

Frieder W. Lichtenthaler, Peter Emig¹⁾ und Dieter Bommer²⁾

Nucleoside, VI³⁾

Nucleosid-Umwandlungen in der Reihe der 3'-Amino-hexosyl-hypoxanthine

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 30. August 1968)

Nitromethan-Cyclisierung von „Inosindialdehyd“ (2) führt zu einem Isomerengemisch, aus dem sich neben der *gluco*-Verbindung 3⁴⁾ 3'-Nitro-galaktosyl-hypoxanthin 4 in 20proz. Ausbeute isolieren läßt. Katalytische Hydrierung von 4 liefert das 3'-Amino-nucleosid 5, das als Hydroacetat, *N*-Acetat (6) und Tetraacetat (9) charakterisiert wurde. — Gezielte Konfigurationsänderungen am Zuckerteil der *gluco*- bzw. *galakto*-Nucleoside lassen sich durch Anwendung der Reaktionsfolge 10 → 13 erzielen; sie führen zu den C-2'-epimeren Verbindungen mit *manno*- (17—19) und *talo*-Konfiguration (22—24). — Umwandlungen an der Nucleobase erfolgten ausgehend vom 6-Mercapto-purin-Nucleosid 27, aus Tetraacetyl-3'-amino-glucosyl-hypoxanthin 25 durch Thierung mit P₄S₁₀ in Pyridin glatt zugänglich. *S*-Methylierung (zu 29) und Ammonolyse ergab das Adenin-Derivat 28, Chlorierung und anschließende Behandlung mit Dimethylamin führte zum 6-Dimethylamino-purin-Nucleosid 30.

Durch Übertragung der Reaktionsfolge Perjodatoxydation/Nitromethan-Cyclisierung/Hydrierung auf Pentofuranosyl- bzw. Hexopyranosyl-Nucleoside gelangt man auf einfachem Wege in die Reihe der 3'-Amino-hexosyl-pyrimidine und -purine³⁻¹²⁾.

So ließ sich ausgehend von Uridin^{4,5)}, 1-[β-D-Glucopyranosyl]-thymine⁶⁾, Inosin⁴⁾ und Xanthosin⁷⁾ bisher nur das als Hauptprodukt anfallende 3'-Amino-3'-desoxy-β-D-glucopyranosyl-nucleosid in isomerenfreier Form darstellen, während im Falle des Cytosins die entsprechenden *gluco*-^{8,9)} und *manno*-Isomeren⁹⁾ charakterisiert werden konnten. Guanosin¹⁰⁾ lieferte ein Gemisch zweier Isomere, das bisher nicht befriedigend getrennt werden konnte, während es ausgehend von Adenosin¹¹⁾, *N,N*-Dimethyl-adenosin³⁾ und 7-[β-D-Glucopyranosyl]-theophyllin¹²⁾ gelang, das Gemisch in jeweils drei Isomere, und zwar die entsprechenden *gluco*-, *galakto*- und *manno*-Nucleoside, aufzutrennen.

Dieser Syntheseweg ist somit nicht beliebig variierbar. Die Art der Nucleobase wird beschränkt durch die Zugänglichkeit geeigneter Ausgangsnucleoside und die

1) Aus der Dissertat. P. Emig, Techn. Hochschule Darmstadt 1968.

2) Aus der Diplomarb. D. Bommer, Techn. Hochschule Darmstadt 1966.

3) V. Mittel.: F. W. Lichtenthaler und H. P. Albrecht, Chem. Ber. 102, 964 (1969), vorstehend.

4) F. W. Lichtenthaler und H. P. Albrecht, Chem. Ber. 99, 575 (1966).

5) K. A. Watanabe, J. Beránek, H. A. Friedman und J. J. Fox, J. org. Chemistry 30, 2735 (1965).

6) F. W. Lichtenthaler und H. P. Albrecht, Chem. Ber. 100, 1845 (1967).

7) J. Yoshimura, Techn. Hochschule Darmstadt, Versuche 1966.

8) K. S. Takei und Y. Kuwada, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] 16, 944 (1968).

9) H. A. Friedman, K. A. Watanabe und J. J. Fox, J. org. Chemistry 32, 3775 (1967).

10) K. Kauffmann, Diplomarb., Techn. Hochschule Darmstadt 1967.

11) J. Beránek, H. A. Friedman, K. A. Watanabe und J. J. Fox, J. heterocycl. Chem. 2, 188 (1965).

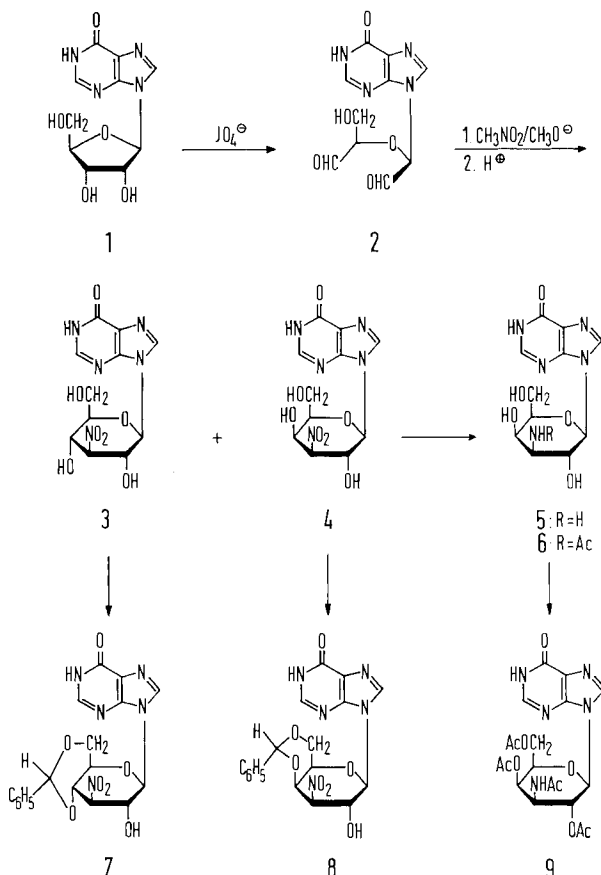
12) F. W. Lichtenthaler, T. Nakagawa und J. Yoshimura, Chem. Ber. 100, 1833 (1967).

Konfiguration des Zuckerrestes durch den stereoselektiven Verlauf der Nitromethan-Cyclisierung, wobei von acht theoretisch möglichen Isomeren höchstens drei gebildet werden¹³⁾. Schließlich begrenzen Schwierigkeiten in der Trennung der Isomeren-gemische die präparative Brauchbarkeit.

Diese Einschränkungen in der Anwendbarkeit der Methode legten es nahe, ausgehend von den in guten Ausbeuten zugänglichen 3'-Amino-zucker-Nucleosiden durch geeignete Reaktionen Umwandlungen am Zuckerteil bzw. an der Nucleobase vorzunehmen, was im Hinblick auf die potentielle biologische Aktivität dieser Verbindungen¹⁴⁾ von Bedeutung ist. Untersuchungen mit diesem Ziel haben wir zunächst an den aus Inosin erhaltenen 3'-Amino-hexosyl-hypoxanthinen vorgenommen, worüber vorliegende Abhandlung berichtet.

1. Nitromethan-Cyclisierung von „Inosindialdehyd“

Perjodatoxydation von Inosin (1) und anschließende Cyclisierung des sirupösen „Inosindialdehyds“ (2) mit Nitromethan/Natriummethylat in Methanol führt zu



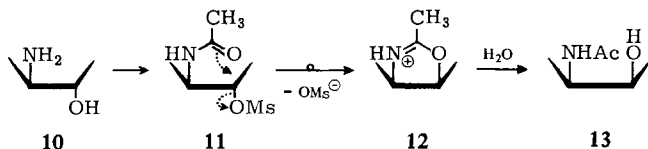
¹³⁾ Zum sterischen Verlauf von 1,5-Dialdehyd-Nitromethan-Cyclisierungen vgl. F. W. Lichtenthaler, H. Leinert und U. Scheidegger, Chem. Ber. **101**, 1819 (1968).

