegt, daß nach Bredereck und Mitarbb.⁸⁾ *d*-Ribose in einer Ausbeute von 57.1% d. Th. aus Guanosin erhalten wird.

Zur Herstellung von 1-Brom-2.3.5-tribenzoyl-*d*-ribose (VI) (Benzobrom-ribofuranose) wurde zunächst versucht, nach der üblichen Methode zur Herstellung von Acetobromzuckern mit HBr-Eisessig entsprechend einer Vorschrift von R. Jeanloz, H. G. Fletcher jr. und C. S. Hudson¹¹⁾ für Benzobrom-ribofuranose zu verfahren. Dabei erhielten wir aber nur krist. 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose (IV). Diese diente zum Animpfen des ursprünglich bei der Hydrolyse von Tetrabenzoyl-adenosin erhaltenen Sirups von 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose.

Durch Verwendung von flüssigem Bromwasserstoff, mit dem zuerst H. Schlubach und E. Wagenitz¹²⁾ bei der Herstellung von Acetobrom-*d*-galaktofuranose, sowie später auch A. R. Todd und Mitarbb.⁷⁾ bei Tetraacetyl-ribofuranose Erfolg hatten, gelang die Gewinnung von Benzobrom-ribofuranose. Die Verbindung konnte wegen ihrer Zersetzlichkeit nicht genügend gereinigt werden und kristallisierte nicht.

Zur Synthese von β -Ribazol (VIII) wurde die Benzobrom-ribofuranose mit 5.6-Dimethyl-benzimidazol-silber in siedendem Xylol umgesetzt. Als Hauptreaktionsprodukt bildete sich Tetrabenzoyl-*d*-ribofuranose (VII), die gleiche Verbindung, die durch Benzoylierung von 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose erhalten worden war. Ihre Entstehung kommt auf folgendem Wege zustande: die Benzobrom-ribofuranose ist in siedendem Xylol wenig stabil. Die bei ihrem Zerfall frei werdende Benzoesäure gibt mit Dimethylbenzimidazol-silber Silberbenzoat, das schneller mit Benzobrom-ribofuranose reagiert als das Dimethylbenzimidazol-silber. Durch geeignete Aufarbeitung (Hydrolyse des Re-

7) Journ. chem. Soc. London 1947, 1052. 8) B. 78, 956 [1940]. 9) B. 81, 51 [1948].

10) B. 83, 155 [1950]. 11) Journ. Amer. chem. Soc. 70, 4052 [1948].

12) Ztschr. physiol. Chem. 213, 87 [1932].

aktionsproduktes mit 6 *n* HCl) gelang es aber, β -Ribazol zu isolieren. Dieses kristallisierte sofort. Das Rohprodukt schmolz bei 198° und durch einmaliges Umkristallisieren aus absol. Methanol stieg der Schmp. auf 202–203°; Schmp. des Pikrates 192°. Die scharfen und höheren Schmelzpunkte unseres β -Ribazols und seines Pikrates im Gegensatz zu den bisher erhaltenen Präparaten sind auf einwandfrei fixierte β -Konfiguration und furanoide Struktur zurückzuführen.

Ähnliche Differenzen zeigen die Glucoside des 5,6-Dimethyl-benzimidazols und des Benzimidazols von Davoll und Brown⁴⁾, die nach der Quecksilbersalz-Methode⁴⁾ dargestellt wurden und die von uns¹⁾ sowie von P. Mamalis, V. Petrow u. B. Sturgeon¹³⁾ nach der Silbersalz-Methode hergestellten gleichen Verbindungen. Auch als wir die Benzobrom-ribofuranose mit 5,6-Dimethyl-benzimidazol-quecksilberchlorid kondensierten, erhielten wir ein β -Ribazol-Präparat, das nicht auf den oben angegebenen Schmp. 202–203° gebracht wurde. Nach 3 maligem Umkristallisieren, als noch 10 % der ursprünglich erhaltenen Menge übrig waren, zeigte das Präparat den Schmp. 201–202°. Im Hinblick auf diese Beobachtungen dürfte es notwendig sein, die Versuche über die Wachstumswirkung von β -Ribazol an der Ratte³⁾ zu wiederholen.

