

Hubert Köster<sup>1)</sup> und Gerhard Schramm†

## Zum Mechanismus der Nucleosidsynthese mit Polyphosphorsäure-phenylester

Aus dem Max-Planck-Institut für Virusforschung in Tübingen

(Eingegangen am 9. Juni 1969)

Die Umsetzung von 2.3.4-Tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribopyranose (**1**) mit Adenin (**2**) in Gegenwart von Polyphosphorsäure-phenylester verläuft sterisch einheitlich zum 9- $\beta$ -D-Ribopyranosyladenin (**6b**). Aus 3.4-Di-*O*-benzoyl-2-desoxy-D-ribopyranose (**7**) entsteht neben dem bekannten  $\beta$ - auch das entsprechende  $\alpha$ -Anomere. Aus **1** wird mit Polyphosphorsäure-phenylester alleine 2.3.4-Tri-*O*-benzoyl-1-desoxy-D-*erythro*-pent-1-enopyranose (**5**) erhalten.

Die Synthese der anomeren 9-D-Ribofuranosyl-adenine ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Adenosin) und 9-[2-Desoxy-D-ribofuranosyl]-adenine ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Desoxyadenosin) mit Hilfe von Polyphosphorsäure-phenylester (PPE) ohne Verwendung von Schutzgruppen wurde von Schramm, Lünzmann und Bechmann<sup>2)</sup> beschrieben. Um Einblick in den Reaktionsmechanismus zu erhalten, war es notwendig, acylierte Zuckerderivate einzusetzen. Wir verwendeten die von Fletcher und Ness<sup>3)</sup> beschriebene 2.3.4-Tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribopyranose (**1**) und die von Zinner und Wittenburg<sup>4)</sup> dargestellte 3.4-Di-*O*-benzoyl-2-desoxy-D-ribopyranose (**7**). Die Pyranose-Derivate wurden ausgewählt, um gleichzeitig Nebenprodukte der Nucleosidsynthese mit Ribose und 2-Desoxy-ribose<sup>2)</sup> aufzuklären.

Ribopyranose **1** wurde mit Adenin (**2**) in Gegenwart von PPE umgesetzt. Die Reaktionsbedingungen glichen denen bei Verwendung von Ribose<sup>2)</sup>, jedoch verlängerten wir die Reaktionszeit bei 100° von drei Minuten auf zwei Stdn. Es resultierte ein gelber Sirup, der nach Zemplén entacyliert und nach der Methode von Dekker<sup>5)</sup> chromatographiert wurde (Abbild. 1).

Als Hauptprodukt entstand zu 30% (bezogen auf **1**) 9- $\beta$ -D-Ribopyranosyladenin (**6b**). Drehung und Schmelzpunkt stimmen mit den Literaturwerten<sup>6)</sup> überein. Das eluierte Nucleosidmaterial bestand zu 95% aus **6b**. Daneben trat in sehr geringer

<sup>1)</sup> Jetzige Anschrift: Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Abteilung Chemie, Göttingen.

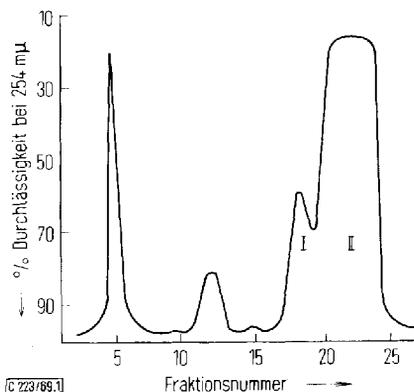
<sup>2)</sup> G. Schramm, G. Lünzmann und F. Bechmann, *Biochim. biophysica Acta* [Amsterdam] **145**, 221 (1967).

<sup>3)</sup> H. G. Fletcher und R. K. Ness, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 760 (1954).

