

Nucleosidtransformationen, 1

## Umwandlung von Adenosin in 2'- und 3'-azido-, -amino- sowie -chlor-substituierte Desoxyadenosine<sup>1)</sup>

Rudolf Mengel\* und Harald Wiedner\*)

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,  
D-7750 Konstanz, Postfach 7333

Eingegangen am 9. Juni 1975

---

Direkte  $S_N2$ -Substitution des 3'- oder 2'-Jodatoms in den Jodhydrinen **2b** und **3b** mit Chloridionen liefert nach Abspaltung der Schutzgruppen 3'-Chlor-3'-desoxy- bzw. 2'-Chlor-2'-desoxyadenosin (**4d** bzw. **5d**). Die 3'- und 2'-Azidoadenosine **14b**, **15b** sind aus dem Adenosinlyxoepoxid **11** mit Azid und anschließende Konfigurationsumkehr an der benachbarten Hydroxylgruppe zugänglich. Ihre katalytische Reduktion ergibt die Amine **16**, **17**.

Nucleoside Transformations, 1

### Transformation of Adenosine into 2'- and 3'-Azido-, -Amino and -Chloro Substituted Desoxyadenosines<sup>1)</sup>

Direct  $S_N2$ -displacement of the 3'- or 2'-iodogroup in the iodohydrines **2b** and **3b** by chloride ions yields after removal of the protecting groups 3'-chloro-3'-deoxy- and 2'-chloro-2'-deoxyadenosine (**4d** and **5d**). The 3'- and 2'-azidoadenosines **14b** and **15b** are obtained from the adenosinlyxoepoxide **11** with azide followed by inversion of configuration at the neighboring hydroxygroup. Their catalytical reduction yields the amines **16**, **17**.

---

Modifizierte Nucleoside können Substrate oder Inhibitoren von nucleotidmetabolisierenden Enzymen sein und so als Werkzeuge bei der Aufklärung von Enzymmechanismen dienen. Die schwere Zugänglichkeit von 2'- oder 3'-substituierten Amino- oder Halogenadenosinen verhinderte eingehende biochemische Untersuchungen. Beispielsweise wird mit Phenylalanin beladene 3'-Amino-3'-desoxyadenosin-t-RNA zwar an die Akzeptorstelle des Ribosoms gebunden, aber sie kann nicht als „Donor“ bei der Proteinbiosynthese wirken<sup>2)</sup>. Von Interesse wäre ein Vergleich mit der isomeren 2'-Aminoadenosin-Verbindung.

Reaktion von 2',3'-O-(1-Methoxyäthyliden)adenosin (**1**) mit Pivaloylchlorid in Gegenwart von überschüssigem Natriumjodid führt zur Substitution einer der beiden sekundären Hydroxylgruppen des Zuckerrestes gegen Jod; es wird ein 10:1-Gemisch der Verbindungen **2a** und **3a** erhalten<sup>3)</sup>. Durch Behandlung von **2a** und **3a** mit Kaliumper-

---

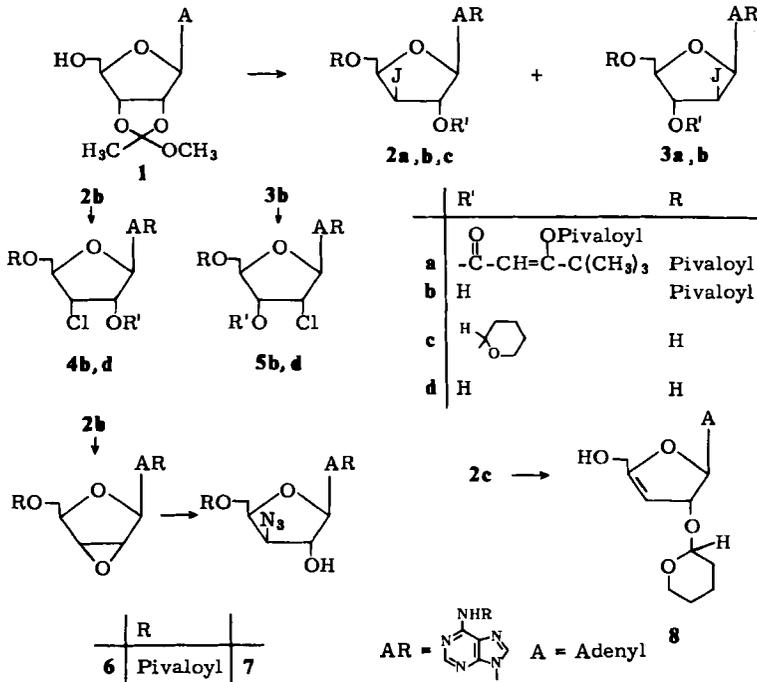
\*) Teil der Dissertation H. Wiedner.

<sup>1)</sup> Teilweise vorgetragen am 29. Oktober 1974 auf der Tagung „Nucleosides et activites biologiques“ in Montpellier, Frankreich.

<sup>2)</sup> T. H. Fraser und A. Rich, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **70**, 2671 (1973).