In Analogie zur Reduktion von α -Acetobrom-glucose mit Lithiumaluminiumhydrid im Äther zu 1,5-Anhydro-*d*-sorbit¹⁴⁾ (Polygalit) reduzierten wir Benzobrom-ribofuranose zu 1,4-Anhydro-*d*-ribit (IX) vom Schmp. 99° ($[\alpha]_D^{20}$: + 71° ($c = 0.52$ in Wasser)). Die Verbindung stimmte in allen Eigenschaften mit der von R. Kuhn und G. Wendt¹⁵⁾ aus *d*-Ribamin durch Einwirkung von Königswasser erhaltenen überein, für die sie die gleiche Konstitution annahmen. Die Bildung von 1,4-Anhydro-*d*-ribit auf dem angegebenen Wege aus Adenosin ist gleichzeitig ein schöner Beweis für den furanoiden Ring im Adenosin, denn der 1,5-Anhydro-*d*-ribit (X), der von R. Jeanloz, H. G. Fletcher und C. S. Hudson¹¹⁾ aus Benzobrom-*d*-ribopyranose auf andere Weise erhalten wurde, schmilzt bei 131° und muß optisch inaktiv sein, was auch der Fall ist.

Beschreibung der Versuche

1) Pentabenzoyl-adenosin (II): 0.5 g Adenosin wurden in 25 ccm siedendem trockenem Pyridin gelöst. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur fügte man 1.3 ccm Benzoylchlorid hinzu und ließ 1 Tag im Brutschrank bei 38° stehen. Nach Eingießen in 200 ccm Wasser schied sich das Benzoylierungsprodukt zunächst ölig ab, erstarrte aber beim Anreiben im Laufe von einigen Stunden. Nach dem Absaugen der noch amorphen Substanz und Waschen mit Wasser wurde in heißem Alkohol gelöst, aus dem es in Form feiner, farbloser Nadeln kristallisierte; Schmp. 187°. Leicht löslich in Chloroform, Aceton, Benzol, Essigester, schwerer in Alkohol, Methanol und Äther, unlöslich in Wasser.

$C_{45}H_{33}O_9N_5$ (787.8) Ber. C 68.61 H 4.22 N 8.98 Gef. C 68.55 H 4.22 N 9.09

2) Adenosin aus Pentabenzoyl-adenosin: 0.7 g Pentabenzoyl-adenosin wurden zu einer Lösung von 50 mg Natrium im 150 ccm absol. Methanol gegeben. Beim kurzen Erhitzen zum Sieden entstand eine klare, farblose Lösung, die noch einen Tag bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurde. Nach Sättigung mit Kohlendioxyd wurde i. Vak. das Methanol verdampft und der Rückstand mit absol. Alkohol ausgezogen. Nach Einengen der alkohol. Lösung kristallisierte nach einigen Tagen das Adenosin vollständig aus. Schmp. und Misch-Schmp. 232°; $[\alpha]_D^{20}$: $-59 \pm 2^\circ$ ($c = 1.5$ Wasser).

$C_{10}H_{13}O_4N_5$ (267.2) Ber. C 44.93 H 4.90 N 26.24 Gef. C 44.98 H 4.87 N 26.38

¹³⁾ Journ. Pharm. Pharmacol. 2, 491 [1950].

¹⁴⁾ R. K. Ness, H. G. Fletcher jr. u. C. S. Hudson, Journ. Amer. chem. Soc. 72, 4547 [1950].

¹⁵⁾ B. 81, 553 [1948].

3) 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose(IV) und 1-Acetyl-2.3.5-tribenzoyl-*d*-ribose (V): 10 g Adenosin wurden durch Kochen unter Rückfluß in 500 ccm trockenem Pyridin gelöst. Nach dem Abkühlen wurden 18 ccm Benzoylchlorid zugefügt (die Mengenverhältnisse sollen genau eingehalten werden) und 2 Tage im Brutschrank bei 38° gehalten. Nach dem Einengen i. Vak. bei 70 Torr auf etwa 70 ccm wurde mit viel Wasser versetzt; es schied sich ein Sirup aus. Nach dem Klarwerden wurde die wäbr. Schicht abgeseigt, der Rückstand mit Wasser auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und der Sirup durchgerieben. Nach dem Dekantieren des Waschwassers wurde mit kaltem Wasser versetzt, wobei der Sirup erstarrte. Er wurde zerkleinert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft bei etwa 30° getrocknet.

