

Nucleosidtransformationen, 2^{1a)}

Selektive Oxiranringöffnung von 9-(2,3-Anhydro- β -D-ribofuranosyl)- und 9-(2,3-Anhydro- β -D-lyxofuranosyl)adenin^{1b)}

Rudolf Mengel* und Harald Wiedner

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

Eingegangen am 22. August 1975

Oxiranringöffnung von 9-(2,3-Anhydro- β -D-ribofuranosyl)adenin (**1**) mit Chlor- bzw. Bromwasserstoff gibt 3'-Chlor- bzw. 3'-Brom-3'-desoxy-*xyl*-adenosin (**2** bzw. **4**). Die entsprechende 3'-Jodverbindung **6** wird aus **1** durch Einwirkung von Natriumjodid in Gegenwart von Bortrifluorid-ätherat erhalten. Die Bortrifluorid-ätherat/Alkalihalogenid-Mischung, auf 9-(2,3-Anhydro- β -D-lyxofuranosyl)adenin (**8**) angewandt, führt zu einem Gemisch an 3'- und 2'-Halogennucleosiden: Lithiumchlorid ergibt **9** und **10**, Lithiumbromid **11** und **12**, Natriumjodid **13** und **14**. In den Gemischen überwiegen die 3'-Halogenisomeren **9**, **11** bzw. **13** und der größte Prozentsatz (18%) an 2'-Halogennucleosid (**12**) entsteht mit Lithiumbromid. Die beiden Bromhydrine **11** und **12** lassen sich mit Tributylzinnhydrid in die Epimeren von 3'-Desoxy- und 2'-Desoxyadenosin **15**, **16** überführen.

Nucleoside Transformations, 2^{1a)}

Selective Oxirane Ring Opening of 9-(2,3-Anhydro- β -D-ribofuranosyl)- and 9-(2,3-Anhydro- β -D-lyxofuranosyl)adenine^{1b)}

Oxirane ring opening of 9-(2,3-anhydro- β -D-ribofuranosyl)adenine (**1**) with hydrogen chloride or hydrogen bromide yields 3'-chloro- or 3'-bromo-3'-deoxy-*xyl*-adenosine (**2** or **4**). The corresponding 3'-iodo compound **6** was obtained by treating **1** with sodium iodide in the presence of boron trifluoride etherate. Treatment of 9-(2,3-anhydro- β -D-lyxofuranosyl)adenine (**8**) with boron trifluoride etherate/alkali metal halides gives mixtures of the 3'- and 2'-halogenonucleosides: lithium chloride yields **9** and **10**, lithium bromide **11** and **12**, sodium iodide **13** and **14**. In the mixtures the 3'-halogeno isomers **9**, **11** and **13** predominate. The best yield (18%) of a 2'-halogenonucleoside (**12**) was obtained using lithium bromide. The bromohydrines **11** and **12** can be converted into the epimers of 3'-deoxy- and 2'-deoxyadenosine **15**, **16** by treatment with tributyl tin hydride.

Die antivirale Wirkung von 9- β -D-Arabinofuranosyladenin sowie die Hemmung der Proteinbiosynthese durch Puromycin haben die Synthesen von im Zuckerteil modifizierten Purinnucleosiden entscheidend stimuliert (für neuere Übersichtsartikel siehe i.c.²⁻⁴⁾).

^{1) 1a)} 1. Mitteil. s. l. c.¹⁰⁾. — ^{1b)} Teilweise vorgetragen am 29. Oktober 1974 auf der Tagung „Nucleosides et activités biologiques“ in Montpellier, Frankreich.

²⁾ L. Goodman in Basic Principles of Nucleic Acid Chemistry, Bd. 1, S. 93, Herausgeber P. O. P. Ts' O, Academic Press, New York und London 1974.

³⁾ R. J. Suhadolnik, Nucleoside Antibiotics, John Wiley and Sons Inc., New York 1970.

⁴⁾ A. Bloch, The Design of biologically active Nucleosides in Drug Design, Vol. IV, S. 286, Ed. E. J. Ariens, Academic Press, New York 1973.