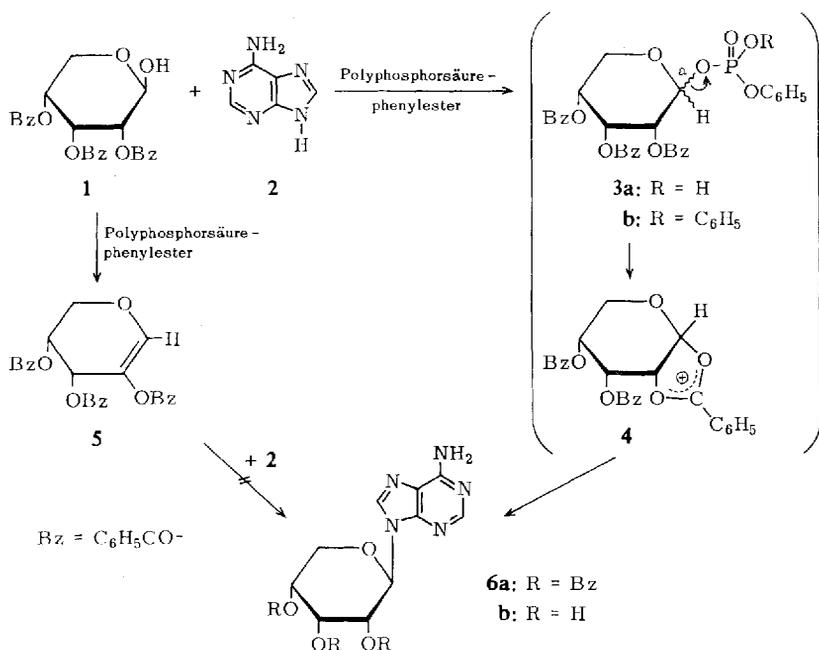
<sup>4)</sup> H. Zinner und E. Wittenburg, *Chem. Ber.* **94**, 2072 (1961).

<sup>5)</sup> C. A. Dekker, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 4027 (1965).

<sup>6)</sup> J. Davoll und B. A. Lowy, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 1563 (1952).



Abbild. 1. Chromatographie von 9-β-D-Ribopyranosyl-adenin (**6b** = II) an Dowex 1-X2 (OH<sup>-</sup>) mit 60proz. Methanol



Menge ein Produkt (Fraktion I) auf, das noch nicht eindeutig charakterisiert werden konnte. Das UV-Spektrum entsprach dem eines *N*-9-Nucleosids<sup>7)</sup>. In einigen Ansätzen beobachteten wir nach Elution von **6b** ein weiteres Nebenprodukt, das aufgrund des UV-Spektrums (s. experimenteller Teil) als *N*-3-Nucleosid anzusehen ist<sup>8)</sup>.

<sup>7)</sup> J. M. Gulland und L. F. Story, J. chem. Soc. [London] **1938**, 259.

<sup>8)</sup> N. J. Leonard und R. A. Laursen, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2026 (1963).



bei Pyranose-Derivaten möglich. Die UV-Spektren stimmen mit den Werten für *N*-9-substituierte Adenin-Derivate überein<sup>7)</sup>. **8b** wurde bereits von *Zinner* und *Wittenburg*<sup>9)</sup> auf dem klassischen Wege sowie von *Robins*, *Bowles* und *Robins*<sup>10)</sup> nach dem Schmelzverfahren dargestellt (vgl. Tab.). Aufgrund der Drehwerte ist eine eindeutige Zuordnung der sterischen Konfiguration am anomeren Zentrum von **8b** und **9b** nicht möglich. Die Autoren<sup>9,10)</sup> ordneten **8b** vorläufig die  $\beta$ -Konfiguration zu.

Konstanten der anomeren 9-[2-Desoxy-D-ribofuranosyl]-adenine

Präparat	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$	$R_F$ in A	$R_{Ad}^{a)}$
aus Frakt. I (Abbild. 2) ( <b>8b</b> )	262–264°	–13.2°	0.33 <sup>b)</sup>	0.53 <sup>b)</sup>
<i>Zinner</i> <sup>9)</sup>	262–264°	–17.8°	0.27 <sup>c)</sup>	0.60 <sup>c)</sup>
<i>Robins</i> <sup>10)</sup>	266–267°	–17.0°	0.26	0.56
aus Frakt. II ( <b>9b</b> )	231–232°	–11.4°	0.39 <sup>b)</sup>	0.63 <sup>b)</sup>
<i>Zinner</i> <sup>9)</sup>	–	–	0.31 <sup>c)</sup>	0.70 <sup>c)</sup>

<sup>a)</sup>  $R_{Ad}$  = Wanderungsgeschwindigkeit, bezogen auf Ad  $\rightarrow$  1.