<sup>3)</sup> M. J. Robins, R. Mengel und R. A. Jones, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 4074 (1973).

manganat werden die Enolesterreste an C-2' bzw. C-3' selektiv abgespalten und die Jodhydrine **2b** und **3b** lassen sich durch fraktionierte Kristallisation und Säulenchromatographie trennen<sup>4)</sup>.



Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in **2b** und **3b** das Jodatom nucleophil gegen Chlor und die Azidogruppe auszutauschen. Geplant ist, speziell die aus **3b** resultierenden 2'-modifizierten Purinnucleoside in die 5'-Diphosphate zu überführen, um daraus mit Polymerasen die Polynucleotide herzustellen, die Aufschluß über den Einfluß des 2'-Substituenten auf Stabilität und geordnete Konformation der helicalen Struktur geben könnten<sup>5)</sup>.

Werden **2b** und **3b** in Dimethylformamid mit Lithiumchlorid erhitzt, so findet nucleophile Substitution unter Konfigurationsumkehr statt, wobei die Chloriderivate **4b** und **5b** entstehen. Der Halogenaustausch in 2'-Stellung erfordert erwartungsgemäß eine längere Reaktionszeit, da eine Substitution mit negativ geladenen Nucleophilen am C-Atom benachbart zum anomeren Zentrum ungünstige polare Wechselwirkungen im Übergangszustand bedingt<sup>6)</sup>.

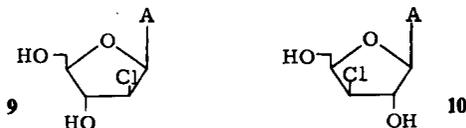
Durch Behandlung mit Natriummethylat werden aus **4b** und **5b** die an 6-N und 5'-O unsubstituierten Verbindungen **4d** und **5d** erhalten. Die eindeutige Konfigurations-

<sup>4)</sup> <sup>4a)</sup> M. J. Robins und R. A. Jones, J. Org. Chem. **39**, 113 (1974). — <sup>4b)</sup> R. A. Jones, Dissertation, University of Alberta, Edmonton 1974. — Detailpublikation erscheint demnächst: M. J. Robins, R. Mengel und R. A. Jones.

<sup>5)</sup> Vorläufige Ergebnisse zeigen, daß sich das 5'-Diphosphat von **5d** als Substrat für die Polymerase aus *Micrococcus luteus* eignet.

<sup>6)</sup> J. Hill, L. Hough und A. C. Richardson, Carbohydr. Res. **8**, 7 (1968).

zuordnung an C-2' bzw. C-3' ergibt sich durch Vergleich mit den Isomeren 9-(2-Chlor-2-desoxy-arabinofuranosyl)adenin (**9**)<sup>7,8)</sup> und 9-(3-Chlor-3-desoxy-xylofuranosyl)adenin (**10**)<sup>8,9)</sup>.



Der Versuch, den Jodsubstituenten von **2b** und **3b** gegen die Azidogruppe auszutauschen, führt intermediär zur Bildung des Epoxids **6**, das durch Azidangriff in C-3'-Stellung zur unerwünschten 3'-Azido-3'-desoxy- $\beta$ -D-xyloverbindung **7** umgewandelt wird. Durch Natriummethylatbehandlung wird **7** in das bereits beschriebene 9-(3-Azido-3-desoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl)adenin<sup>7)</sup> übergeführt.

Keine Epoxidbildung ist bei dem an der 2'-Hydroxylgruppe mit dem Tetrahydropyranylestr geschützten Produkt **2c** möglich, jedoch führt Azidbehandlung zur quantitativen Bildung der 3',4'-ungesättigten Verbindung **8**. Ähnlich negative Ergebnisse wurden kürzlich von *Lichtenthaler et al.* veröffentlicht<sup>10)</sup>. Die Basizität von Hexamethylphosphorsäuretriamid reicht aus, um **2c** bei Raumtemp. innerhalb von 24 h vollständig in **8** zu überführen. Bei 100°C benötigt die Umwandlung weniger als 5 min.

Verwendung von Aluminiumtriazid in siedendem Tetrahydrofuran bewirkt Abspaltung einer Pivaloylgruppe und langsame Spaltung der glycosidischen Bindung. Werden anstatt Azid wasserfreies Hydrazin, Benzylamin oder flüssiges Ammoniak eingesetzt, so tritt ebenfalls nur Eliminierung zu **8** auf.

Einführung der Azidfunktion in 2'- und 3'-Stellung des Riboserings kann schließlich durch Oxiranringöffnung des Adenosinlyxoepoxids (**11**)<sup>7)</sup> mit Lithiumazid erreicht werden.

Nach der Trennung der beiden im Verhältnis 10 : 1 entstehenden isomeren Azide **12**, **13** (*Goodman et al.* erhielten ein Verhältnis von 15 : 1<sup>11)</sup>) wird die Konfiguration der jeweils benachbarten sekundären Hydroxylgruppe an C-2' bzw. C-3' umgedreht. Diese Konfigurationsumkehr läßt sich in drei Schritten durchführen (eine eindeutige Charakterisierung der Zwischenprodukte erfolgte nicht):

1. Mesylierung, vermutlich unter Bildung der 2',5'- bzw. 3',5'-Dimesylprodukte **12b**, **13b**.
2. Austausch der Mesylatgruppen gegen Benzoat führt zu **14a**, **15a**.
3. Abspaltung der Schutzgruppen mit Natriummethylat liefert die freien Nucleoside **14b**, **15b**.