Der einfache Zugang zu „Adenosin-ribo-epoxid“ (1) und „Adenosin-lyxo-epoxid“ (8)⁵⁾ veranlaßte uns, sowohl Regioselektivität als auch Stereospezifität der Oxiranringöffnung dieser beiden Verbindungen zu untersuchen. Durch Variationen der Reaktionsbedingungen wollten wir insbesondere Zugang zu C-2'-substituierten Halogenpurinderivaten finden, für welche bisher keine befriedigende Darstellungsmethode bekannt ist. So führt Reaktion der Purinribonucleoside mit 2-Acetoxy-2-methylpropionylchlorid⁶⁾ bzw. ihrer 2',3'-O-Methoxyäthylidenderivate mit Pivaloylchlorid⁷⁾ vorwiegend zur Substitution der C-3'-Hydroxylgruppe gegen Chlor. Auch die beschriebenen Oxiranringöffnungen von 1 bzw. 8 mit Azid^{5, 8-10)}, Fluorid¹¹⁾ und Thiolat¹²⁻¹⁴⁾ liefern vorwiegend C-3'-substituierte Produkte.

Wie wir bereits früher feststellten, zeigt Verbindung 1 in wäßrigen Systemen Tendenz zu intramolekularer N-3-C-3'-Cyclonucleosidbildung⁵⁾, und wir setzten daher für die Oxiranringöffnung Halogenwasserstoff in Dimethylformamid oder Bortrifluorid-ätherat mit Alkalihalogenid in Acetonitril ein. Als hauptsächliches Nebenprodukt tritt infolge Säurelabilität der glycosidischen Bindung Adenin auf.

Die Ringöffnungen von 1 und 8 mit Halogenwasserstoff (HCl, HBr) sind – wie dünn-schichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt – nach ungefähr 8 h abgeschlossen. Das ¹H-NMR-Spektrum der aus 1 in 80% (2) bzw. 74% (4) Ausbeute isolierten kristallinen Rohprodukte zeigt, daß 2 und 4 innerhalb der Nachweisgrenze dieser Methode isomerenrein sind, und aus dem Dünnschichtchromatogramm des Filtrats folgt, daß die Isomeren 3 und 5 vermutlich in weniger als 5% Ausbeute gebildet werden. Die physikalischen Daten von 2 und 4 sind in Übereinstimmung mit Literaturangaben⁶⁾.

Bei analoger Chlorwasserstoffbehandlung von 8 hingegen werden 13% der 2'-Chlorverbindung 10 gebildet. Ein ähnlicher Prozentsatz an 2'-substituierten Produkten tritt bei Azid-¹⁰⁾ bzw. Phenylmethanthiol¹³⁾-Behandlung von 8 auf (8% bzw. 12.7%).

Die Oxiranringöffnung von 1 und 8 führten wir außerdem mit Alkalihalogeniden in Gegenwart von Bortrifluorid-ätherat durch. Der Vorteil dieser Methode gegenüber der mit Halogenwasserstoff/Dimethylformamid besteht in kürzeren Reaktionszeiten und geringerer Adeninbildung. Beispielsweise läßt sich 1 durch 15minütiges Rühren mit Bortrifluorid-ätherat in Gegenwart eines großen Natriumjodidüberschusses in 80proz. Ausbeute in das Jodhydrin 6 überführen. Die dünn-schichtchromatographische Aufarbeitung des Filtrats liefert 3% der isomeren 2'-Jodverbindung 7. Durch katalytische Hydrogenolyse wird 6 in 3'-Desoxyadenosin (Cordycepin) übergeführt¹⁵⁾. Dieser Reaktionsweg bietet somit eine Alternative zur bisherigen Darstellung von Cordycepin aus 1, die über das 3'-Äthanthiolat verläuft und dessen Entschwefelung mit Schwierigkeiten verbunden ist¹⁶⁾.

⁵⁾ M. J. Robins, Y. Fouron und R. Mengel, *J. Org. Chem.* **39**, 1564 (1974).