¹⁴⁾ Vgl. z. B. J. J. Fox, K. A. Watanabe und A. Bloch, Progress Nucleic Acid Res. **5**, 252 (1966).

einem Gemisch zweier 3'-Nitro-hexosyl-hypoxanthine, aus dem sich durch wiederholte fraktionierte Kristallisation das 9-[3-Nitro-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (**3**) in 15proz. Ausbeute⁴⁾ isolieren läßt. Wie wir jetzt fanden, ist es jedoch zweckmäßiger, zuerst das zweite Isomere, 9-[3-Nitro-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin (**4**) aus dem Gemisch zu isolieren, das bei langsamer Fällung aus heißem Methanol gut kristallisiert (19% Ausb.). Das verbleibende, im wesentlichen aus dem *gluco*-Isomeren **3** bestehende Gemisch, wird sodann über die 4'.6'-O-Benzyliden-Derivate **7** bzw. **8** getrennt, die in Ausbeuten von 20 (**7**) und 1% (**8**) erhalten werden. Nach Abspaltung der Benzylidengruppe beträgt die Gesamtausbeute an isomerenfreiem **3** 19%. Hydrierung des Nitrogalaktosids **4** über 10proz. Palladium/Kohle liefert glatt (85%) 9-[3-Amino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin (**5**), das als Hydroacetat, *N*-Acetat (**6**) und Tetraacetat (**9**) charakterisiert wurde. Der Beweis der *galakto*-Konfiguration stützt sich vornehmlich auf NMR-spektroskopische Daten¹⁵⁾.

2. Umwandlungen am Zuckerteil

Um gezielte Konfigurationsänderungen am Zuckerteil der erhaltenen 3'-Aminonucleoside vorzunehmen, wurde die im Aminozucker- und Aminocyclit-Gebiet häufig angewandte^{16, 17)} Reaktionsfolge **10** \rightarrow **13** herangezogen, die es gestattet, eine *trans*-Amin-ol-Gruppierung in drei Stufen über ein Oxazolin **12** in die *cis*-Anordnung zu überführen.



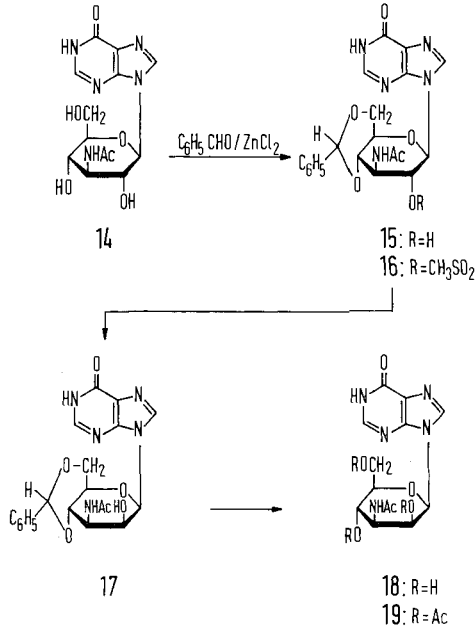
Hierzu wurde 9-[3-Acetamino-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (**14**)⁴⁾ durch Umsetzung mit Benzaldehyd/Zinkchlorid in das 4'.6'-O-Benzyliden-Derivat **15** übergeführt, das mit Methansulfochlorid in Pyridin das 2'-Mesylat **16** lieferte. Entmesylierung von **16** durch Erhitzen mit Natriumacetat in 90proz. 2-Methoxyäthanol (2 Tage, 130°) ergab in 44proz. Ausbeute eine chromatographisch einheitliche Substanz, die sich in ihren physikochemischen Daten (Schmp. 319–320°; $[\alpha]_D^{25}$: –28.5°; $J_{1',2'} = 3$ Hz) klar von **15** (Schmp. 288–290°; $[\alpha]_D^{25}$: –40°; $J_{1',2'} = 9$ Hz) unterschied. Somit ist die Umsetzung unter Inversion an C-2' verlaufen, und das Reaktionsprodukt besitzt *manno*-Konfiguration (**17**).

Kurzes Erhitzen von **17** in 70proz. Essigsäure lieferte glatt (93%) 9-[3-Acetamino-3-desoxy- β -D-mannopyranosyl]-hypoxanthin (**18**); anschließende Acetylierung das Tetraacetat **19**. Aus den NMR-Daten dieser Verbindungen – H^{1'}-Dublett mit $J_{a,e} = 3$ Hz für **18** und **19**, Acetyl-Resonanzen für **19** bei τ 7.95 (**3**) und 8.20 in DMSO-d₆¹⁵⁾ – geht ebenfalls die *manno*-Konfiguration eindeutig hervor.

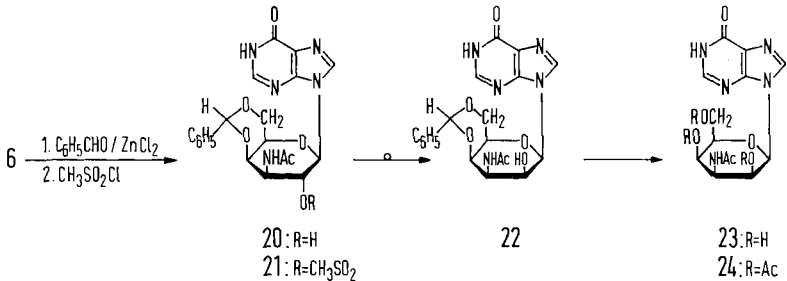
¹⁵⁾ F. W. Lichtenhaler, G. Bambach und P. Emig, Chem. Ber. **102**, 994 (1969).

¹⁶⁾ B. R. Baker, Methods Carbohydrate Chem. **2**, 444 (1963); A. C. Richardson und H. O. L. Fischer, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1182 (1961).

¹⁷⁾ F. W. Lichtenhaler, Chem. Ber. **94**, 3071 (1961); **96**, 945 (1963).



Durch Anwendung derselben Reaktionsfolge ließen sich aus 9-[3-Acetamino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin (**6**) die C-2'-epimeren *talo*-Verbindungen **22**–**24** gewinnen. Hierbei verlief die Entmesylierung des aus **6** über **20** dargestellten Mesylats **21** in 66proz. Ausbeute. Die *talo*-Konfiguration der Verbindung **22** sowie der Folgeprodukte **23** und **24** geht aus der Nichtidentität ihrer physikalischen Daten mit denen der entsprechenden *galakto*-Verbindungen (**20**, **6** bzw. **9**) sowie eindeutig aus den NMR-Spektren hervor. So wird für das anomere Proton $\text{H}1'$ in **23** und **24** jeweils ein 3Hz-Dublett erhalten, was eine α,ϵ -Anordnung der Protonen an C-1' und C-2' anzeigt; des weiteren stehen die DMSO- d_6 -Signallagen der Acetyl-Resonanzen in **24** (τ 7.82, 7.99 (2) und 8.16) mit der *talo*-Konfiguration im Einklang¹⁵⁾.