Sofortige Weiterverarbeitung der Mesylverbindungen **12b** und **13b** ist unbedingt notwendig, da schon beim Stehenlassen bei Raumtemperatur die in der Adenosinreihe wohlbekannte Umwandlung zur N-3,5'-Anhydroverbindung<sup>12)</sup> eintritt.

Der Austausch von Mesylat- gegen den Benzoatrest ist an C-5' – wie das NMR nach Isolierung zeigt – schon nach einer Stunde abgeschlossen.

<sup>7)</sup> *M. J. Robins, Y. Fouron und R. Mengel, J. Org. Chem.* **39**, 1564 (1974).

<sup>8)</sup> *A. F. Russell, S. Greenberg und J. G. Moffat, J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 4025 (1973).

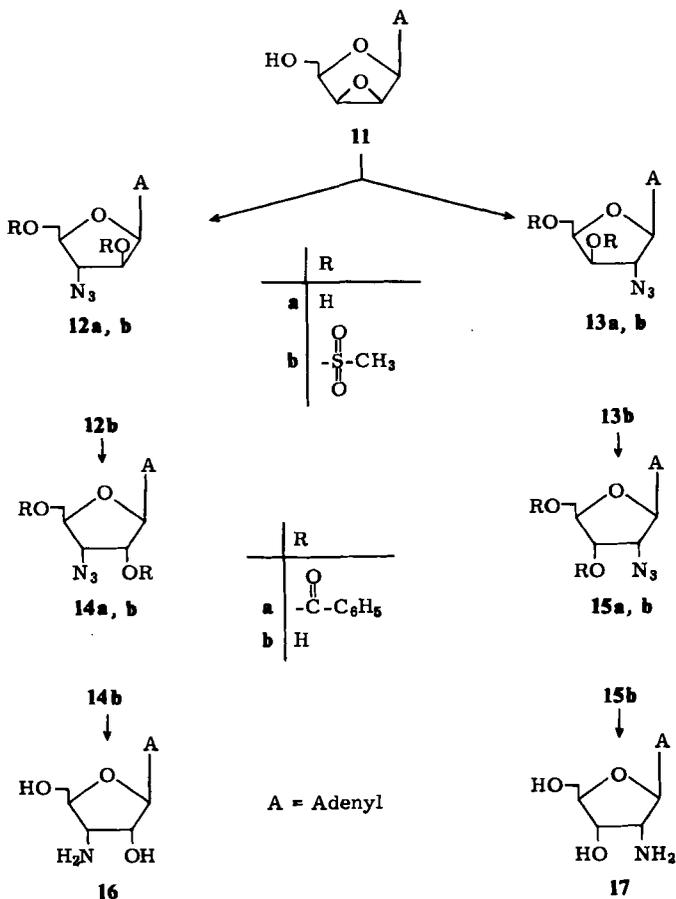
<sup>9)</sup> *R. Mengel und H. Wiedner, in Vorbereitung.*

<sup>10)</sup> *F. W. Lichtenthaler, K. Kitahara und K. Strobel, Synthesis* **1974**, 860.

<sup>11)</sup> *A. P. Martinez, D. F. Calkins, E. J. Reist, W. W. Lee und L. Goodman, J. Heterocycl. Chem.* **7**, 713 (1970).

<sup>12)</sup> *V. M. Clark, A. R. Todd und J. Zussman, J. Chem. Soc.* **1951**, 2952.

Vollständiger Austausch an C-3' von **13b** erfordert 14 Stunden und, wie zu erwarten, an C-2' von **12b** drei Tage. Diese lange Reaktionszeit bedingt, daß neben Adenin fluoreszierende Nebenprodukte gebildet werden, und bietet eine Erklärung für die geringe Ausbeute (38%) der Konfigurationsumkehr **12a** → **14b**.



Katalytische Reduktion der Azide **14b**, **15b** liefert die Aminverbindungen **16** und **17**. Auffallend ist die Schwerlöslichkeit von **16** in Äthanol, Wasser, Dimethylsulfoxid. Kontinuierliche Extraktion ist notwendig, um **16** vollständig vom Katalysator abzutrennen. Die bisher in der Literatur beschriebenen, aufwendigen Synthesen von **16**<sup>13,14)</sup> und **17**<sup>15)</sup> verlaufen über einen Kondensationsschritt Base plus schwer zugänglichem Zucker und erfordern im Falle von **17** eine Trennung der  $\alpha,\beta$ -Isomeren. **16** läßt sich auch aus dem Kulturfiltrat von *Helminthosporium* sp. 215 isolieren<sup>16)</sup>. Die Standardphosphorylierung

<sup>13)</sup> E. J. Reist und B. R. Baker, J. Org. Chem. **23**, 1083 (1958).

<sup>14)</sup> B. R. Baker, R. E. Schaub und H. M. Kissman, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5911 (1955).

<sup>15)</sup> M. L. Wolfram und M. W. Winkley, J. Org. Chem. **32**, 1823 (1967).