⁶⁾ A. F. Russel, S. Greenberg und J. G. Moffat, *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 4025 (1973).

⁷⁾ M. J. Robins, R. Mengel und R. A. Jones, *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 4074 (1973).

⁸⁾ A. P. Martinez, D. F. Calkins, E. J. Reist, W. W. Lee und L. Goodman, *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 713 (1970).

⁹⁾ F. W. Lichtenhaler, K. Kitahara und K. Strobel, *Synthesis* **1974**, 860.

¹⁰⁾ R. Mengel und H. Wiedner, *Chem. Ber.* **109**, 433 (1976).

¹¹⁾ K. Miyai, R. K. Robins und R. L. Tolman, *J. Med. Chem.* **15**, 1092 (1972).

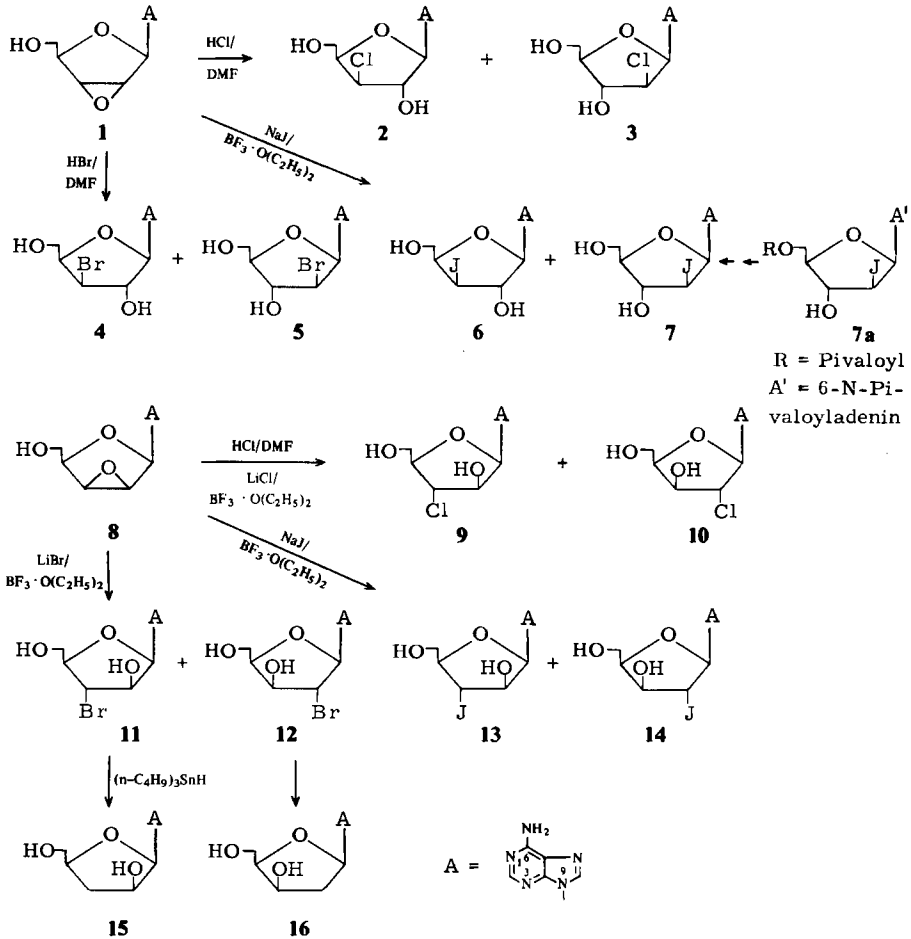
¹²⁾ C. D. Anderson, L. Goodman und B. R. Baker, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 3967 (1959).

¹³⁾ A. P. Martinez, W. W. Lee und L. Goodman, *J. Org. Chem.* **31**, 3263 (1966).

¹⁴⁾ E. J. Reist, D. F. Calkins und L. Goodman, *J. Org. Chem.* **32**, 2538 (1967).