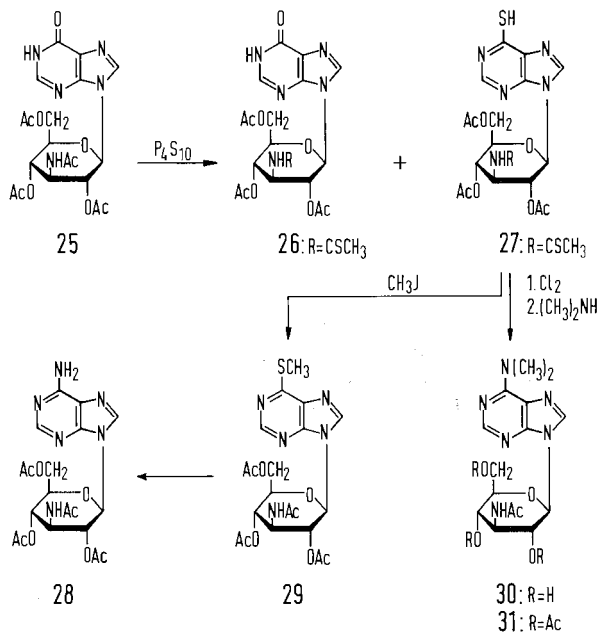
3. Umwandlungen an der Nucleobase

Geeignet geschützte Inosin-Derivate können durch Thiierung mit Tetraphosphordecasulfid glatt in ihre 6-Mercapto-Analogen übergeführt werden¹⁸⁾. Bei Anwendung

¹⁸⁾ J. J. Fox, J. Wempen, A. Hampton und J. L. Doerr, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1669 (1958).

dieser Methode (2 Stdn. 130° mit 1 Moläquiv. P_4S_{10} in Pyridin) auf 9-[3-Acetamino-2.4.6-tri-*O*-acetyl-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (**25**) entstanden zwei Produkte mit R_F 0.5 und 0.8, deren Trennung Säulenchromatographie an Kieselgel erforderte. Der in 19proz. Ausbeute anfallenden Monothio-Verbindung vom R_F -Wert 0.5 kommt nach UV-spektroskopischen (λ_{max} in Methanol bei 252 und 266 nm) und NMR-Daten (NHCSCH₃ bei τ 7.69) die Struktur eines 9-[3-Thioacetamino-2.4.6-tri-*O*-acetyl-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthins (**26**) zu. Das Dithio-Hauptprodukt (56%) mit $R_F = 0.8$ zeigt ein mit **26** praktisch übereinstimmendes NMR-Spektrum (CSCH₃ bei τ 7.70) und besitzt im UV-Spektrum neben der Thioacetamino-Bande¹⁹⁾ (269 nm in Methanol) das für ein 6-Mercapto-purin-Derivat charakteristische¹⁸⁾ Maximum bei 323 nm, wodurch sich zwangsläufig die Struktur 6-Mercapto-9-[3-thioacetamino-2.4.6-tri-*O*-acetyl-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-purin (**27**) ergibt.

Aus diesem Reaktionsverlauf folgt, daß von den zwei Amid-Gruppierungen in **25** die acyclische leichter thierbar ist und somit durch Verschärfung der Bedingungen die Menge an Monothio-Derivat **26** verringert werden sollte. Dies läßt sich bereits durch Verdreifachung der Reaktionszeit erreichen. Chromatographisch ließ sich dann ausschließlich die Dithio-Verbindung **27** nachweisen; Rein-Ausbeute 67%.



Ein Austausch der 6-Mercapto-Gruppe in **27** durch eine Amin-Funktion konnte durch direkte Aminolyse mit methanolischem Ammoniak oder wäßrigem Dimethylamin nicht erreicht werden. Hierzu war die Überführung der SH-Funktion in reaktionsfähigere Gruppen, wie SCH₃ oder Cl erforderlich.

¹⁹⁾ D. Rosenthal und T. J. Taylor, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2684 (1957).

Bei Umsetzung von **27** mit Methyljodid/Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid beobachtet man jedoch neben 6-*S*-Methylierung gleichzeitige Entschwefelung der 3'-Thioacetamino-Gruppe unter Bildung von **29**, dessen Struktur sich aus dem für ein 6-Methylmercapto-purin-Derivat charakteristischen²⁰ UV-Maximum bei 283 nm (Methanol) sowie der NMR-spektroskopischen Identifizierung einer SCH₃- (3 H-s bei τ 7.34) und NHAc-Gruppe (3 H-s bei τ 8.24 in DMSO-d₆) ergab.

In **29** läßt sich nun die Methylmercapto-Gruppe durch methanolisches Ammoniak (9 Stdn., 150°) aminolysieren und führt nach anschließender Reacetylierung zum Adenin-Derivat **28**, identisch (Schmp., $[\alpha]_D$ und NMR) mit dem durch Nitromethan-Cyclisierung von Adenosin-dialdehyd und Hydrierung erhaltenen¹¹) Produkt. Präparativ ist der Weg **27** → **29** → **28** wenig befriedigend (Gesamtausb. 20%).

Präparativ geeigneter für die Darstellung von 6-Amino-purin-Nucleosiden aus **27** erwies sich die Chlorierung und anschließende Aminolyse²¹). So ließ sich **27** durch Einleiten von Chlor in eine methanolische Lösung bei -15° und anschließende Zugabe von äthanolischem Dimethylamin in 45proz. Ausbeute in das 6-Dimethylamino-purin **30** überführen. Das hieraus erhaltene Tetraacetat **31** erwies sich im Schmp., Drehwert und den NMR-Daten mit dem auf anderem Wege erhaltenen³) als identisch.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe; Herrn Dr. K. Stach und Herrn Dr. M. Thiel (Fa. Boehringer & Söhne, Mannheim) sind wir für die Überlassung größerer Mengen Inosin zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem elektrisch beheizten Bock-Monoscop bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Analyse wurde jeweils bei 60° und 0.1 Torr getrocknet. Zur Messung der $[\alpha]$ -Werte dienten ein Zeiss-Polarimeter LEP N 1, für die Aufnahme der Spektren Perkin-Elmer 125- bzw. Varian A-60-Geräte. Die NMR-Daten sind in ppm (τ -Skala) angegeben und in Klammern die Intensität, Multiplizität sowie die Kopplungskonstante vermerkt. Alle Hypoxanthin-Nucleoside zeigen die für die H²- und H⁸-Protonen des Purin-Ringes erwarteten zwei 1H-Singulets im Gebiet von τ 1.65–2.05.

1. Nitromethan-Cyclisierung von „Inosindialdehyd“ und Folgereaktionen

2-O-[(*R*)-Formyl-(hypoxanthinyl-(9))-methyl]-(*R*)-glyceraldehyd (**2**) („Inosindialdehyd“): Eine auf 0° gekühlte Lösung von 79.0 g Natriummetaperjodat (0.37 mMol) in 800 ccm Wasser wurde unter Rühren und Eiskühlung innerhalb weniger Min. mit 97.5 g (0.366 Mol) Inosin (**1**) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde weitere 30 Min. bei 0° und danach 8 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Zur Ausfällung des gebildeten NaJO₃ versetzte man mit 2.2 l Äthanol, filtrierte, dampfte das Filtrat i. Vak. (30–35° Badtemp.) auf etwa 200 ccm ein und entfernte durch Zugabe von 1.2 l Äthanol und Eiskühlung das restliche NaJO₃. Die Lösung wurde i. Vak. zur

²⁰) G. B. Elion, E. Burgi und G. H. Hitchings, J. Amer. chem. Soc. **74**, 411 (1952).

²¹) Vgl. J. A. Montgomery und H. J. Thomas, Advances Carbohydrate Chem. **17**, 328 (1962).

Trockne eingedampft und der Rückstand i. Hochvak. (30° Badtemp.) getrocknet. Es blieb eine farblose, dünn-schichtchromatographisch einheitliche^{22a)}, feste Masse: 92.0 g (96%); Schmp. 110–125°. Bis zur weiteren Umsetzung wurde bei –20° aufbewahrt.