<sup>16)</sup> N. N. Gerber und H. L. Lochevalier, J. Org. Chem. **27**, 1731 (1962).

Tab. 1. Fragmente aus den Massenspektren der modifizierten Adenosinnucleoside.  
70 eV, 175–220°C, Direktinlaß, Werte in Klammern = relative Intensität in %

	M	M - CH <sub>2</sub> O	M - X	M - [X + CH <sub>2</sub> O]	M - [X + CH <sub>2</sub> O] - H <sub>2</sub> O	M - [X + CH <sub>2</sub> O] - H <sub>2</sub> O - HCHO	B = CH <sub>2</sub>	B + H	B + 2H
9	285 <sup>a)</sup> (6)	255 <sup>a)</sup> (5)	250 (7)	220 (15)	202 (3.5)	196 <sup>a)</sup> (7)	148 (3)	135 (100)	136 (87)
5d	285 <sup>a)</sup> (5)	255 <sup>a)</sup> (11)	250 (7)	220 (40)	202 (3)	196 <sup>a)</sup> (6)	148 (1.5)	135 (100)	136 (79)
4d	285 <sup>a)</sup> (5)	255 <sup>a)</sup> (1.5)	250 (12)	220 (37)	202 (5.5)	178 (4)	148 (8)	135 (100)	136 (94)
10	285 <sup>a)</sup> (5)	255 <sup>a)</sup> (1)	250 (15)	220 (24)	202 (2.5)	178 (4)	148 (6)	135 (100)	136 (47)
12a	292 (3)	262 (0.5)	250 (3)	220 (10)	202 (5)	178 (38)	148 (33)	135 (100)	136 (66)
14b	292 (7)	262 (10)	250 (6)	220 (38)	202 (10)	178 (21)	148 (32)	135 (75)	136 (100)
13a	292 (5)	262 (2.5)	250 (0.5)	220 (5)	202 (3)	203 (2)	148 (8)	135 (75)	136 (50)
15b	292 (2)	262 (3)	250 (1.5)	220 (3)	202 (3)	203 (2)	148 (4)	135 (100)	136 (25)
16 <sup>b)</sup>	266 (1)	236 (2)	—	219 (3)	202 (1)	178 (18)	148 (14)	135 (44)	136 (100)
17	266 (1)	236 (6)	—	219 (2)	202 (2)	177 (15)	148 (6)	135 (42)	136 (95)

<sup>a)</sup> Diese Fragmente zeigen zusätzlich einen um 2 Masseneinheiten höheren <sup>37</sup>Cl-Peak.

<sup>b)</sup> Neben den aufgeführten Fragmenten erscheinen Peaks bei *m/e* 194 (18%) und *m/e* 206 (3%).

X = Cl, N<sub>3</sub>.

Tab. 2. <sup>1</sup>H-NMR-Daten (100 MHz) der modifizierten Adenosinnucleoside<sup>a)</sup> (δ-Werte in ppm)

	8-H 2-H	6-NH <sub>2</sub>	1'-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H <sub>a,b</sub>	2'-OH	3'-OH	5'-OH
<b>9</b>	8.40 (s) 8.20 (s)	7.35 (s)	6.55 (d)	4.80 (t)	4.53 (m)	3.89 (m)	3.82 (br)	—	6.10 (d)	5.32 (br)
<b>5d</b>	8.45 (s) 8.20 (s)	7.40 (s)	6.20 (d)	5.13 (q)	4.40 (m)	4.10 (q)	3.70 (br)	—	5.96 (d)	5.40 (t)
<b>4d</b>	8.40 (s) 8.18 (s)	7.33 (s)	5.98 (d)	4.98 (q)	4.72 (t)	4.23 (q)	3.72 (br)	6.13 (d)	—	5.52 (br)
<b>10</b>	8.28 (s) 8.18 (s)	7.33 (s)	5.90 (d)	4.82 (q)	4.55 (m)	4.48 (m)	3.80 (br,d)	6.37 (d)	—	5.30 (br)
<b>12a</b>	8.25 (s) 8.12 (s)	7.20 (s)	6.25 (d)	4.53 (m)	4.35 (m)	3.82 (m)	3.68 (br,d)	6.05 (d)	—	5.22 (t)
<b>14b</b>	8.37 (s) 8.17 (s)	7.35 (s)	5.92 (d)	5.02 (q)	4.30 (q)	3.98 (q)	3.75 (br)	6.20 (d)	—	5.55 (br)
<b>13a</b>	8.50 (s) 8.35 (s)	7.65 (s)	6.08 (d)	4.82 (t)	4.38 (q)	4.13 (q)	3.75 (br,t)	—	6.30 (d)	4.93 (t)
<b>15b</b>	8.37 (s) 8.12 (s)	7.30 (s)	6.05 (d)	4.65 (m)	4.55 (m)	3.98 (q)	3.62 (br,d)	—	5.98 (d)	5.25 (t)
<b>16</b>	8.52 (s) 8.30 (s)	7.40 (s)	6.07 (d)	von 3.8 bis 5.0 Zuckerprotonen und HOD						
<b>17</b>	8.45 (s) 8.27 (s)	—	6.02 (d)	von 3.87 bis 5.14 Zuckerprotonen und Lösungsmittel						