Das feste Produkt wurde mit 1 l 2*n* H₂SO₄ und 250 ccm *n*-Dipropyläther unter starkem Rühren 24 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das noch nicht hydrolysierte benzoilierte Adenosin wieder fest. Die zwei Schichten wurden getrennt, die Schwefelsäure wurde in den Kolben zurückgegeben, die Dipropyläther-Lösung 2 mal mit 2*n* Na₂CO₃ und 2 mal mit Wasser ausgeschüttelt, der Dipropyläther bei Normaldruck abgedampft und wieder in den Kolben gegeben. Die Hydrolyse und Aufarbeitung wurden in gleicher Weise wiederholt (der Sirup war vollständig in Lösung gegangen). Die Abdampfrückstände, die noch in 40 ccm Dipropyläther gelöst waren, lieferten bei 24stdg. Stehen nach Animpfen (Gewinnung der Impfkristalle nach 4) 0.25 g krist. 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose (die Menge erhöht sich bei längerem Stehenlassen). Schmp. 138 bis 140° nach Waschen mit Äther und Petroläther, $[\alpha]_D^{20}$: +83.6° (*c* = 1.16 in Chloroform) bzw. +53.0 → +42.8° (4 Tage; *c* = 1.0 in 90-proz. Pyridin). Nach Umkristallisieren aus Dipropyläther Schmp. 143°, $[\alpha]_D^{20}$: +81.5° (*c* = 0.9 in Chloroform) bzw. +79.2 → +86.1° (2 Tage; *c* = 1.0 in 90-proz. Alkohol). Nach 2maligem Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 132–134°, $[\alpha]_D^{20}$: +86.0 ± 2° (*c* = 0.84 in Chloroform).

C₂₆H₂₂O₈ (462.4) Ber. C 67.52 H 4.80 Gef. C 67.70 H 4.88

Nach Abtrennung der auskristallisierten 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose wurde die Dipropyläther-Lösung i. Vak. zur Trockne verdampft, der Rückstand durch Zugabe von trockenem Xylol und Wiederverdampfen von Wasser befreit und schließlich noch i. Vak. bei 100° 1 Stde. getrocknet. Es lagen 13.5 g glasharter, fast farbloser Sirup vor. Er wurde in 100 ccm trockenem Pyridin gelöst und mit 8 ccm Essigsäureanhydrid 1 Tag bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Eingießen in Wasser erstarrte das ausgeschiedene Öl beim Anreiben sofort. Es wurde in der gerade nötigen Menge siedendem Alkohol gelöst, aus dem beim Erkalten 8.1 g (43% d. Th., auf Adenosin bezogen und ohne Berücksichtigung der auskristallisierten 2.3.5-Tribenzoyl-ribose) 1-β-Acetyl-2.3.5-tribenzoyl-*d*-ribose vom Schmp. 128–129° auskristallisierten. Die Verbindung ist in den meisten organ. Lösungsmitteln gut löslich. Durch Acetylieren der aus Dipropyläther auskristallisierten 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose wird dieselbe Verbindung erhalten; $[\alpha]_D^{20}$: +23.9 ± 2° (*c* = 1.6 in Pyridin).

C₂₆H₂₄O₈ (504.5) Ber. C 66.66 H 4.80 CH₃CO 8.53 Gef. C 66.70 H 4.89 CH₃CO 8.25

4) 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose(IV) aus 1-β-Acetyl-2.3.5-tribenzoyl-*d*-ribose (V): 0.5 g 1-β-Acetyl-2.3.5-tribenzoyl-*d*-ribose wurden in 0.5 ccm Äthylenchlorid gelöst, mit 1 ccm HBr-Eisessig (bei 0° gesättigt) versetzt und dann 2 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach Zugabe von 6 ccm Toluol wurde i. Vak. eingedampft. Der zurückgebliebene Sirup wurde in einem Gemisch von 15 ccm Äther und 5 ccm Äthylenchlorid gelöst, 2 mal mit eingekühlter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 4 mal mit Eiswasser ausgeschüttelt. Die Äther-Äthylenchlorid-Lösung wurde mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. auf 1–2 ccm eingeeengt, mit einem Gemisch aus 3 ccm Äther und 10 ccm Petroläther (Sdp. 30–40°) versetzt und in den Eisschrank gestellt. Es schied sich alsbald ein Öl ab, das beim Anreiben erstarrte; es enthielt kein Brom. Aus Alkohol kristallisierte 2.3.5-Tribenzoyl-*d*-ribose aus vom Schmp. 135°. Beim Umkristallisieren aus Alkohol fiel der Schmp. bis auf 132°, schön ausgebildete, rosettenförmig angeordnete Nadeln. Die Verbindung ist in organ. Lösungsmitteln, außer in Petroläther, löslich; $[\alpha]_D^{20}$: +108.3 ± 3° (*c* = 0.29 in Chloroform).