9-[3-Nitro-3-desoxy-β-D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin (4): Eine Suspension von 92.0 g 2 in 500 ccm Methanol und 160 ccm Wasser wurde unter Rühren bei –10° nach Zugabe von 39 ccm Nitromethan (0.71 Mol) tropfenweise mit 388 ccm *n* Natriummethylat-Lösung versetzt. Man ließ 8 Stdn. unter Eiskühlung rühren und führte danach nochmals unter starker Kühlung und Rühren 25 ccm Nitromethan zu. Nach 1 Stde. wurde die farblose Lösung durch Einrühren von stark saurem Ionenaustauscher (Merck I) auf pH 6–7 eingestellt, filtriert und ausgiebig mit 50proz. Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden i. Vak. bei 35–40° zu einer Kristallsuspension eingengt und filtriert: 81.9 g (66%, bez. auf 1, 72%, bez. auf 2) eines Gemisches der *gluco*- und *galakto*-Isomeren (3+4)²³⁾. Zur Isolierung von 4 wurde in 600 ccm siedendem Methanol aufgeschlämmt, durch Zugabe von wenig Wasser in Lösung gebracht und mit Kohle behandelt. Nach 12stdg. Stehenlassen hatten sich lange farblose Nadeln abgeschieden, die abgesaugt wurden (Mutterlauge: „Filtrat A“). Nach zweimaliger Wiederholung dieser Operation war das Produkt dünn-schichtchromatographisch^{22b)} rein: 23.6 g 4 (27%, bez. auf das Isomerengemisch; 19%, bez. auf 1); Schmp. 195–197° (Zers.); $[\alpha]_D^{25}$: +28.5° ($c = 0.4$, in Wasser).

UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 244$ nm.

NMR (DMSO- d_6): τ 4.28 (1H-d mit $J = 8$ Hz, H¹); 6.80 (1.5 H-s, Kristall-Methanol).

$C_{11}H_{13}N_5O_7 \cdot \frac{1}{2} CH_3OH$ (343.3) Ber. C 40.23 H 4.40 N 20.40

Gef. C 40.16 H 4.38 N 20.32

Trennung des Isomerengemisches (3+4) über die 4.6-O-Benzyliden-Verbindungen: Die nach Isolierung des *galakto*-Isomeren verbleibende Mutterlauge („Filtrat A“, s. oben) wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft. 55.0 g (168 mMol) des kristallinen Rückstandes wurden mit 290 ccm frisch dest. Benzaldehyd und 53 g frisch geschmolzenem Zinkchlorid 2 Tage bei Raumtemp. gerührt. Die klare Reaktionslösung goß man in 2 l Wasser, rührte 1 Stde., dekantierte vom abgeschiedenen Sirup und digerierte mit Petroläther (3 l; 40–60°). Hierbei verfestigte sich das Produkt. Es wurde filtriert, zur Entfernung des Benzaldehyds in Äther suspendiert, nach 4stdg. Rühren abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol gewaschen: 47.6 g Isomerengemisch 7+8.

9-[3-Nitro-4.6-O-benzyliden-3-desoxy-β-D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (7): Das oben erhaltene Isomerengemisch 7+8 wurde in siedendem Methanol stark gerührt und der unlösliche Teil abfiltriert (Mutterlauge: „Filtrat B“). Diese Operation wurde noch dreimal wiederholt, das bleibende amorphe Produkt in 70 ccm Aceton unter Rückfluß (30 Min.) gelöst und über Nacht bei 0° aufbewahrt. Filtration der fein ausgebildeten, farblosen Nadeln ergab 29.2 g (61%, bez. auf das eingesetzte Isomerengemisch 7+8; 20%, bez. auf 1) in dünn-schichtchromatographisch^{22b)} reiner Form. Schmp. 276–279°; $[\alpha]_D^{25}$: –28.2° ($c = 0.4$, in Dimethylformamid).

²²⁾ Dünn-schichtchromatographie erfolgte auf Kieselgel PF₂₅₄ der Fa. E. Merck AG, Darmstadt; Schichtdicke 0.2 mm; Nachweis durch UV-Licht, im Falle der Verbindungen mit freien Amino-Gruppen auch durch Besprühen mit Ninhydrin. Laufmittel: ^{22a)} Chloroform/Methanol/Eisessig/Wasser (20 : 6 : 1 : 1); ^{22b)} Essigester/Äthanol/Wasser (15 : 2 : 1); ^{22c)} Essigester/Äthanol/Wasser (5 : 2 : 1); ^{22d)} Benzol/Äthanol (1 : 1); ^{22e)} Essigester/Äthanol/Wasser (5 : 3 : 2).

²³⁾ Papierchromatographisch²⁴⁾ waren nur zwei Substanzen mit R_F 0.26 (4) und 0.32 (3) nachweisbar; entsprechende Ergebnisse lieferte eine Dreifachentwicklung im Dünn-schichtchromatogramm^{22b)}.

²⁴⁾ Chromatographie absteigend auf Papier Schleicher & Schüll 2043b; Laufmittel Butanol/Eisessig/Wasser (4 : 1 : 5); Laufzeit 17 Stdn.; Nachweis durch UV.

UV (Methanol): λ_{\max} 243 nm.

NMR (DMSO- d_6): τ 2.69 (5 H-s, C₆H₅); 4.19 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 9$ Hz, H^{1'}).

C₁₈H₁₇N₅O₇ (415.4) Ber. C 52.05 H 4.13 N 16.86 Gef. C 51.87 H 4.16 N 16.82

9-[3-Nitro-4,6-O-benzyliden-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin (8): „Filtrat B“ (s. oben) wurde 2 Tage bei 0° aufbewahrt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete, der nach zweimaliger Umkristallisation aus absol. Methanol dünn-schichtchromatographisch ^{22b)} rein war. 1.9 g (4%, bez. auf eingesetztes Isomerengemisch 7+8). Schmp. 193–195°; $[\alpha]_D^{25}$: –10.5° ($c = 0.4$, in Dimethylformamid).

UV (Methanol): λ_{\max} 243 nm.

NMR (DMSO- d_6): τ 2.56 (5 H-s, C₆H₅); 4.20 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 9$ Hz, H^{1'}).

C₁₈H₁₇N₅O₇·1/2 CH₃OH (431.4) Ber. C 51.51 H 4.44 N 16.23
Gef. C 51.28 H 4.36 N 16.20

9-[3-Nitro-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (3) aus 7: 28.2 g 7 (67.8 mMol) wurden in einem Gemisch von 1 l Eisessig und 500 ccm Wasser 1.5 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Erkalten der Lösung schüttelte man zu mehreren Malen mit insgesamt 1.5 l Petroläther (40–60°) aus und dampfte die wäßr. Phase i. Vak. (30° Badtemp.) ein. Zur Entfernung der Essigsäure wurde der sirupöse Rückstand mehrmals mit 50proz. Äthanol nachgedampft und schließlich zu einer dickflüssigen Kristallsuspension eingengt. Nach Kühlen, Filtrieren und Trocknen des Niederschlages über P₂O₅ erhielt man 3 in chromatographisch ^{22b)} reiner Form: 17.8 g (80%), Schmp. 200–203°; $[\alpha]_D^{25}$: –3.5° ($c = 0.4$, in Wasser) (Lit. 4): 202–205°, $[\alpha]_D^{25}$: –4°).

9-[3-Amino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin-hydroacetat-monohydrat (5·HOAc·H₂O): In einer vorhydrierten Suspension von 8 g 10proz. Palladium/Kohle in 215 ccm Wasser, 70 ccm Methanol und 1.8 ccm Eisessig wurden 10.0 g (29 mMol) 4 bis zur Aufnahme der ber. Menge H₂ (2 l in 4 Stdn.) hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, sorgfältig mit Methanol/Wasser (1 : 1) gewaschen und die vereinigten Filtrate wurden i. Vak. (Badtemp. 40°) zur Trockne eingedampft. Durch mehrmaliges Digerieren des Rückstandes mit Methanol und anschließendes Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man ein Produkt, das nach Auflösen in wenig Wasser mit Methanol gefällt wurde. In der Mutterlauge wurde die Ausfällung mit Essigester vervollständigt: 9.50 g (86%); R_{Gm}^{25} : 0.79; Zers.-P. 251–253°; $[\alpha]_D^{25}$: +34° ($c = 0.4$, in Wasser).