<sup>b)</sup> Papier Schleicher Schüll 2043 mgl ohne Keilstreifen.

<sup>c)</sup> Papier Schleicher Schüll 2043 mgl mit Keilstreifen.

Die beiden anomeren 9-[2-Desoxy-D-ribofuranosyl]-adenine (**8b** und **9b**) konnten auch bei der Nucleosidsynthese mit ungeschützter 2-Desoxy-ribose<sup>2)</sup> nachgewiesen werden. Da auch hier die Furanose-Form bei der Reaktionstemperatur von 50° gegenüber der Pyranose-Form thermodynamisch begünstigt ist, kommen sie nur in geringer Menge vor.

*Carbon*<sup>11)</sup> hat 3.5-Di-*O*-benzoyl-D-ribofuranose mit Adenin (**2**) und Polyphosphorsäure-äthylester umgesetzt und neben den anomeren 9-[2-Desoxy-D-ribofuranosyl]-adeninen noch vier weitere Reaktionsprodukte gefunden. Dies hat zum Teil seine Ursache darin, daß Polyphosphorsäure-äthylester nicht nur phosphorylierende, sondern auch alkylierende Eigenschaften besitzt<sup>12)</sup>. Diese unerwünschten Alkylierungsreaktionen fallen bei Verwendung von Polyphosphorsäure-phenylester fort.

Die Tatsache, daß aus 2.3.4-Tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose (**1**) in einer sterisch einheitlichen Reaktion nur das  $\beta$ -Anomere **6b** entsteht, zeigt, daß in Analogie zu der klassischen Synthese von *Fischer* und *Helferich*<sup>13,14)</sup> die 2-Acyloxygruppe einen Nachbargruppeneffekt ausübt<sup>15)</sup>. Das nach *Baker*<sup>15)</sup> zu formulierende Orthoester-Ion **4** kann nur von der dem cyclischen Ion gegenüberliegenden Seite angegriffen werden, so daß das C-1/C-2-*trans*-Nucleosid **6a** entsteht. Fehlt die dirigierende 2-Acyloxygruppe wie in **7** oder in ungeschützter Ribose<sup>2)</sup>, dann entsteht ein Anomerengemisch analog zur klassischen Synthese mit Glykosylhalogeniden ohne dirigierende 2-Acyloxygruppe<sup>9,16)</sup>.

<sup>9)</sup> *H. Zinner* und *E. Wittenburg*, Chem. Ber. **95**, 1866 (1962).

<sup>10)</sup> *M. J. Robins*, *W. A. Bowles* und *R. K. Robins*, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1251 (1964).

<sup>11)</sup> *J. A. Carbon*, Chem. and Ind. **1963**, 529.

<sup>12)</sup> *D. Beyersmann*, Diplomarb., Univ. Tübingen 1965.

<sup>13)</sup> *E. Fischer* und *B. Helferich*, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 210 (1914).

<sup>14)</sup> *J. Davoll* und *B. A. Lowy*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1650 (1951).

<sup>15)</sup> *B. R. Baker* in Ciba Foundation Symp. Chem. and Biol. of Purines, S. 120, Churchill, Ltd. London 1957.

<sup>16)</sup> *R. S. Wright*, *G. M. Tener* und *H. G. Khorana*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2004 (1968).

Die OH-Gruppe ist eine bei nucleophilen Substitutionen relativ schlecht austretende Gruppe. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß eine am C-1 phosphorylierte 2.3.4-Tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribose bzw. 3.4-Di-*O*-benzoyl-2-desoxy- $\beta$ -D-ribose als eine den acylierten Glykosylhalogeniden vergleichbare reaktive Zwischenstufe (**3**) auftritt. Wir bemühten uns, ein solches Zwischenprodukt (**3a** oder **3b**) durch Reaktion von Tribenzoyl-ribose **1** mit PPE und durch Reaktion von 2.3.4-Tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribosebromid mit Silberdiphenylphosphat und Silbermonophenylphosphat darzustellen, jedoch gelang uns dies ebensowenig wie anderen Autoren<sup>17)</sup>, da die Verbindungen offenbar zu instabil sind<sup>18)</sup>.