C₂₆H₂₂O₈ (462.4) Ber. C 67.52 H 4.80 Gef. C 67.59 H 4.91

5) β -Tetrabenzoyl-*d*-ribofuranose (VII): a) 0.5 g aus Dipropyläther kristallisierte 2,3,5-Tribenzoyl-*d*-ribose wurden in 7 ccm trockenem Pyridin mit 0.2 ccm Benzoylchlorid versetzt und 2 Tage bei 38° aufbewahrt. Beim Eingießen in Wasser fiel ein gelbes Öl aus. Nach der Klärung wurde die überstehende Lösung abgegossen und der Sirup mehrmals mit Wasser gewaschen. Das Öl erstarrte dabei allmählich zu einem dicken Sirup. Dieser wurde getrocknet und in siedendem Alkohol gelöst. Beim langsamen Verdunsten begann die Kristallisation, die nach Verteilung der ersten Kristalle im Sirup schnell weiterging. Nach einigen Stdn. waren 0.3 g Tetrabenzoyl-*d*-ribose auskristallisiert; Schmp. 119–121°. Aus Methanol und Alkohol feine, farblose, strahlenförmig angeordnete Nadeln vom Schmp. 121°; leicht löslich in Chloroform, Aceton, Benzol, schwerer in Äther, Methanol und Alkohol, unlöslich in Petroläther und Wasser. $[\alpha]_D^{20}$: $+15.9 \pm 1^{\circ}$ ($c = 1.26$ in Chloroform).

$C_{33}H_{26}O_8$ (566.5) Ber. C 69.97 H 4.63 Gef. C 70.27 H 4.71

b) Die gleiche Verbindung wurde bei einem vergeblichen Versuch, β -Ribazol darzustellen, erhalten. 2.5 g 1-Acetyl-2,3,5-tribenzoyl-*d*-ribose wurden mit 8 ccm bei 0° gesätt. HBr-Eisessig 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von 15 ccm trockenem Toluol engte man i. Vak. ein und wiederholte dies zweimal. Zu dem Sirup gab man 1.3 g 5,6-Dimethyl-benzimidazol-silber und 25 ccm trockenes Xylol und erhitzte 1 Stde. unter Rückfluß. Nach Abfiltrieren des Silberbromids wurde mit Petroläther gefällt. Der ausgefallene kaffeebraune Sirup (0.5 g) wurde beim Trocknen hart. Er wurde in 100 ccm Chloroform gelöst und so lange mit Kohle behandelt, bis das Chloroform farblos war. Dieses wurde zunächst unter gewöhnl. Druck und zuletzt i. Vak. abgedampft. Der zurückgebliebene Sirup wurde in trockenem Alkohol gelöst. Nach 5 Tagen begann der zunächst abgeschiedene Sirup zu kristallisieren. Nach dem Eindampfen des Xylol-Petroläther-Gemisches wurden noch 0.33 g der gleichen Verbindung vom Schmp. 117–119° erhalten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 121°, keine Schmp.-Erniedrigung mit der nach a) dargestellten Verbindung; $[\alpha]_D^{20}$: $+16.5 \pm 1^{\circ}$ ($c = 0.3$ in Chloroform).