UV (Wasser): λ_{\max} 248 nm.

C₁₁H₁₅N₅O₅·CH₃CO₂H·H₂O (375.3) Ber. C 41.60 H 5.64 N 18.66
Gef. C 41.91 H 5.67 N 18.58

9-[3-Acetamino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin (6): Zu einer Suspension von 9.50 g 5-Hydroacetat-monohydrat (25.3 mMol) in 150 ccm absol. Methanol wurden unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise 5.8 ccm Acetanhydrid gegeben. Nach Entfernen des Eisbades entstand im Verlaufe von 30 Min. eine nahezu klare Lösung, aus der sich bei weiterem Rühren allmählich farblose Nadeln abschieden. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. kühlte man das Gemisch auf 0° ab, filtrierte und kristallisierte aus Methanol/Wasser (7 : 1.5) um: 8.2 g (91%) dünn-schichtchromatographisch reine ^{22c)}, farblose Nadeln vom Schmp. 225–227°; $[\alpha]_D^{25}$: +6.9° ($c = 0.4$, in Wasser).

²⁵⁾ Papierchromatographie absteigend auf Papier Schleicher & Schüll 2043 b. Laufmittel Pyridin/Essigester/Eisessig/Wasser (5 : 5 : 1 : 3) mit Pyridin/Essigester/Wasser (11 : 40 : 6) als Bodenflüssigkeit nach F. G. Fischer und H. Dörfel, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 304, 224 (1955). Wanderungsgeschwindigkeit bezogen auf Glucosamin-hydrochlorid. Entwicklung mit Ninhydrin.

UV (Methanol): λ_{\max} 244 nm.

NMR (D₂O): τ 4.35 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 7.0$ Hz, H^{1'}); 7.92 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc).

C₁₃H₁₇N₅O₆ (357.3) Ber. C 43.70 H 5.36 N 19.60 Gef. C 43.72 H 5.36 N 19.40

9-[3-Acetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin (9): 317 mg (0.88 mMol) 5-Hydroacetat-monohydrat wurden in 25 ccm Pyridin/Acetanhydrid (1 : 1) über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Die filtrierte, gelbliche Lösung dampfte man i. Hochvak. (35° Badtemp.) ein, nahm den verbleibenden sirupösen Rückstand mehrmals mit Äthanol auf und erhielt nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. einen halbkrist. gelblichen Rückstand. Zur Entfernung der gelben Verunreinigung wurde das Produkt 2 Stdn. in Äthanol/Benzol (1 : 1) gerührt und die Lösung i. Vak. etwa bis zur Hälfte konzentriert, wobei aus der an Benzol angereicherten Lösung Kristallisation einsetzte. Nach 24 Stdn. bei 0° wurde filtriert: 199 mg (49%) vom Schmp. 170–174°; $[\alpha]_D^{25}$: -1.8° ($c = 0.4$, in Wasser).

UV (Methanol): λ_{\max} 243 nm.

NMR (DMSO-d₆): τ 1.94–2.12 (3 H-m, H², H⁸ und NH); 4.13 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 9$ Hz, H^{1'}); 7.83 (3 H-s, ax. 4'-OAc); 8.06 (3 H-s, 6'-OAc); 8.25 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc); 8.31 (3 H-s, äquat. 2'-OAc).

C₁₉H₂₃N₅O₉ (465.4) Ber. C 49.03 H 4.98 N 15.05 Gef. C 48.90 H 5.23 N 14.86

9-[3-Amino-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin-hydroacetat-methanolat: 18.0 g 3 (54.9 mMol) wurden in 750 ccm Methanol und 750 ccm Wasser über 10 g vorhydrierter 10proz. Palladium/Kohle unter Zusatz von 3.9 ccm Eisessig bis zur Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff hydriert (3.7 l in 9 Stdn.). Der filtrierte Katalysator wurde sorgfältig mit 50proz. Methanol gewaschen. Nach Einengen der vereinigten Filtrate i. Vak. (Badtemp. 40°) auf etwa 100 ccm erhielt man durch mehrmalige Aufnahme in Methanol oder Essigester und anschließendes Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. ein chromatographisch^{22 e)} reines, farbloses Produkt, das nach Auflösen in wenig Wasser mit Methanol ausgefällt wurde: 18.1 g (85%); Zers.-P. ab 280°; $[\alpha]_D^{25}$: $+16.4^\circ$ ($c = 0.4$, in Dimethylformamid); $+8.4^\circ$ ($c = 0.4$, in Wasser).

UV (Wasser): λ_{\max} 248 nm.

C₁₁H₁₅N₅O₅ · CH₃CO₂H · CH₃OH (389.4) Ber. C 43.18 H 5.95 N 17.98

Gef. C 43.19 H 5.90 N 17.66

9-[3-Acetamino-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (14): Zu einer Suspension von 18.30 g (47 mMol) 9-[3-Amino-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin-hydroacetat-methanolat und 260 ccm absol. Methanol wurden unter Eiskühlung und starkem Rühren tropfenweise 11.2 ccm Acetanhydrid gegeben. Nach Entfernung des Eisbades entstand im Verlaufe einer Stde. bei Raumtemp. eine nahezu klare Lösung, aus der allmählich farblose Nadeln kristallisierten. Nach 24stdg. Rühren (Raumtemp.) kühlte man das Reaktionsgemisch 1 Stde. auf 0°, saugte ab und kristallisierte aus Methanol/Wasser (7 : 1.5) um: 13.05 g (80%) vom Schmp. 220 bis 222°²⁶⁾; $[\alpha]_D^{25}$: $+5.6^\circ$ ($c = 0.4$, in Dimethylformamid).

UV (Methanol): λ_{\max} 244 nm.

NMR (CDCl₃): τ 4.24 (1 H-d mit $J = 9$ Hz, H^{1'}); 7.88 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc).

C₁₃H₁₇N₅O₆ · 1/2 H₂O (348.3) Ber. C 44.83 H 5.21 N 20.11

Gef. C 45.06 H 5.28 N 20.16

²⁶⁾ In 1. c. 4) wurde für 14 der Schmp. 298–301° (Zers.) angegeben. Diese Angabe ist zu korrigieren.

2. Umwandlungen am Zuckerteil

9-[3-Acetamino-4.6-O-benzyliden-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (**15**): Ein Gemisch von 13.0 g **14** (37.3 mMol), 67 ccm Benzaldehyd und 12.4 g frisch geschmolzenem Zinkchlorid wurde 30 Stdn. bei Raumtemp. kräftig gerührt. Zur klaren Reaktionslösung goß man 1 l Äther, wobei ein flockiger Niederschlag ausfiel. Es wurde 24 Stdn. lebhaft gerührt, rasch filtriert und der Niederschlag bei -5° mit 250 ccm eisgekühlter 0.1 M EDTA-Lösung behandelt, um das Zinkchlorid als wasserlöslichen Komplex zu isolieren. Es wurde vom Ungelösten filtriert und zur Entfernung des Benzaldehyds mit kaltem Methanol gewaschen. Durch Umkristallisation aus Äthanol/Wasser (2 : 1) erhielt man ein chromatographisch ^{22a)} reines Produkt: 11.5 g (72%) farblose Nadeln vom Schmp. 288–290°; $[\alpha]_D^{25}$: -40° ($c = 0.4$, in Dimethylformamid).

UV (Methanol): λ_{\max} 244 nm.

NMR (DMSO- d_6): τ 2.60 (5 H-s, C₆H₅); 4.32 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 9$ Hz, H^{1'}); 8.12 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc).