Stattdessen bildete sich bei Behandlung von **1** unter den Bedingungen der Synthese von **6a** mit PPE nach einer halben Stunde ein dunkelbrauner Sirup, aus dem eine phosphorfreie Verbindung nach Chromatographie über Kieselgel mit 73% Ausb. in kristalliner Form erhalten und als 2.3.4-Tri-*O*-benzoyl-arabinal **5** identifiziert werden konnte. **5** zeigt im IR-Spektrum keine OH-Valenzschwingung, wohl aber eine Bande bei 1100/cm, die von Barrow und Searles<sup>19)</sup> der C—O—C-Valenzschwingung im Tetrahydropyran zugeordnet wird und auf das Vorhandensein eines intakten Pyranose-rings hindeutet. Mit Hilfe der kernmagnetischen Resonanz<sup>20)</sup> konnte aufgrund des für Sechsring-Verbindungen charakteristischen Kopplungsverhaltens<sup>21)</sup> für **5** die angegebene Struktur gesichert werden.

Nach der Terminologie von Ferrier<sup>22)</sup> ist **5** als 2.3.4-Tri-*O*-benzoyl-1-desoxy- $\beta$ -erythro-pent-1-enopyranose zu bezeichnen.

Die Entstehung des Glykals beweist indirekt eine Phosphorylierung am C-1, da eine direkte  $\beta$ -Eliminierung von Wasser aus **1** kaum denkbar ist. Außerdem fanden wir, daß **1** ohne PPE unter sonst gleichen Bedingungen stabil ist. Schramm und Berger<sup>23)</sup> zeigten, daß PPE ein sehr reaktives Phosphorylierungsmittel ist. Als einfachste Möglichkeit für eine phosphorylierte Spezies kommen eine Monophenyl- (**3a**) oder Diphenylphosphatgruppe (**3b**) in Betracht, die unter Spaltung der Bindung a leicht als Anion austreten können. Das im Zuge einer intramolekularen S<sub>N</sub>2-Reaktion unter Beteiligung der 2-Acyloxygruppe entstehende Orthoester-Ion **4** kann sich durch nucleophilen Angriff des Adenins (**2**) zum Nucleosid **6a** oder durch Abspaltung eines Protons am C-2 zum Tri-*O*-benzoyl-arabinal **5** stabilisieren.

Ein völlig anderer Reaktionsmechanismus liegt dem Schmelzverfahren nach Sato et al.<sup>24)</sup> zugrunde. Hierbei werden peracylierte Zucker mit geschützten Purinen oder Pyrimidinen in Gegenwart eines sauren Katalysators, z. B. *p*-Toluolsulfonsäure, erhitzt. Pichat, Dufay und

17) R. S. Wright und H. G. Khorana, J. Amer. chem. Soc. **78**, 811 (1956).

18) Noch nicht abgeschlossene Versuche mit 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid scheinen die Möglichkeit zu eröffnen, ein solches Zwischenprodukt zu isolieren und mit Adenin (**2**) zum entsprechenden Nucleosid umzusetzen.

19) G. M. Barrow und S. Searles, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1175 (1963).

20) Wir sind Herrn Dr. H. Suhr für die Aufnahme des NMR-Spektrums sehr zu Dank verpflichtet.

21) R. U. Lemieux, R. K. Kulling, H. J. Bernstein und W. G. Schneider, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1440 (1960).

22) R. J. Ferrier, Advances Carbohydrate Chem. **20**, 68 (1965).

23) G. Schramm und H. Berger, Z. Naturforsch. **22b**, 587 (1967).

24) T. Sato, T. Simidate und Y. Ishido, Nippon Kagaku Zasshi (J. chem. Soc. Japan) **81**, 1440 (1960).

Lamorre<sup>25)</sup> erhielten aus 6-Acetamino-purin und Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose ein Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -D-Ribofuranosyl-adenin. Dies steht im Gegensatz zum sterisch einheitlichen Verlauf der oben beschriebenen Nucleosidsynthese von **6b** mit PPE. Außerdem stellten wir fest, daß sich aus peracylierten Ribosederivaten in Gegenwart von PPE keine Nucleoside erhalten lassen. Bei dem Schmelzverfahren könnte als Zwischenprodukt ein Glykal diskutiert werden, da auch Glykale in Gegenwart von Säuren mit Purin-Derivaten anomere Nucleosidgemische bilden<sup>26)</sup>. Bei der Synthese von **6b** aus **1** konnten wir chromatographisch in kleiner Menge das Tri-*O*-benzoyl-arabinal **5** nachweisen. Dies kann jedoch nicht Zwischenprodukt der Nucleosidsynthese sein, da es unter den von uns gewählten Bedingungen in Gegenwart von PPE nicht mit Adenin zum Nucleosid **6a** reagiert. Auch bei den Nucleosidsynthesen nach *Fischer-Helferich* konnten kürzlich Glykale isoliert werden<sup>27,28)</sup>, die auch dort als Nebenprodukte und nicht als Zwischenprodukt angesehen werden.