¹⁵⁾ A. Todd und T. L. V. Ulbricht, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3275.

¹⁶⁾ W. W. Lee, A. Benitz, C. D. Anderson, L. Goodman und B. R. Baker, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 1906 (1961).



Um das nur in geringer Ausbeute anfallende 2'-Jodhydrin **7** eindeutig zu charakterisieren, haben wir seine Darstellung aus dem uns zugänglichen Derivat **7a** unternommen. Da Alkalibehandlung neben Abspaltung der Schutzgruppen auch Epoxidbildung bewirkt, muß die 3'-OH-Gruppe zuerst mit der Tetrahydropyranylgruppe geschützt werden. Nach Natriumhydroxid-Einwirkung wird mit Essigsäure behandelt, und das daraus resultierende Produkt ist mit obigem **7** identisch.

Die Bortrifluorid/Alkalihalogenid-Methode lieferte, auf **8** angewendet, mit Lithiumbromid das 2'-Isomere **12** in einer Ausbeute von 18%, das 3'-Isomere **11** in 44%. Bei der Reaktion von **8** mit Natriumjodid ist die Ausbeute im ganzen geringer, und wir konnten nur sehr wenig des 2'-Isomeren **14** isolieren. Aufgrund der geringen Menge dient uns das Massenspektrum als vorläufiger Strukturbeweis (siehe Spektrendiskussion).

Wie wir anhand der Chlornucleoside **9** und **10** feststellen konnten, ergibt **8** sowohl mit Chlorwasserstoff/Dimethylformamid als auch mit Lithiumchlorid/Bortrifluorid-ätherat ein Isomerenverhältnis von etwa 3 : 1.

Da die beiden isomeren Bromhydrine **11** und **12** durch die erwähnte Darstellungsmethode leicht zugänglich sind, haben wir ihre Reduktion mit Tributylzinnhydrid untersucht. Dazu haben wir beide Verbindungen zuerst mit Pivaloylchlorid zum vermutlichen Triacylprodukt acyliert. Zum einen werden die Produkte durch die Acylierung im Reaktionsmedium Benzol löslich, zum anderen wurde bei der Reduktion von Chlor-desoxyzuckern beobachtet, daß erst nach Acylierung der OH-Gruppen die Tributylzinnreaktion glatt verläuft¹⁷⁾.

Die Tripivaloylprodukte werden ohne weitere Reinigung 1 h in Benzol mit Tributylzinnhydrid in Gegenwart einer katalytischen Menge α,α' -Azobis(isobutyronitril) gekocht. Nach Abspaltung der Schutzgruppen mit Natriummethylat lassen sich die Epimeren des 3'-Desoxy- und 2'-Desoxyadenosins **15**, **16** in 80 bzw. 73% Ausbeute erhalten. Ihre physikalischen Daten sind mit den Angaben von Goodman und Mitarbb. in Einklang¹³⁾. Ikehara und Mitarbb. erhielten **16** durch Reduktion und anschließende Säurebehandlung von 8,2'-Anhydro-8-mercapto-9-(β -3',5'-O-isopropyliden-D-xylofuranosyl)adenin^{18a)}. Der von ihnen für **15** angegebene Schmelzpunkt liegt jedoch um ungefähr 30°C unter dem von Goodman und Mitarbb. sowie dem von uns gefundenen Wert^{18b)}.

Spektroskopische Daten und Struktur der synthetisierten Verbindungen

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

¹H-NMR-Spektren

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, zeigt – in [D₆]DMSO als Lösungsmittel – das anomere Proton eine charakteristisch geringe chemische Verschiebung, wenn zu ihm eine 2'-Hydroxylgruppe *cis*-ständig angeordnet ist. Für diesen Effekt gibt es inzwischen zahlreiche Beispiele^{10,19)}.