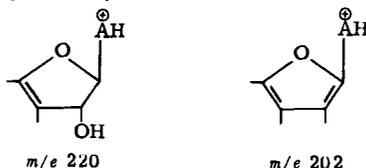
a) Die Spektren wurden in [D<sub>2</sub>]DMSO (TMS interner Standard) aufgenommen — mit Ausnahme von 17, das in D<sub>2</sub>O gemessen wurde.  
br = breit

nach Yoshikawa<sup>17)</sup> lieferte im Falle von **16** 3'-Amino-5'-chlor-3',5'-didesoxyadenosin, doch gelang nach Schutz der 3'-Aminogruppe die Darstellung des 5'-Nucleotids in guter Ausbeute<sup>18)</sup>. Die Phosphorylierung von **14b** und **15b** sollte kein Problem bieten und die anschließende Reduktion glatt die 5'-Nucleotide von **16** und **17** liefern. Untersuchungen in dieser Richtung sind im Gange.

### Spektroskopische Daten, Struktur und Konformation der synthetisierten Verbindungen

Die Struktur der synthetisierten Verbindungen ist durch die NMR- und massenspektroskopischen Daten der Tabellen 1, 2 und 3 gesichert.

Die Massenspektren zeigen die von McCloskey für Adenosinnucleoside angegebenen Bruchstücke<sup>19,20)</sup>. Zusätzlich treten Fragmente M - X (X = Halogen, Azid) auf. Die chlorhaltigen Fragmente werden am Auftreten des um zwei Masseneinheiten höheren <sup>37</sup>Cl-Isotopenpeaks erkannt. Verlust eines Chlorradikals vom Moleküllion liefert *m/e* 250. Charakteristische Fragmente der 3'-substituierten Chlor- und Azidoadenosine finden sich bei *m/e* 220 und 202. Diese beiden Ionen werden auch bei 3'-Thioadenosin beobachtet. Sie dürften nach McCloskey als Dihydrofuran und Furan zu formulieren sein.



Die Gruppe an C-2' kann durch das Ion H-Base<sup>⊕</sup> - CH=CH-X identifiziert werden: X = NH<sub>2</sub> *m/e* 177; X = Cl *m/e* 196; X = OH *m/e* 178; X = N<sub>3</sub> *m/e* 203.

Tab. 3. Kopplungskonstanten 1. Ordnung der modifizierten Nucleoside (in Hz)

Verb.	$J_{1,2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'a}$	$J_{4',5'b}$	$J_{5'a,5'b}$	$J_{2'-H,OH}$	$J_{3'-H,OH}$	$J_{5'-H,OH}$
<b>9</b>	6.2	7.4	7.5	u	u	u	—	5.4	5.6
<b>5d</b>	7	5	3	3	3	0	—	5	6
<b>4d</b>	5.5	5.5	4	4	4	0	5.5	—	u
<b>10</b>	4.2	4	4	4	4	0	5	—	u
<b>12a</b>	6	7	7.5	u	u	u	5.5	—	5
<b>14b</b>	6	5.5	3.5	3.5	3.5	0	5.5	—	u
<b>13a</b>	3.8	4	4.5	5	5	0	—	5.5	5.5
<b>15b</b>	5.5	u	3	u	u	u	—	5	5.5
<b>16</b>	4	u	u	u	u	u	u	u	u
<b>17</b>	7.8	u	u	u	u	u	u	u	u

u = unaufgelöst.

<sup>17)</sup> M. Yoshikawa, T. Kato und T. Takenishi, Bull. Chem. Soc. Japan **42**, 3505 (1969).

<sup>18)</sup> M. Morr und M. R. Kula, Tetrahedron Lett. **1974**, 23.

<sup>19)</sup> S. J. Shaw, D. M. Desiderio, K. Tsuboyama und J. A. McCloskey, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 2510 (1970).

<sup>20)</sup> J. McCloskey in Basic Principles of Nucleic Acid Chemistry, Bd. 1, S. 209, Herausgeber P. O. P. Ts'ö, Academic Press, New York und London 1974.

**NMR-Spektren:** Beim Vergleich der chemischen Verschiebungen von 1'-H (Tab. 2) fällt auf, daß bei *cis*-vicinaler Hydroxyl-Gruppe das anomere Proton um 0.3–0.5 ppm zu höherem Feld verschoben ist. Damit wird der von *Smith et al.*<sup>21)</sup> diskutierte diamagnetische shielding-Effekt einer *cis*-vicinalen Hydroxylgruppe bestätigt. Ähnliches gilt für 4'-H, wenn C-3' eine *cis*-Hydroxylgruppe trägt (vergleiche **9**, **10** und **4d**, sowie **13a** und **15b**). Bei Vorliegen der *ribo*-Konfiguration tritt 2'-H bei tieferem Feld auf, was durch einen Anisotropieeffekt der Base erklärt werden könnte (vgl. die Isomerenpaare **5d/9**; **4d/10**; **12a/14b**).