Die Nucleosidsynthese mit PPE unter Verwendung partiell acylierter Zucker scheint analog der Nucleosidsynthese nach *Fischer-Helferich* zu verlaufen, wobei eine stark elektronenziehende Phosphatgruppe die Funktion des Halogenatoms übernimmt. Bei Verwendung ungeschützter Zucker wird zunächst die reaktivste anomere OH-Gruppe phosphoryliert, so daß diese Vorstellungen aufgrund der analogen Reaktionsbedingungen auch auf die Nucleosidsynthese mit ungeschützten Zuckern übertragbar sein dürften.

Wir danken Frau *F. Berger-Bechmann* für ihre wertvolle Mitarbeit.

## Beschreibung der Versuche

*Chromatographie:* Chromatogramme wurden mit dem Papier „Schleicher & Schüll 2043 mg/l“ (ohne Keilstreifen) mit den Laufmitteln A (n-Butanol/Wasser 84 : 16) und D (n-Butanol/Eisessig/Wasser 4 : 2 : 1) und auf Kieselgel GF<sub>254</sub> (Merck) mit den Laufmitteln B (n-Butanol/Triäthylamin/Äthanol/Wasser 7 : 1 : 2 : 2) sowie C (Benzol/Äther 4 : 6) angefertigt. Die Papierchromatogramme wurden zur Sichtbarmachung von phosphorhaltigen Verbindungen nach *Isherwood*<sup>29)</sup> und *Bandurski*<sup>30)</sup> behandelt. Kohlenhydratkomponenten wurden auf Papierchromatogrammen durch Besprühen mit einer Lösung von 0.5 g 2.3.5-Triphenyl-tetrazoliumchlorid in 45 ccm absol. Methanol und 5 ccm 1 *n* Natriummethylatlösung und Trocknen bei 80° sichtbar gemacht<sup>31)</sup>. Auf Dünnschichtchromatogrammen wurden Kohlenhydratkomponenten mit einer Lösung von 0.5 ccm Anisaldehyd, 9 ccm Äthanol, 0.5 ccm konz. Schwefelsäure, 0.1 ccm Eisessig oder mit einer Lösung von 4 g Diphenylamin, 4 g Anilin sowie bis zur Sättigung zugesetzter sirupöser Phosphorsäure in 200 ccm Äthanol besprüht und bei 110° entwickelt. Adeninverbindungen färbten wir mit dem Reagenz nach *Wood*<sup>32)</sup> an, mit der Modifikation, daß die Chromatogramme zunächst mit Eisessig besprüht wurden. Auf diese Weise erscheinen Adeninverbindungen als blaue Flecken auf gelbem Grund.

*Physikalische Messungen:* Die IR-Spektren wurden mit dem IR-Spektrographen der Firma Leitz, die NMR-Messungen mit dem Gerät Varian A 60 aufgenommen. Die Analysen wurden von A. Bernhardt (Mülheim) angefertigt.

25) *L. Pichat, P. Dufay und Y. Lamorre, C. R. hebd. Séances Acad. Sci.* **259**, 2453 (1964).

26) *W. A. Bowles und R. K. Robins, J. Amer. chem. Soc.* **86**, 1252 (1964).

27) *W. W. Zorbach und G. J. Durr, J. org. Chemistry* **27**, 1474 (1962).

28) *H. Paulsen, H. Köster und K. Heyns, Chem. Ber.* **100**, 2669 (1967).

29) *C. S. Haynes und F. A. Isherwood, Nature [London]* **164**, 1107 (1949).

30) *R. S. Bandurski und B. Axelrod, J. biol. Chemistry* **193**, 405 (1951).