C₂₀H₂₁N₅O₆ (427.4) Ber. C 56.20 H 4.95 N 16.39 Gef. C 55.93 H 5.19 N 16.23

9-[3-Acetamino-2-O-methansulfonyl-4.6-O-benzyliden-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (**16**): Einer Suspension von 10.0 g **15** (23.4 mMol) in 200 ccm Pyridin, der man 2 Tropfen Wasser zufügte, wurde bei -5° und lebhaftem Rühren 3.5 ccm Methansulfochlorid zugesetzt. Die nach 1 Stde. gebildete gallertartige Mischung versetzte man nochmals unter Eiskühlung mit 6.5 ccm Methansulfochlorid und ließ 28 Stdn. bei Raumtemp. rühren. Es wurden geringe Mengen einer Verunreinigung entfernt und die dunkelbraune Lösung i. Hochvak. bei Raumtemp. zur Trockne eingedampft. Durch Zugabe von 150 ccm Eiswasser bildete sich nach Anreiben ein rotbrauner Niederschlag, der abgesaugt und sorgfältig mit Wasser gewaschen wurde. Man löste in 250 ccm Wasser/Äthanol (3 : 2), reinigte zweimal mit Kohle und Silicagel, filtrierte und dampfte i. Vak. zu einer dickflüssigen Suspension ein. Der Rückstand wurde abgesaugt und mit kaltem Wasser/Äthanol (1 : 1) gewaschen. Aus Äthanol/Wasser (1 : 1) 5.0 g (42%) chromatographisch ^{22b)} einheitliches **16** als farblose Nadeln vom Schmp. 224–226°; $[\alpha]_D^{25}$: -62.0° ($c = 0.4$, in Dimethylformamid).

UV (Methanol): λ_{\max} 243 nm.

IR (KBr): SO₂CH₃ 1180 und 1345/cm.

NMR (DMSO- d_6): τ 2.60 (5 H-s, C₆H₅); 3.90 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 9$ Hz, H^{1'}); 7.23 (3 H-s, äquat. SO₂CH₃ an C-2'); 8.15 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc).

C₂₁H₂₃N₅O₈S (505.4) Ber. C 49.90 H 4.59 N 13.86 Gef. C 50.02 H 4.65 N 13.93

9-[3-Acetamino-4.6-O-benzyliden-3-desoxy- β -D-mannopyranosyl]-hypoxanthin (**17**): 4.5 g (8.9 mMol) **16** und 4.5 g wasserfreies Natriumacetat wurden in 100 ccm 2-Methoxy-äthanol, das 10 ccm Wasser enthielt, 2 Tage unter Rückfluß erhitzt (Badtemp. 130°) und danach die entstandene braune Lösung i. Hochvak. zur Trockne eingedampft. Zur vollständigen Entfernung des Methoxyäthanol dampfte man zweimal mit wenig Äthanol nach, versetzte mit Aceton und saugte ab. Der Rückstand wurde in 150 ccm Wasser/Aceton (4 : 1) unter Rühren aufgeschlämmt, der bleibende flockige Niederschlag filtriert und mit dem im Filtrat nach längerer Kühlung ausgefallenen Produkt vereinigt. Zur Reinigung löste man in Äthanol/Wasser (3 : 1), rührte die Lösung in der Wärme mit Kohle und Silicagel und nach Filtration zur Entfernung geringer Mengen an Natriummesylat und Natriumacetat mit wenig Mischbett-Ionenaustauscher (Merck V). Die filtrierte Lösung wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Wasser (1 : 1) umkristallisiert: 1.8 g (44%) farblose Nadeln

vom Schmp. 319–320° (Zers.). Dünnschichtchromatographisch^{22a)} war die Substanz einheitlich. $[\alpha]_D^{25}$: -28.5° ($c = 0.4$, in Dimethylformamid).

UV (Methanol): λ_{\max} 244 nm.

NMR (DMSO- d_6): τ 2.45–2.80 (5 H-m, C_6H_5); 4.23 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 3$ Hz, $H^{1'}$).

$C_{20}H_{21}N_5O_6 \cdot CH_3OH$ (459.5) Ber. C 54.89 H 5.48 N 15.24
Gef. C 54.68 H 5.47 N 15.19

9-[3-Acetamino-3-desoxy- β -D-mannopyranosyl]-hypoxanthin (18): 1.70 g (3.7 mMol) 17 wurden in einem Gemisch von 70 ccm *Eisessig* und 35 ccm *Wasser* 1 Stde. auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten schüttelte man dreimal mit insgesamt 300 ccm Petroläther aus und dampfte die wäßr. Phase i. Vak. (30° Badtemp.) zur Trockne ein. Mehrmaliges Nachdampfen mit verd. Äthanol ergab einen nahezu farblosen, kristallinen Rückstand, der aus Methanol/Wasser (7:1.5) umkristallisiert wurde: 1.2 g (93%) dünn-schichtchromatographisch^{22c)} reine Nadeln vom Schmp. 275–278°; $[\alpha]_D^{25}$: -2.0° ($c = 0.4$, in Dimethylformamid).

UV (Methanol): λ_{\max} 243 nm.

NMR (DMSO- d_6): τ 4.15 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 3$ Hz, $H^{1'}$); 8.12 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc),

$C_{13}H_{17}N_5O_6 \cdot 1/2 H_2O$ (348.3) Ber. C 44.83 H 5.21 N 20.11
Gef. C 45.19 H 5.65 N 20.19

9-[3-Acetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- β -D-mannopyranosyl]-hypoxanthin (19): 0.60 g 18 (1.7 mMol) wurden unter Eiskühlung in 10 ccm wasserfreiem *Pyridin* suspendiert und mit einer Lösung von 5.5 ccm *Acetanhydrid* in 1.5 ccm *Pyridin* versetzt. Nach 4 stdg. Rühren bei Raumtemp. entstand eine klare Lösung, die i. Hochvak. bei 30° Badtemp. zu einem Sirup eingeeengt wurde. Dieser wurde mehrmals mit Benzol aufgenommen und wieder abgedampft, wobei eine kristalline Masse entstand. Zur Reinigung wurde in verd. Äthanol gelöst, 30 Min. mit Kohle und Silicagel auf dem Dampfbad erhitzt, filtriert und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Man erhielt 0.70 g (88%) eines chromatographisch^{22c)} reinen Produktes vom Schmp. 163 bis 167°. $[\alpha]_D^{25}$: -35.0° ($c = 0.4$, in Wasser).

UV (Methanol): λ_{\max} 243 nm.

NMR (DMSO- d_6): τ 3.52 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 3$ Hz, $H^{1'}$); 7.95 (9 H-s, axiales 2'-OAc; äquat. 4'- und 6'-OAc); 8.20 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc).

$C_{19}H_{23}N_5O_9 \cdot 1/2 H_2O$ (474.4) Ber. C 48.10 H 5.09 N 14.76
Gef. C 48.30 H 5.18 N 14.51

9-[3-Acetamino-4.6-O-benzyliden-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin-monohydrat (20·H₂O): Ein Gemisch von 8.0 g 6 (22.4 mMol), 40 ccm frisch dest. *Benzaldehyd* und 7.5 g frisch geschmolzenem *Zinkchlorid* wurde 24 Stdn. bei Raumtemp. kräftig gerührt. Zur klaren Reaktionslösung gab man danach 700 ccm Äther, wobei ein farbloser, flockiger Niederschlag ausfiel. Es wurde noch 30 Min. lebhaft gerührt, sehr rasch filtriert und sofort mit 250 ccm 0.1 *m*, eisgekühlter EDTA-Lösung behandelt, um das mitausgefallene Zinkchlorid als wasserlöslichen Komplex zu entfernen. Nach 30 Min. wurde der verbleibende Niederschlag abgesaugt, in 150 ccm Wasser gelöst und eine kleine Menge Mischbett-Ionenaustauscher (Merck V) eingerührt. Es wurde filtriert, i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand zweimal aus Äthanol/Wasser (2:1) umkristallisiert: 7.0 g (70%) farblose Nadeln vom Schmp. 218–222°; $[\alpha]_D^{25}$: $+10.5^\circ$ ($c = 0.4$, in Dimethylformamid).