Die Kopplungskonstanten  $J_{1',2'}$  der 2'-modifizierten Adenosine **5d** und **17** (7 Hz bzw. 7.8 Hz, Tab. 3), sprechen für eine Verschiebung des Konformationsgleichgewichtes ( $N \rightleftharpoons S$ ) in Richtung S-Typ<sup>22)</sup>.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit recht herzlich. Ferner gilt unser Dank Frau *Bischler* für die Aufnahme der UV-Spektren sowie Herrn *E. Pilz* für die Aufnahme der Massenspektren.

## Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch auf Kieselgel F 1500 LS 254 (Fa. Schleicher & Schüll) verfolgt, Laufmittel Äthylacetat/Methanol (5 : 1). Säulenchromatographie: Kieselgel der Fa. Woelm 0.063–0.1 mm. Präparative Schichtchromatographie (PSC): Kieselgelplatten (20 × 40 cm, 2 mm Schichtdicke) 60 PF 254 (Fa. Merck). UV-Spektren: Cary-Recording-Spektrophotometer, Modell 15, der Fa. Applied Phys. Corp. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Jeol-100-MHz-Spektrometer (external lock). Massenspektren: Varian-MAT-Gerät CH 7. Schmelzpunkte: Schmelzpunktmikroskop der Fa. Leitz, Wetzlar; nicht korrigiert.  $[\alpha]_D$ -Werte: Perkin-Elmer-Modell 241 MC-Polarimeter (10 cm, 1 ml Mikrozele).

**9-(2-Chlor-2-desoxy-β-D-ribofuranosyl)adenin (5d):** Zu 500 mg (0.92 mmol) **3b**<sup>4b)</sup> in 50 ml absol. DMF gibt man 1.1 g (24 mmol) LiCl und rührt 3 Tage bei 100°C. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand mit 30 ml Äthylacetat versetzt, die Lösung 4 mal mit je 30 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingeengt. Der braune Rückstand wird in 30 ml wasserfreiem Methanol gelöst und nach Zugabe von 500 mg Natriummethylat wird 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralisation mit verd. Essigsäure wird eingeengt, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und die wäbr. Lösung 8 h mit Äthylacetat kontinuierlich extrahiert. Nach Einengen der organischen Phase im Rotationsverdampfer wird der gelbbraune Rückstand durch PSC gereinigt. [Fließmittel Äthylacetat/Methanol (10 : 1), 2 mal entwickelt]. Ausb. 138 mg (53%). Eine analysenreine Probe wird durch Diffusion von Pentan in eine äthanolische Lösung erhalten. Es kristallisieren 118 mg (45%) **5d** mit Schmp. 209°C. UV (pH 7):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 258 nm (4.2).  $[\alpha]_D^{23} = -57.5^\circ$  (c = 0.344, MeOH).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (285.7) Ber. C 42.04 H 4.23 Cl 12.41 N 24.51  
Gef. C 42.24 H 4.38 Cl 12.15 N 24.42

**9-(3-Chlor-3-desoxy-β-D-ribofuranosyl)adenin (4d):** Zu 500 mg (0.92 mmol) **2b** in 40 ml absol. DMF gibt man 1 g (23.5 mmol) LiCl und rührt 105 min bei 100°C. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in 40 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser gelöst. Nach Abtrennen der wäbr. Phase wird diese zweimal mit je 30 ml Äthylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt. Der

<sup>21)</sup> F. E. Hruska, A. A. Grey und I. C. P. Smith, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 4088 (1970).

<sup>22)</sup> C. Altona und M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 2333 (1973).

Rückstand (400 mg) wird durch PSC [Fließmittel  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (20:1.5)] gereinigt. Ausb. 275 mg (62%) **4b**.

Das Produkt wird mit einer Lösung von 300 mg Natriummethylat in 20 ml Methanol 4 h gerührt. Nach Neutralisation mit verd. Essigsäure wird i. Vak. eingengt, der Rückstand in 3 ml Wasser und 1 ml MeOH gelöst und langsam unter Rühren mit 200 ml Aceton versetzt. Nach 12 h wird das ausgefallene Salz filtriert, das Filtrat i. Vak. eingengt und durch PSC [Fließmittel Äthylacetat/MeOH (5:1)] gereinigt.

Die erhaltenen 145 mg werden durch Diffusion von Pentandampf in eine äthanolische Lösung kristallisiert. Ausb. 128 mg (49%) **4d**. Schmp. 209°C. UV (pH 7):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 258 nm (4.2).  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -70.5^\circ$  ( $c = 0.27$ , MeOH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_3$  (285.7) Ber. C 42.04 H 4.23 Cl 12.41 N 24.51  
Gef. C 42.08 H 4.17 Cl 12.58 N 24.50

9-[3-Desoxy-2-O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)- $\beta$ -D-glycero-pent-3-enofuranosyl]adenin (**8**): 350 mg *p*-Toluolsulfonsäure (1.84 mmol) in 10 ml Dioxan werden mit 400 mg Molekularsieb 4 Å 1 h gerührt. Nach Zugabe von 500 mg (0.92 mmol) **2b** und 1 ml Dihydropyran wird 30 min weitergerührt. Anschließend wird mit 5 ml methanolischer Ammoniaklösung versetzt und i. Vak. eingengt. Nach Digerieren des Rückstandes mit Äthylacetat wird vom ungelösten Salz abfiltriert. Das Filtrat wird eingengt und mit 20 ml 1proz. methanol. NaOH-Lösung 135 min gerührt. Nach Neutralisation und Einengen wird der Rückstand mit 100 ml Äthylacetat und 40 ml Wasser aufgenommen, die wäbr. Phase dreimal mit je 30 ml Äthylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und eingengt. PSC des Rückstandes [Fließmittel Äthylacetat/Methanol (5:1)] liefert 335 mg (79%) **2c** als schwach gelb gefärbten Schaum.