31) *H. Zinner und E. Wittenburg, Chem. Ber.* **94**, 2072 (1961).

32) *T. Wood, Nature [London]* **176**, 175 (1955).

2.3.4-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribopyranose (1): Die Synthese erfolgte im Gegensatz zu Ness und Fletcher<sup>3)</sup> unter Isolierung der kristallinen Zwischenstufen 1.2.3.4-Tetra-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribopyranose und 2.3.4-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribopyranosylbromid, die von Jeanloz, Fletcher und Hudson<sup>33)</sup> beschrieben worden sind.

9- $\beta$ -D-Ribopyranosyl-adenin (6b): Polyphosphorsäure-phenylester (PPE) wurde nach Schramm und Berger<sup>23)</sup> hergestellt, indem 44 g trockenes  $P_4O_{10}$  (0.16 Mol) und 130 g trockenes Triphenylphosphat (0.4 Mol) unter Rühren auf 300–320° erhitzt wurden. Die nach 1 Stde. klare Lösung ist bei Raumtemperatur sehr viskos, kann jedoch bei 50° leicht umgefüllt werden.

162 mg Adenin (2) (1.2 mMol) wurden in 30 ccm Dimethylformamid mit 865 mg PPE 20 Min. auf 50° erwärmt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Dann wurden 185 mg (0.4 mMol) 1 zugefügt, anschließend im Rotationsverdampfer das Lösungsmittel bei 100°/12 Torr abdestilliert und der verbleibende Sirup 2 Stdn. bei 12 Torr auf 100° erhitzt. Der gelbe Sirup wurde in 20 ccm Chloroform aufgenommen, wobei nicht umgesetztes Adenin und Polyphosphate ausfielen, der Niederschlag abfiltriert und viermal mit je 5 ccm Chloroform ausgewaschen. In diesen Chloroformlösungen konnte durch Dünnschichtchromatographie im Laufmittel C das Tri-O-benzoyl-arabinal 5 in geringer Menge nachgewiesen werden. Die Chloroformlösung wurde bei 30°/12 Torr eingengt, der Rückstand in 40 ccm absol. Methanol mit 1 n Natriummethylatlösung versetzt, bis die Lösung einen scheinbaren pH-Wert von 9 erreichte (etwa 3 ccm). Dann wurde 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, nach Neutralisation mit Dowex 50 (H<sup>+</sup>) Methanol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand unter abwechselndem Versetzen in insgesamt 30 ccm Wasser und 20 ccm Äther aufgenommen. Die wäbr. Phase schüttelten wir nochmals mit 10 ccm Äther aus, dampften auf etwa 3 ccm ein, gaben auf eine Säule (1.5 × 26 cm) mit Dowex 1-X2 (200–400 mesh) in der OH-Form und eluierten mit 60proz. Methanol in Fraktionen zu 10 ccm. Hierbei wurde die UV-Absorption bei 254 m $\mu$  durch eine Uvicord-Photozelle (LKB-Produkt) registriert. Papierchromatographisch ergaben sich im Laufmittel A folgende  $R_f$ -Werte: Fraktion I 0.27 ( $R_{Ad}$  0.43) und Fraktion II 0.25 ( $R_{Ad}$  0.39) (s. auch Abbild. 1).

Fraktion II enthält chromatographisch einheitliches 9- $\beta$ -D-Ribopyranosyl-adenin (6b), das aus Methanol in Form farbloser Stäbchen kristallisierte. Schmp. 253–254°,  $[\alpha]_D^{20}$ : –38.6° ( $c = 0.7$  in Wasser) (Lit.<sup>6)</sup>: Schmp. 254°,  $[\alpha]_D^{20}$ : –37°). Optisch bei 259 m $\mu$  bestimmte Ausb. 30%, bezogen auf 1.

UV:  $\lambda_{max}$  259,  $\lambda_{min}$  226 m $\mu$  (Wasser);  $\lambda_{max}$  259,  $\lambda_{min}$  230 m $\mu$  (n/10 NaOH).

Fraktion I betrug etwa 4% von Fraktion II. Für genauere Charakterisierung reichte die Substanzmenge nicht aus.

UV:  $\lambda_{max}$  259,  $\lambda_{min}$  226 m $\mu$  (Wasser);  $\lambda_{max}$  259,  $\lambda_{min}$  226 m $\mu$  (n/10 NaOH).