UV (Methanol): λ_{\max} 244 nm.

NMR (DMSO- d_6): τ 2.43–2.82 (5 H-m, C_6H_5); 4.47 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 8$ Hz, $H^{1'}$); 8.14 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc).

$C_{20}H_{21}N_5O_6 \cdot H_2O$ (445.4) Ber. C 53.93 H 5.20 N 15.72 Gef. C 53.93 H 5.45 N 15.75

9-[3-Acetamino-2-O-methansulfonyl-4,6-O-benzyliden-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin (**21**): Einer Suspension von 7.90 g **20** (17.7 mMol) in 140 ccm wasserfreiem Pyridin wurden bei -5° und lebhaftem Rühren 2 ccm Methansulfochlorid tropfenweise zugesetzt. Nach einer Stde. entfernte man das Eisbad und ließ 24 Stdn. bei Raumtemp. rühren. Das überschüss. Methansulfochlorid wurde nach Filtration einer geringen Verunreinigung durch Zugabe von 40 ccm Eiswasser und 3 stdg. Stehenlassen zersetzt und die resultierende braune Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 20 ccm Wasser digeriert, das nicht in Lösung gehende Produkt abgesaugt und durch 30 Min. Erhitzen in äthanolischer Lösung mit Kohle und Silicagel entfärbt. Nach Filtrieren und Eindampfen des Filtrats i. Vak. erhielt man einen gelblichen Rückstand, der nach Zugabe von Wasser abgesaugt und ausgiebig mit Wasser und kaltem Methanol gewaschen wurde. Umkristallisation aus absol. Methanol ergab 4.10 g (46%) **21** als farblose Nadeln vom Schmp. 241–245°; $[\alpha]_D^{25}$: -18.0° ($c = 0.4$, in Dimethylformamid).

UV (Methanol): λ_{max} 245 nm.

IR (KBr): SO_2CH_3 1160–1180 und 1345/cm.

NMR (DMSO- d_6): τ 2.20–2.70 (5 H-m, C_6H_5); 3.94 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 9$ Hz, $H^{1'}$); 7.13 (3 H-s, äquat. 2'- SO_2CH_3); 8.13 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc).

$C_{21}H_{23}N_5O_8S$ (505.4) Ber. C 49.90 H 4.59 N 13.86 Gef. C 50.01 H 4.70 N 13.80

9-[3-Acetamino-4,6-O-benzyliden-3-desoxy- β -D-talopyranosyl]-hypoxanthin (**22**): 3.45 g **21** (6.82 mMol) und 5.0 g wasserfreies Natriumacetat wurden in 280 ccm 2-Methoxy-Äthanol, das 25 ccm Wasser enthielt, 3 Tage unter Rückfluß erhitzt und nach Filtration einer Trübung i. Hochvak. zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde fünfmal mit je 70 ccm Aceton extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden zur Trockne eingengt. Man löste den gelben Rückstand in 150 ccm Äthanol, behandelte in der Wärme mit Kohle und Silicagel und nach Filtration schließlich mit wenig Mischbett-Ionenaustauscher (Merck V), um geringe Mengen an Natriummesylat und Natriumacetat zu entfernen. Der Ionenaustauscher wurde sorgfältig mit Äthanol gewaschen, und die vereinigten Filtrate wurden i. Vak. zur Trockne eingengt. Den Rückstand schlämmte man in Aceton auf und fügte unter Schütteln wenig Äthanol zu, so daß die gelbe Verunreinigung in Lösung ging, der Niederschlag jedoch in farbloser Form zurückblieb. Umkristallisation aus Äthanol/Wasser lieferte 1.90 g (66%) einer dünn-schichtchromatographisch^{22a, b)} einheitlichen Substanz vom Schmp. 218–221°; $[\alpha]_D^{25}$: $+5.5^\circ$ ($c = 0.4$, in Dimethylformamid).

UV (Methanol): λ_{max} 244 nm.

$C_{20}H_{21}N_5O_6 \cdot 1/2 H_2O$ (436.4) Ber. C 55.04 H 5.08 N 16.05 Gef. C 54.92 H 5.31 N 16.12

9-[3-Acetamino-3-desoxy- β -D-talopyranosyl]-hypoxanthin (**23**): 1.8 g **22** (4.12 mMol) wurden in einem Gemisch von 70 ccm Eisessig und 35 ccm Wasser 1 Stde. auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten schüttelte man dreimal mit insgesamt 300 ccm Petroläther aus und dampfte die wäßr. Phase i. Vak. (30° Badtemp.) zur Trockne ein. Der bräunliche Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst und Äthanol zugefügt, wobei die Substanz in farbloser Form ausfiel: 1.30 g (93%). Umkristallisation aus Methanol/Wasser (7 : 1.5) lieferte ein chromatographisch^{22c)} einheitliches Produkt in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 289–290°; $[\alpha]_D^{25}$: -3.3° ($c = 0.4$, in Wasser).

UV (Wasser): λ_{\max} 249 nm.

NMR (D₂O): τ 3.98 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 3$ Hz, H^{1'}); 7.86 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc).

C₁₃H₁₇N₅O₆ (339.3) Ber. C 46.01 H 5.05 N 20.64 Gef. C 45.90 H 4.94 N 20.49

9-[3-Acetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- β -D-talopyranosyl]-hypoxanthin (24): 0.70 g 23 (2.06 mMol) wurden unter Eiskühlung in 12 ccm wasserfreiem Pyridin suspendiert und mit einem Gemisch von 6 ccm Acetanhydrid und 2 ccm Pyridin versetzt. Nach 4 stdg. Rühren bei Raumtemp. war eine klare Lösung entstanden, die i. Hochvak. (30° Badtemp.) zur Trockne eingedampft wurde. Zur Entfernung des restlichen Pyridins wurde mehrmals mit 50proz. Äthanol nachgedampft. Der farblose Rückstand gab aus Äthanol/Wasser (2 : 1) 0.80 g (82%) einer chromatographisch²⁵⁾ einheitlichen Verbindung vom Schmp. 287–289° (Zers.) nach Sintern bei 260°; $[\alpha]_D^{25}$: +36.4° ($c = 0.4$, in Dimethylformamid).

UV (Methanol): λ_{\max} 243 nm.

NMR (DMSO-d₆): τ 3.62 (1 H-d mit $J_{1',2'} = 3$ Hz, H^{1'}); 7.82 (3 H-s, ax. 4'-OAc); 7.99 (6 H-s, ax. 2'-OAc und 6'-OAc); 8.16 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc).

C₁₉H₂₃N₅O₉ · 1/2 H₂O (474.4) Ber. C 48.10 H 5.09 N 14.76 Gef. C 48.14 H 5.09 N 14.83

3. Umwandlungen an der Nucleobase

6-Mercapto-9-[3-thioacetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-purin (27): Eine Lösung von 2.20 g (4.7 mMol) 9-[3-Acetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin⁴⁾ (25) in 6.5 ccm absol. Pyridin wurde mit 2.22 g (5.0 mMol) Tetraphosphordecaulfid 7 Std. unter Rückfluß erhitzt (130° Badtemp.). Man ließ über Nacht bei -20° stehen, dekantierte die überstehende, orangefarbene Lösung vom ausgeschiedenen dunkelbraunen Öl, extrahierte letzteres nochmals mit 5 ccm absol. Pyridin und dampfte die vereinigten Pyridin-Lösungen bei 0.5 Torr zur Trockne ein. Der gelbbraune, glasige Rückstand wurde in wenig Chloroform aufgenommen, auf eine Kieselgel-Säule²⁷⁾ (2.5 × 15 cm) aufgebracht und mit 250 ccm Äthanol eluiert. Das dunkelbraune Eluat wurde i. Vak. auf ca. 30 ccm eingengt, auf 0° gekühlt, das hierbei ausgeschiedene Produkt abgesaugt und mit wenig Äthanol gewaschen: 1.84 g Rohprodukt²⁸⁾ (Zers.-P. 243–245°). Zweimalige Umkristallisation aus 95proz. Methanol ergab 1.57 g (67%) seidig glänzende Nadeln vom Zers.-P. 248–250°; $[\alpha]_D^{24}$: -136° ($c = 1$, in Methanol).