100 mg (0.22 mmol) **2c** und 100 mg  $\text{LiN}_3$  (2 mmol) werden in 5 ml absol. DMF 1 h bei 100°C gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird in 150 ml Äthylacetat gelöst, zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und zur Trockene eingengt, Es verbleiben 65 mg (90%). Zur Analyse wird in Aceton gelöst und durch Diffusion von Pentandampf ein kristallines Produkt vom Schmp. 131–133°C erhalten.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$  (333.2) Ber. C 54.28 H 5.75 N 21.02 Gef. C 54.37 H 5.80 N 20.69

9-(3-Azido-3-desoxy- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)adenin (**12a**) und 9-(2-Azido-2-desoxy- $\beta$ -D-xylfuranosyl)adenin (**13a**)<sup>11)</sup>: 2.25 g (9 mmol) **11**<sup>7)</sup> in 100 ml absol. DMF werden mit 2.5 g (50 mmol)  $\text{LiN}_3$  versetzt und 14 h auf 100°C erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in 300 ml Wasser unter Kochen gelöst und 48 h bei 4°C stengelassen. Das ausgefallene Produkt **12a** wird abfiltriert und dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen. Das Filtrat wird auf etwa 50 ml eingengt und 15 h mit Äthylacetat kontinuierlich extrahiert. Nach Einengen der organischen Phase und Lösen des Rückstandes in 30 ml heißem Wasser kristallisieren weitere 40 mg **12a** aus. Die beiden Chargen werden vereinigt und aus 400 ml Wasser umkristallisiert. Nach Trocknen (100°C, 12 Torr,  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ ) erhält man 2.11 g (80%) farblose Kristalle vom Schmp. > 350°C (Lit.<sup>11)</sup> Schmp. > 340). UV (pH 7):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 258 nm (4.2).  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -42.5^\circ$  ( $c = 0.318$ , DMF), Lit.<sup>11)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} = -41.5^\circ$  ( $c = 0.48$ , DMF)).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_3$  (292.3) Ber. C 41.10 H 4.14 N 38.34 Gef. C 41.27 H 4.25 N 38.40

Das Kristallisationsfiltrat der obigen 40-mg-Charge enthält **13a** und Spuren von **12a**. Es wird auf eine Dowex-Säule 1X2 (OH<sup>-</sup>-Form, 2.3 × 15 cm, 200–400 mesh) gegeben. Eluiert wird mit 900 ml Wasser, anschließend mit Wasser/Methanol (3:2); 100-ml-Fractionen werden gesammelt. Die Fraktionen 13–17 enthalten 206 mg (8%) **13a** vom Schmp. 199–200°C (Lit.<sup>11)</sup> 198–199°C). UV (pH 7):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 259 nm (4.19).  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -39.5^\circ$  ( $c = 0.36$ , DMF), (Lit.<sup>11)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -40.2^\circ$  ( $c = 0.79$ , DMF)).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_3$  (292.3) Ber. C 41.10 H 4.14 N 38.34 Gef. C 41.21 H 4.16 N 38.38

*9-(2-Azido-2-desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)adenin (15b)*: 140 mg (0.48 mmol) **13a** werden in 15 ml absol. Pyridin gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 0.5 ml (6.5 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 18 h Rühren bei 4°C wird auf 0°C abgekühlt und in 70 ml 5proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung eingerührt. Nach viermaligem Extrahieren mit je 50 ml Äthylacetat werden die organischen Phasen vereinigt, mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Nach dem Trocknen i. Hochvak. ergeben sich 200 mg gelblicher Schaum (**13b**), der in 5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid gelöst, mit 500 mg (3.5 mmol) Natriumbenzoat versetzt, 2 h bei Raumtemp. und anschließend 14 h bei 100°C gerührt wird. Die Hauptmenge des Lösungsmittels wird bei 100°C i. Hochvak. abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird in 30 ml Wasser gelöst und viermal mit je 30 ml Äthylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand (**15a**) wird in 5 ml absol. Methanol gelöst und nach Zugabe von 500 mg Natriummethylat 3 h gerührt. Nach Neutralisation mit Eisessig wird i. Vak. eingengt. Man löst den Rückstand in 30 ml Wasser, gibt nach zweimaligem Extrahieren mit je 20 ml Äther die wäbr. Phase auf eine Dowex-Säule 1X2 (OH<sup>-</sup>-Form, 200–400 mesh, 2.3 × 14 cm), eluiert mit 1.5 Liter Wasser sowie 1 Liter Wasser/Methanol (1:1) und sammelt 100-ml-Fractionen. Die Fractionen 16 bis 19 ergeben nach dem Einengen i. Vak. und nach Trocknen des Rückstandes (10 h, 80°C, 12 Torr, P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>) 67 mg (48%) **15b** mit Zers.-P. 205°C. UV (pH 7):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 258 nm (4.17).  $[\alpha]_D^{23} = -87.5^\circ$  ( $c = 0.21$  in MeOH).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (292.3) Ber. C 41.10 H 4.14 N 38.34 Gef. C 41.35 H 4.20 N 38.23