Bei einzelnen Ansätzen fand sich zwischen den Fraktionen 30–50 noch ein Nebenprodukt mit folgenden UV-Absorptionen:

UV:  $\lambda_{max}$  276,  $\lambda_{min}$  245 m $\mu$  (pH 12.1);  $\lambda_{max}$  276,  $\lambda_{min}$  245 m $\mu$  (pH 6.6);  $\lambda_{max}$  274,  $\lambda_{min}$  237 m $\mu$  (pH 1.3).

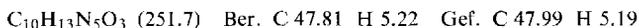
Literaturwerte<sup>8)</sup> für 3- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-adenin:  $\lambda_{max}$  277,  $\lambda_{min}$  243 m $\mu$  (pH 7);  $\lambda_{max}$  274,  $\lambda_{min}$  236 m $\mu$  (pH 1).

3.4-Di-O-benzoyl-2-desoxy-D-ribopyranose (7): 7 wurde nach Zinner und Wittenburg<sup>4)</sup> über die Zwischenstufen 1.3.4-Tri-O-benzoyl-2-desoxy- $\beta$ -D-ribopyranose und 3.4-Di-O-benzoyl-2-desoxy- $\beta$ -D-ribopyranosylchlorid dargestellt.

<sup>33)</sup> R. Jeanloz, H. G. Fletcher und C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **70**, 4052 (1948).

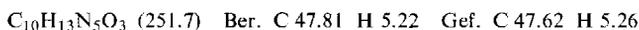
9-[2-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl]-adenin (**8b**) und 9-[2-Desoxy- $\alpha$ -D-ribofuranosyl]-adenin (**9b**): 162 mg (1.2 mMol) Adenin (**2**) wurden mit 30 ccm Dimethylformamid und 70 mg Polyphosphorsäure-phenylester etwa 20 Min. bei 50° gerührt, bis alles gelöst war. Nach Hinzufügen einer Lösung von 129 mg **7** (0.4 mMol) in 5 ccm Dimethylformamid wurde das Lösungsmittel bei 60°/12 Torr entfernt, der Rückstand bei 12 Torr 3 Stdn. auf 60° erwärmt, der nahezu farblose Sirup in 20 ccm Chloroform aufgenommen, der Niederschlag von Adenin und Polyphenylphosphaten viermal mit je 5 ccm Chloroform gewaschen und die Chloroformlösung i. Vak. bei 30° eingeengt. Den sirupösen Rückstand nahmen wir in 40 ccm wasserfreiem Methanol auf, stellten mit 1 *n* Natriummethylatlösung auf einen scheinbaren pH Wert von 9 ein (etwa 3 ccm), kochten 60 Min. unter Rückfluß, neutralisierten die Lösung mit Dowex 50 (H<sup>+</sup>), filtrierten und destillierten das Methanol ab. Der Rückstand wurde in 20 ccm Wasser aufgenommen, einmal mit 20 ccm Äther, ein zweites Mal mit 10 ccm Äther ausgeschüttelt, die wäßr. Lösung im Rotationsverdampfer bei 30° auf 3 ccm eingeengt, das Konzentrat auf eine Säule (1.5 × 26 cm) von Dowex 1-X2 (OH<sup>-</sup>) aufgetragen und mit 30proz. Methanol in Fraktionen zu 10 ccm eluiert. Die Fraktionen 6–8 enthielten die Komponente I, die Fraktionen 10–14 die Komponente II (Abbild. 2). Gesamtausb. an I 17%, II 16%, bezogen auf **7**. *R<sub>F</sub>*-Werte im Laufmittel A (vgl. Tab.): I: 0.33; II: 0.39; Adenin: 0.62; bei Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit Laufmittel B: I *R<sub>F</sub>* 0.23, II 0.29 und Adenin 0.37.

Substanz I (**8b**) kristallisierte aus Methanol mit Schmp. 262–264°;  $[\alpha]_D^{20}$ : -13.2° (*c* = 0.7 in Wasser).



UV:  $\lambda_{\max}$  259,  $\lambda_{\min}$  225 m $\mu$  (Wasser);  $\lambda_{\max}$  256,  $\lambda_{\min}$  226 m $\mu$  (*n*/10 HCl);  $\lambda_{\max}$  259,  $\lambda_{\min}$  231 m $\mu$  (*n*/10 NaOH).