Trägt man die von Huggins²⁰⁾ angegebenen Elektronegativitätswerte ER der Halogen-substituenten gegen die chemische Verschiebungsdifferenz δ 2'-H – δ 3'-H auf, so stellt man bei den 3'-Halogen-*arabino*- und bei den 3'-Halogen-*xylo*-Verbindungen annähernd umgekehrte Proportionalität fest. An Hand der entsprechenden Halogenpyrimidinnucleoside wurde dieser Effekt erstmals von Cushley und Mitarbb. beobachtet²¹⁾. Wie sie außerdem fanden, besteht auch eine annähernd lineare Beziehung zwischen der vicinalen Kopplungskonstante $J_{2',3'}$ und der Elektronegativität des 3'-Substituenten. Solche Beziehungen sollten nicht überbewertet werden, zeigen sie doch nur, daß Elektronegativität und Bevorzugung einer bestimmten Ribosekonformation in die gleiche Richtung gehen. Als Trend können wir auch bei den von uns dargestellten 3'-Halogen-*xylo*-Verbindungen feststellen: größere Kopplungskonstante $J_{2',3'}$ mit abnehmender Elektronegativität des 3'-Substituenten. Im Falle der 2'-Halogenverbindungen reichen die wenigen Beispiele nicht aus, um eine Beziehung zwischen $J_{1,2'}$ und Elektronegativität des 2'-Substituenten herzustellen.

¹⁷⁾ H. Arita, N. Ueda und Y. Matsushima, Bull. Chem. Soc. Japan **45**, 567 (1972).

¹⁸⁾ ^{18a)} M. Ikehara, Y. Nakahra und S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. **19**, 538 (1971). – ^{18b)} Wie uns Prof. Ikehara mitteilte, enthielt sein Produkt $\frac{1}{2}$ mol Kristallwasser.

¹⁹⁾ L. B. Townsend in Synthetic Procedures in Nucleic acid Chemistry, Vol. 2, S. 333, Ed. W. W. Zorbach und R. S. Tipson, Wiley-Interscience, New York 1973.

²⁰⁾ M. L. Huggins, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4123 (1953).

²¹⁾ R. J. Cushley, J. F. Codington und J. J. Fox, Can. J. Chem. **46**, 1131 (1968).

Tab. 1. ¹H-NMR-Daten (100 MHz) der modifizierten Adenosinnucleoside^{a)} [δ -Werte in ppm]

	8-H 2-H	6-NH ₂	1'-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H _A , H _B	2'-OH	3'-OH	5'-OH
2	8,28 s 8,18 s	7,33 d	5,9 d	4,82 m	4,55 m	4,48 m	3,80 br d	6,37 d	—	5,30 br ^{b)}
4	8,32 s 8,20 s	7,36 s	5,9 d	4,95 q	4,58 t	4,35 q	3,80 br d	6,39 d	—	5,40 br
6	8,43 s 8,25 s	7,42 s	5,87 d	5,01 q	4,55 t	4,15 quint.	3,82 br	6,30 d	—	5,62 t
7	8,48 s 8,30 s	7,50 s	6,42 d	4,85 m	4,75 m	3,82 br	3,82 br	—	6,10 br	5,00 br
9	8,34 s 8,24 s	7,32 s	6,43 d	4,70 m	4,55 m	4,10 m	3,80 br	6,23 d	—	5,30 t
10	8,47 s 8,32 s	7,48 s	6,33 d	4,93 t	4,50 m	4,40 m	3,85 br	—	6,40 br	5,00 t
11	8,37 s 8,35 s	7,30 s	6,43 d	4,80 q	4,57 t	4,20 m	3,80 br	6,23 d	—	5,33 t
12	8,43 s 8,30 s	7,45 s	6,47 d	4,93 t	4,55 m	4,40 q	3,80 t	—	6,42 d	5,00 t
13	8,37 s 8,22 s	7,27 s	6,33 d	4,78 q	4,45 m	4,25 m	3,80 br	6,10 d	—	5,32 t
15	8,46 s 8,29 s	7,32 s	6,29 d	4,58 m	2,04 m (H _B) 2,35 m (H _A)	4,18 m	3,73 br	5,48 d	—	5,22 t
16	8,50 s 8,30 s	7,42 s	6,40 q	2,32 m (H _B) 2,83 m (H _A)	4,45 m	3,98 m	3,78 t	—	6,03 d	5,72 t

^{a)} Die Spektren wurden in [D₆]DMSO (TMS interner Standard) aufgenommen.^{b)} br = breit.