*9-(3-Azido-3-desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)adenin (14b)*: 1 g (3.4 mmol) **12a** werden in 100 ml absol. Pyridin suspendiert, auf 0°C abgekühlt und langsam mit 4 ml (50 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 18 h Rühren bei 4°C wird die Lösung in 300 ml einer 5proz. eisgekühlten Lösung von Natriumhydrogencarbonat eingerührt und dreimal mit je 200 ml Äthylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Der zurückbleibende Schaum (**12b**) wird rasch in 15 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid gelöst und mit 2 g (14 mmol) Natriumbenzoat versetzt. Die Lösung wird 70 min bei Raumtemp., dann 72 h bei 100°C gerührt. Der Großteil des Lösungsmittels wird bei 100°C i. Hochvak. entfernt, der ölige Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt und 5 mal mit je 100 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand (**14a**) wird in 50 ml absol. Methanol gelöst, mit 1 g Natriummethylat versetzt und 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralisation mit Eisessig wird i. Vak. eingengt, der Rückstand in 150 ml Wasser gelöst und 2 mal mit je 100 ml Äther gewaschen. Nach Einengen der wäbr. Phase auf ungefähr 30 ml wird sie auf eine Dowex-Säule 1X2 (OH<sup>-</sup>-Form, 200–400 mesh, 2.3 × 15 cm) gegeben. Man eluiert mit 0.5 Liter Wasser, anschließend mit 2 Liter Wasser/Methanol (3:2), und sammelt 100-ml-Fractionen. Die Fractionen 20 bis 33 ergeben nach dem Einengen und Trocknen (P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>, 80°C, 1 Torr) 382 mg (38%) farbloses Produkt vom Schmp. 218–220°C. UV (pH 7):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 259 nm (4.18).  $[\alpha]_D^{23} = +21^\circ$  ( $c = 0.24$  in MeOH).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (292.3) Ber. C 41.10 H 4.14 N 38.34 Gef. C 41.05 H 4.19 N 38.09

*9-(3-Amino-3-desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)adenin (16)*<sup>13, 14</sup>: Eine Lösung von 100 mg (0.34 mmol) **14b** in 50 ml Äthanol wird mit 50 mg Pd/Aktivkohle (5%) katalytisch bei 3 at H<sub>2</sub>-Druck hydriert. Nach 14 h wird die Reaktionsmischung durch Kieselgur filtriert, der Katalysator mit dem Kieselgur in einem Soxhlet-Extraktor 48 h mit Äthanol extrahiert. Filtrat und Extrakt werden vereinigt, zur Trockne eingengt und auf eine Dowex-Säule 1X2 (OH<sup>-</sup>-Form, 200–400 mesh, 2.3 × 7 cm) gegeben. Man eluiert mit 100 ml Wasser, anschließend mit Wasser/Methanol (1:1), und sammelt 25-ml-Fractionen. Die Fractionen 24 bis 32 enthalten 69 mg (76%) **16** vom Schmp. 260°C (Lit.<sup>13</sup>) 265–267°C; Lit.<sup>14</sup>) 260°C).  $[\alpha]_D^{23} = -40.5^\circ$  ( $c = 0.24$  in DMF) (Lit.<sup>14</sup>)  $[\alpha]_D^{25} = -40^\circ$  ( $c = 0.4$  in DMF).

*9-(2-Amino-2-desoxy-β-D-ribofuranosyl)adenin (17)*: Eine Lösung von 55 mg (0.19 mmol) **15b** in 50 ml Äthanol wird mit 50 mg Pd/Aktivkohle (5%) katalytisch bei 3 at H<sub>2</sub>-Druck hydriert. Nach 14 h wird die Reaktionsmischung durch Kieselgur filtriert, der Katalysator mit dem Kieselgur in einem Soxhlet-Extraktor 48 h mit Äthanol extrahiert. Filtrat und Extrakt werden vereinigt, zur Trockne eingengt und auf eine Dowex-Säule 1X2 (OH<sup>-</sup>-Form, 200–400 mesh, 1.5 × 35 cm) gegeben. Man eluiert mit Wasser und sammelt 25-ml-Fractionen. Die Fractionen 32 bis 48 enthalten 34 mg (68%). Kristallisation aus absol. Acetonitril liefert farblose Kristalle vom Schmp. 190–192°C (Lit.<sup>15</sup>) 194–196°C.  $[\alpha]_D^{22} = -66.5^\circ$  ( $c = 0.36$  in MeOH) (Lit.<sup>15</sup>)  $[\alpha]_D^{22} = -66 \pm 2^\circ$  ( $c = 0.98$  in MeOH).

[247/75]