Substanz II (**9b**) kristallisierte aus Methanol/Äther mit Schmp. 231–232°;  $[\alpha]_D^{20}$ : -11.4° (*c* = 0.7 in Wasser).



UV: wie bei Substanz I.

Nebenkomponenten: Der zwischen I (**9b**) und II (**8b**) liegende Gipfel III (Abbild. 2) zeigte im Laufmittel A den gleichen *R<sub>F</sub>*-Wert wie 9-[2-Desoxy- $\alpha$ -D-ribofuranosyl]-adenin (*R<sub>F</sub>* 0.49). Der auf II folgende Gipfel IV zeigte den *R<sub>F</sub>*-Wert 0.69 (Adenin 0.62).

Perjodatspaltungen: **8b** und **9b** (je 20 O.D.<sub>259</sub>-Einheiten) wurden in je 0.4 ccm Wasser mit der 15fachen Menge Natriumjodat (10 $\lambda$ , 0.2 *n* NaJO<sub>4</sub>) 22 Stdn. bei 37° behandelt<sup>34</sup>). Danach war im Papierchromatogramm (Laufmittel A) das Ausgangsmaterial verschwunden. Desoxyadenosin wurde unter gleichen Bedingungen nicht angegriffen.

2.3.4-Tri-O-benzoyl-1-desoxy-D-erythro-pent-1-enopyranose (**5**): 5.0 g (10.8 mMol) 2.3.4-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose (**1**) in 50 ccm Dimethylformamid wurden mit 13.7 g Polyphosphorsäure-phenylester versetzt. Dimethylformamid wurde sofort bei 100°/12 Torr abdestilliert und der zurückbleibende Sirup noch 1/2 Stde. bei 100°/12 Torr belassen. Der dunkelbraune Sirup wurde sodann in 30 ccm Chloroform auf eine Kieselgelsäule (Riedel de Haen, 4 × 60 cm) aufgetragen (Elution zunächst mit Benzol/Chloroform 2 : 1 in 50-ccm-Fraktionen; Kontrolle dünn-schichtchromatographisch im Laufmittel C). — Die Fraktionen 2–8 hinterließen nach Abdampfen 3.49 g (73%, bezogen auf **1**) eines farblosen Sirups, aus dem **5** durch

<sup>34</sup>) E. L. Jackson, Org. Reactions 2, 341 (1944).

Kristallisation aus absol. Methanol in Form farbloser Kristalle isoliert wurde. Schmp. 134.7–135°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +64.8° ( $c = 1.0$  in Chloroform).

$C_{26}H_{20}O_7$  (444.3) Ber. C 70.29 H 4.51 Gef. C 70.24 H 4.22

IR (Paraffin): 1710 (C=O-Valenz, Benzoat), 1605, 1585 (C=C, Phcnyl), 1250 (O–C=O, Benzoat), 1100 (C–O–C-Valenz), 703/cm (Phenyl, monosubstituiert).

NMR ( $CDCl_3$ ): 1-H s  $\tau$  3.11, 3-H d 3.48 ( $J_{3,4} = 6$  Hz), 4-H dq 4.29 ( $J_{3,4} = 6$  Hz), 5-H<sub>a</sub>, 5-H<sub>b</sub> 5.25 und 5.72 ( $J_{5a,5b} = 13$ ,  $J_{4,5} = 2$  Hz), Phenyl um 1.82 und 2.40.

Ab Fraktion 17 wurde mit Chloroform, ab Fraktion 20 mit Aceton eluiert. Fraktionen 9–20 enthielten **5** und **1**. Die restlichen Fraktionen 21–30, die im Laufmittel C (Dünnschichtchromatographie) am Start verblieben, wurden papierchromatographisch im Laufmittel D untersucht. Sie enthielten neben einigen schwach sichtbaren, nicht identifizierten Substanzen *Diphenylphosphat* ( $R_F$  0.74) und *Monophenylphosphat* ( $R_F$  0.60).

Wurde **5** unter den Bedingungen der Nucleosidsynthese von **6a** mit Adenin (**2**) in Gegenwart von Polyphosphorsäure-phenylester umgesetzt, so konnten keine Nucleoside nachgewiesen werden.

[223/69]