UV (Methanol): λ_{\max} 269 und 323 nm.

NMR (DMSO-d₆): τ 7.70 (3 H-s, 3'-NCSCH₃); 8.03 (6 H-s, 4'- und 6'-OAc); 8.30 (3 H-s, 2'-OAc).

C₁₉H₂₃N₅O₇S₂ · H₂O (515.6) Ber. C 44.26 H 4.89 S 12.43 Gef. C 44.21 H 4.88 S 12.22

9-[3-Thioacetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (26): Ein Gemisch von 2.50 g (5.4 mMol) 25, 2.4 g Diphosphordecaulfid und 75 ccm absol. Pyridin wurde 2 Std. unter Rückfluß erhitzt (130° Badtemp.). Die Aufarbeitung erfolgte wie vorstehend. Das Äthanol-Eluat der Kieselgel-Säule²⁷⁾ wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Äthanol auf eine Kieselgel-Säule (40 × 2 cm) gegeben und mit 500 ccm Benzol/Äthanol (4 : 1) eluiert. Die ersten 6 Fraktionen zu 50 ccm, die ausschließlich das Dithioproduct 27 (R_F 0.8^{22d)}) enthielten, wurden vereinigt, i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 1.50 g (56%) als Nadeln vom Schmp. 248–250°. Misch-Schmp. mit dem oben erhaltenen 27 ohne Depression. Die letzten 3 Fraktionen des

²⁷⁾ Kieselgel 0.05–0.20 mm der Fa. E. Merck AG, Darmstadt.

²⁸⁾ Bereits das Rohprodukt war dünnschichtchromatographisch^{22d)} einheitlich ($R_F = 0.8$).

Eluats enthielten ausschließlich eine Substanz vom R_F -Wert 0.5^{22d)} (**26**). Sie wurden vereinigt, i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert: 0.51 g (19%); Zers.-P. 187–188°; $[\alpha]_D^{25}$: –77.6° ($c = 1.0$, in Wasser).

UV (Methanol): λ_{\max} 252 und 266 nm.

NMR (DMSO- d_6): τ 7.69 (3 H-s, 3'-NCSC H_3); 8.02 (6 H-s, 4'- und 6'-OAc); 8.30 (3 H-s, 2'-OAc).

$C_{19}H_{25}N_5O_8S$ (481.5) Ber. C 47.39 H 4.81 N 14.49 S 6.65

Gef. C 47.32 H 4.81 N 14.30 S 6.62

6-Methylmercapto-9-[3-acetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-purin (**29**): Zu 1.27 g (2.56 mMol) **27** und 0.35 g Kaliumcarbonat in 10 ccm Dimethylsulfoxid wurden im Verlauf von 15 Min. unter Kühlung 1.5 ccm (2.5 mMol) Methyljodid getropft. Dann hielt man 45 Min. bei 50°. Nach Zugabe von 10 ccm Wasser wurde die rote Lösung durch vorsichtige Zugabe von n HCl auf pH 6 gebracht. Hierbei schied sich ein gelbes Öl ab, das nach Dekantieren der überstehenden Lösung durch Digerieren mit Wasser/Äthanol kristallisierte. Umkristallisation aus Äthanol ergab 380 mg (31%) farblose Nadeln vom Schmp. 220–221°; $[\alpha]_D^{25}$: –39.7° ($c = 0.8$, in $CHCl_3$).

UV (Methanol): λ_{\max} 283 nm.

NMR (DMSO- d_6): τ 7.34 (3 H-s, 6-SCH $_3$); 7.99 (3 H-s, 6'-OAc); 8.03 (3 H-s, 4'-OAc); 8.24 (3 H-s, 3'-NHAc); 8.30 (3 H-s, 2'-OAc).

$C_{20}H_{25}N_5O_8S$ (495.5) Ber. C 48.48 H 5.08 N 14.13 S 6.47

Gef. C 48.51 H 4.95 N 14.05 S 6.28

9-[3-Acetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-adenin (**28**): 300 mg (6.05 mMol) 6-Methylmercapto-Nucleosid **29** in 10 ccm bei 0° mit Ammoniak gesättigtem Methanol wurden in einem Bombenrohr 9 Stdn. auf 150° erhitzt. Danach wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 5 ccm Acetanhydrid/Pyridin (1 : 1) über Nacht stehen gelassen. Nach Abziehen der Lösungsmittel bei 1 Torr und mehrmaligem Nachdampfen mit Dioxan und Essigester wurde der Rückstand aus Essigester umkristallisiert: 180 mg (64%) vom Schmp. 184–185°, $[\alpha]_D^{25}$: –36° ($c = 0.1$, in Chloroform), λ_{\max} 258 nm (Methanol) und Acetyl-Resonanzen (DMSO- d_6) bei τ 8.00, 8.03, 8.23 und 8.30 (Lit.¹¹⁾: 183–185°, –36°, 258 nm und τ 8.00, 8.08, 8.21 und 8.30).

6-Dimethylamino-9-[3-acetamino-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-purin (**30**): Eine Suspension von 1.00 g (2.0 mMol) **27** in 30 ccm absol. Methanol wurde unter Rühren auf –15° gekühlt und solange Chlor eingeleitet, bis eine klare Lösung²⁹⁾ entstand (15 Min.). Das überschüss. Chlor wurde durch Einleiten von Stickstoff entfernt (1 Stde.) und 10 ccm einer 25proz. äthanolischen Dimethylamin-Lösung langsam zugetropft. Man ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen, rührte 20 ccm stark basischen Ionenaustauscher (Merck II) ein und saugte unter mehrmaligem Nachwaschen mit warmem Methanol ab. Die vereinigten Filtrate wurden i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Sirup ergab bei Behandeln mit Essigester eine feste Masse, die mit 5 ccm absol. Methanol verrührt und abgesaugt wurde: 330 mg (45%) eines farblosen, amorphen Produktes vom Schmp. 241–243°; $[\alpha]_D^{25}$: –47° ($c = 0.3$, in Methanol); –65° ($c = 1.0$, in Wasser). R_F 0.56^{22c)} bzw. 0.17^{22d)}.

UV (Methanol): λ_{\max} 274 nm.

NMR (DMSO- d_6): τ 6.54 (6 H-s, N(CH $_3$) $_2$); 8.11 (3 H-s, 3'-NHAc).

$C_{15}H_{22}N_6O_5$ (366.4) Ber. C 49.15 H 6.05 N 22.94 Gef. C 48.98 H 6.17 N 23.03

²⁹⁾ Das UV-Spektrum dieser Lösung zeigte Maxima bei 247 und 261 nm, einem vollständigen Umsatz des Ausgangsproduktes (λ_{\max} 269 und 323 nm) entsprechend.

6-Dimethylamino-9-[3-acetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-purin (**31**): 250 mg (0.68 mMol) *N*-Acetat **30** wurden mit 8 ccm Acetanhydrid/Pyridin (1 : 1) 6 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Das Gemisch wurde bei 1 Torr (40° Badtemp.) zur Trockne eingedampft. Nachdampfen mit Äthanol lieferte einen festen Rückstand, der bei Aufnahme in wenig heißem Äthanol langsam kristallisierte. Eine weitere Umkristallisation aus Äthanol lieferte 280 mg (84%) vom Schmp. 235–237°; $[\alpha]_D^{20}$: -43° ($c = 0.5$, in Methanol) (Lit.³⁾: 235–237°; -43°). IR- (KBr) und NMR-Spektrum (DMSO- d_6) stimmten mit denen des in l. c.³⁾ beschriebenen Produktes überein.

[409/68]