Tab. 2. Kopplungskonstanten 1. Ordnung (Hz) der modifizierten Adenosinnucleoside

	$J_{1:2'}$	$J_{2:3'}$	$J_{3:4'}$	$J_{4:5'A}$	$J_{4:5'B}$	$J_{5'A,5'B}$	$J_{2'H,OH}$	$J_{3'H,OH}$	$J_{5'H,OH}$	Sonstige
2	4.2	4	u	4	4	0	5	—	u ^{a)}	
4	4.5	4.5	5	4.5	4.5	0	5.5	—	u	
6	5.5	6.5	6.5	3.8	3.8	u	5.5	—	5.5	
7	6	u	u	u	u	u	—	u	u	
9	5.7	u	u	u	u	u	5.5	—	5.5	
10	3.7	3.5	u	5	5	0	—	u	u	
11	6	8	8	u	u	u	5.5	—	u	
12	3.8	3.5	5	5	5	0	—	5.5	5.5	
13	6.2	8.5	8.5	u	u	u	6	—	u	
15	5.5	6.7(H _B) 6.7(H _A)	7.5(H _B) 5.5(H _A)	u	u	u	5.5	—	5.5	$J_{5'A,3'B} = 13$
16	3(H _B) 8.5(H _A)	<1(H _B) 5.5(H _A)	u	u	u	u	—	5.7	5.5	$J_{2'A,2'B} = 15$

u = unaufgelöst.

Tab. 3. Charakteristische Fragmente aus den Massenspektren der modifizierten Adenosinnucleoside. 70 eV, 150–225°C, Direkteinlaß, in Klammern relative Intensität in %

	M	M - CH ₂ O	M - X ^{a)}	M - [X + CH ₂ O]	M - [X + CH ₂ O] - H ₂ O	H [⊕] CH = CHR	H [⊕] - CHO	B [⊕] = CH ₂	B + 2H	B + H	Andere charakteristische Ionen
2	285 ^{b)} (5)	255 ^{b)} (1)	250 (15)	220 (24)	202 (2.5)	178 (4)	164 (62)	148 (6)	136 (47)	135 (100)	190 (2) ^{d)}
4	329 ^{c)} (3)	299 ^{c)} (0.7)	250 (12)	220 (32)	202 (5)	178 (1.5)	164 (74)	148 (5)	136 (65)	135 (100)	190 (2) ^{d)}
6	377 (3)	347 (3)	250 (3)	220 (30)	202 (9)	178 (1)	164 (45)	148 (6)	136 (45)	135 (100)	190 (4) ^{d)}
7	377 (0.5)	347 (3)	250 (2)	220 (7)	202 (2.5)	288 (0.5)	164 (20)	148 (2)	136 (65)	135 (100)	190 (4) ^{d)} , 162 (5) ^{e)}
9	285 ^{b)} (12)	255 ^{b)} (3)	250 (16)	220 (27)	202 (14)	178 (2)	164 (100)	148 (8)	136 (56)	135 (90)	
10	285 ^{b)} (10)	255 ^{b)} (4)	250 (8)	220 (18)	202 (18)	196 ^{b)} (10)	164 (37)	148 (2)	136 (52)	135 (100)	190 (34) ^{d)} , 162 (13) ^{e)}
11	329 ^{c)} (3)	299 ^{c)} (2)	250 (4)	220 (17)	202 (9)	178 (<1)	164 (100)	148 (8)	136 (47)	135 (70)	190 (3) ^{d)}
12	329 ^{c)} (4)	299 ^{c)} (1)	250 (11)	220 (10)	202 (30)	240 ^{c)} (0.5)	164 (37)	148 (5)	136 (53)	135 (100)	190 (32) ^{d)} , 162 (12) ^{e)}
13	377 (6)	347 (3)	250 (3)	220 (12)	202 (9)	178 (1)	164 (20)	148 (2)	136 (65)	135 (100)	190 (5) ^{d)}
14	377 (<0.5)	347 (1)	250 (1)	220 (5)	202 (1.5)	288 (<0.5)	164 (8)	148 (1)	136 (67)	135 (100)	190 (20) ^{d)} , 162 (6) ^{e)}
15	251 (4)	221 (9)	234 (2)	—	—	178 (17)	164 (100)	148 (14)	136 (55)	135 (98)	192 (3)
16	251 (7)	221 (1.5)	234 (2)	—	—	162 (74)	164 (13)	148 (<1)	136 (54)	135 (100)	191 (8)