$C_{33}H_{26}O_8$ (566.5) Ber. C 69.97 H 4.63 Gef. C 70.12 H 4.69

6) Benzobrom-*d*-ribofuranose (VI): Auf 5 g 1- β -Acetyl-2,3,5-tribenzoyl-*d*-ribose wurde die aus 20 ccm Brom erhaltene Menge HBr¹⁶⁾ durch Kühlung mit flüssiger Luft kondensiert. Nach Beendigung der Bromwasserstoff-Entwicklung wurde die Kühlung entfernt, worauf der in fester Form über der Ribose-Verbindung liegende Bromwasserstoff zu schmelzen begann. Durch Schütteln wurde eine klare, fast farblose Lösung erhalten. Den Bromwasserstoff ließ man absieden, wobei die Benzobrom-ribofuranose als Sirup ausfiel. Im Vak. wurde der Bromwasserstoff soweit als möglich entfernt. Nun wurde 2 mal in der eben notwendigen Menge wasserfreiem Äther aufgelöst und mit Petroläther wieder gefällt, worauf das überstehende Äther-Petroläther-Gemisch abgegossen wurde. Schließlich wurde nochmals in Äther aufgelöst und i. Vak. eingedampft (Badtemp. nicht über 25°). Zuletzt wurde noch 1 Stde. an der Hochvakuumpumpe gehalten. Auf diese Weise erhielt man ein Produkt, das anfänglich kaum nach Bromwasserstoff roch. Die Haltbarkeit ist jedoch gering; es empfiehlt sich daher, die Verbindung sobald als möglich weiterzuerarbeiten. Leicht löslich in Chloroform, Äther und Aceton, schwerer in Methanol, unlöslich in Petroläther; in krist. Form wurde sie bisher nicht erhalten.

$C_{26}H_{21}O_7Br$ (525.3) Ber. Br 15.21 Gef. Br 16.95

7) 5,6-Dimethyl-benzimidazol-1- β -*d*-ribofuranosid (β -Ribazol) (VIII) a) (Nach der Silbersalzmethode): Der nach vorstehender Vorschrift aus 5 g Acetyltribenzoyl-ribofuranose erhaltene Sirup von Benzobrom-ribofuranose wurde in 25 ccm trockenem Xylol gelöst und mit 4 g 5,6-Dimethyl-benzimidazol-silber 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und mit Xylol nachgewaschen. Das Xylol wurde i. Vak. verdampft und der Rückstand zur Entfernung von Dimethylbenzimidazol 5 mal mit 100 ccm siedendem Wasser extrahiert. Der verbliebene Sirup wurde 3 mal mit je 100 ccm 6*N*HCl unter Rühren 6 Stdn. bei 100° behandelt. Die salzsauren Lösungen wurden zur Entfernung von Benzoesäure 2 mal mit Äther ausgeschüttelt und

¹⁶⁾ Vergl. Gattermann-Wieland, Praxis d. Org. Chemikers, 29. Aufl., S. 379.

die wäbr. Lösungen i. Vak. zur Trockne verdampft. Den Rückstand nahm man in 100 ccm Wasser auf und schüttelte ihn noch 2 mal mit Äther durch. Die wäbr. Lösung wurde so lange mit Silbercarbonat geschüttelt, bis keine Chlor-Ionen mehr nachweisbar waren. In Lösung gegangenes Silber wurde mit Schwefelwasserstoff entfernt. Nach Behandlung mit etwas Kohle wurde filtriert. Die nun völlig klare, farblose wäbr. Lösung wurde i. Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand in heißem absol. Methanol gelöst. Beim Einengen kristallisierte das β -Ribazol als farbloser Körper vom Schmp. 198° aus; Ausb. etwa 100 mg = 3.7 % d. Th. (auf die eingesetzte 1-Acetyl-2.3.5-tribenzoyl-ribose bezogen). Durch Umkristallisieren aus absol. Methanol stieg der Schmp. auf 202–203°. Die Verbindung ist löslich in Wasser, Methanol und Alkohol, unlöslich in Äther und Petroläther; $[\alpha]_D^{20}$: $-45.3 \pm 2^{\circ}$ ($c = 1.2$ in Pyridin).

$C_{14}H_{18}O_4N_2$ (278.3) Ber. N 10.28 Gef. N 10.21

Pikrat: Die möglichst konzentrierte Lösung in Methanol wurde mit kaltgesätt. wäbr. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Im Verlauf von 2 Tagen kristallisierte das Pikrat aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 192°.

$C_{14}H_{18}O_4N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (507.4) Ber. C 47.37 H 4.15 Gef. C 47.37 H 4.25

b) (Nach der Quecksilbersalzmethode): Die aus 3 g 5.6-Dimethyl-benzimidazol zu erhaltende Menge 5.6-Dimethyl-benzimidazol-quecksilberchlorid⁴⁾ wurde lufttrocken in 75 ccm Xylol suspendiert. Nach dem Abdestillieren von 50 ccm Xylol wurde auf 80° abkühlen gelassen und die aus 5 g 1-Acetyl-2.3.5-tribenzoyl-*d*-ribose zu erhaltende Menge Benzobrom-ribofuranose, in 20 ccm Xylol gelöst, zugesetzt. Nach 1½ stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde noch heiß filtriert und der Filterrückstand mit Xylol gewaschen. Nach Verdampfen des Xylols i. Vak. wurde der Rückstand 5 mal mit je 100 ccm siedendem Wasser zur Entfernung von 5.6-Dimethyl-benzimidazol ausgezogen. Nach Versetzen mit Xylol wurde dieses i. Vak. wieder verdampft und der Rückstand noch 30 Min. bei 80° i. Vak. getrocknet. Der Sirup wurde in absol. Methanol aufgelöst, mit 5 ccm einer 4-proz. Bariummethylat-Lösung versetzt und über Nacht im Eisschrank stehengelassen. Nach Zugabe von 1.2 ccm 2*n*H₂SO₄ wurde das Methanol i. Vak. verdampft, worauf der Rückstand mit 250 ccm 6*n*HCl 5 Stdn. unter Rühren auf dem siedenden Wasserbad zur Zerstörung der Ribose gehalten wurde. Zur Entfernung der abgespaltenen Benzoesäure wurde die Lösung nach dem Erkalten 2 mal mit Äther ausgeschüttelt und dann i. Vak. zur Trockne verdampft. Nach der Aufnahme in 300 ccm Wasser wurde noch 2 mal mit Äther ausgeschüttelt; die Cl-Ionen entfernte man mit Silbercarbonat und in Lösung gegangenes Silber mit Schwefelwasserstoff. Die Lösung wurde zum Sieden erhitzt, mit etwas Kohle versetzt und filtriert. Nach dem Eindampfen zur Trockne wurde der Rückstand in siedendem Methanol aufgenommen. Nach dem Filtrieren hinterblieben beim Verdampfen 0.22 g fast farbloses Material, das teilweise kristallisiert war; Schmp. 170–175°. Dies entspricht 8 % d. Th., auf die eingesetzte Menge 1-Acetyl-2.3.5-tribenzoyl-*d*-ribose bezogen. Umkristallisieren aus Methanol ergab als Spitzenfraktion 80 mg vom Schmp. 195–199°; Rückstand von dieser Umkristallisation 130 mg vom Schmp. 160–170°. Nach erneutem Umkristallisieren aus Methanol lagen noch 21 mg vom Schmp. 201–202° und $[\alpha]_D^{20}$: $-47.2 \pm 2^{\circ}$ ($c = 1.1$ in Pyridin) vor.

8) 1.4-Anhydro-*d*-ribit (IX): Der aus 3 g 1-Acetyl-2.3.5-tribenzoyl-*d*-ribose erhaltene Sirup von Benzobrom-ribofuranose wurde in äther. Lösung zu 50 ccm eiskühler 1.9 *m* LiAlH₄-Lösung in Äther unter Rühren eingetropft. Nach 1 Stde. wurde allmählich mit 100 ccm Wasser versetzt und CO₂ eingeleitet, bis die Lösung neutral war. Der nun gut absaugbare Niederschlag wurde entfernt und der Äther abgetrennt. Die wäbr. Lösung wurde i. Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand mit absol. Methanol ausgezogen. Nach Verdampfen des Methanols wurde der verbleibende Sirup bei 10⁻² Torr und 140° destilliert. Das gelbliche Öl erstarrte beim Anreiben mit Äther; Schmp. 99°, $[\alpha]_D^{20}$: $+71 \pm 2^{\circ}$ ($c = 0.52$ in Wasser).

Die zum Vergleich nach Kuhn und Wendt¹⁴⁾ aus *d*-Ribamin hergestellte Verbindung schmolz bei 98–99°; $[\alpha]_D^{20}$: $+71 \pm 2^{\circ}$ ($c = 0.53$ in Wasser). Der Misch-Schmp. zeigte keine Erniedrigung. Der 1.4-Anhydro-*d*-ribit ist leicht löslich in Wasser, Methanol, Alkohol und unlöslich in Äther und Petroläther.