^{a)} X = Halogen bzw. OH bei Verbindung 15 und 16.

^{b)} Diese Fragmente zeigen zusätzlich einen um 2 Masseneinheiten höheren ³⁷Cl-Isotopenpeak.

^{c)} Diese Fragmente zeigen zusätzlich einen um 2 Masseneinheiten höheren ⁸¹Br-Isotopenpeak.

^{d)} Ion „i“ in l. c. 25).

^{e)} Als mögliche Struktur könnte das bei Fragmentierung von 2'-Desoxyadenosin entstehende Ion „d₂“²⁵⁾ in Frage kommen.

Hervorzuheben sind die Spektren der Epimeren von 2'- und 3'-Desoxyadenosin **16** und **15**. Im Falle von **16** ist sowohl die Differenz der chemischen Verschiebungen der beiden C-2'-Protonen H_A und H_B $\delta 2'-H_A - \delta 2'-H_B$ als auch der Unterschied in den Kopplungskonstanten $J_{1',2'A}$ und $J_{1',2'B}$ größer als beim 2'-Desoxyadenosin. Das hat zur Folge, daß das für β -D-2'-Desoxy-D-*erythro*-pentofuranosyl-nucleoside charakteristische Pseudotriplett¹⁹⁾ des anomeren Protons als Quartett erscheint. Aus der Temperaturabhängigkeit der 220-MHz-Spektren von 2'-Desoxynucleosiden folgern Slessor und Tracey, daß von den 2'-Desoxynucleosiden der Purinreihe die ${}^2V \rightleftharpoons {}^2T_3 \rightleftharpoons V_3$ -Konformationen bevorzugt werden²²⁾. Dabei ordnen sie der *trans*-Kopplung zwischen 1'-H und 2'- H_A (dem bei tieferem Feld erscheinenden 2'-H) den größeren Wert zu. Sowohl bei **16** als auch bei dem sehr ähnliche Kopplungen wie **16** aufweisenden 3',5'-Dichlor-2',3',5'-tridesoxyadenosin²³⁾ zeigt das bei tieferem Feld erscheinende 2'-H ebenfalls die größere Kopplung.

Die Aufspaltung der beiden C-3'-Protonen in Verbindung **15** unterscheidet sich signifikant von der beim 3'-Desoxyadenosin beobachteten⁶⁾.

Massenspektren

Die Massenspektren zeigen die von McCloskey für Adenosinnucleoside angegebenen Bruchstücke²⁴⁾. Zusätzlich treten Fragmente $M - X$ ($X = \text{Halogen}$) auf. Die chlor- und bromhaltigen Fragmente werden am Auftreten der um zwei Masseneinheiten höheren ${}^{37}\text{Cl}$ bzw. ${}^{81}\text{Br}$ -Isotopenpeaks erkannt. Der $M - 30$ -Peak, für dessen Entstehung Verlust der 5'-Hydroxymethyl-Funktion unter gleichzeitiger Übertragung des 5'-OH-Protons zur Base vorgeschlagen wurde²⁴⁾, tritt bei all diesen Nucleosiden auf. Unser Strukturvorschlag für Verbindung **7** gründet sich auf das für den 2'-Substituenten charakteristische Bruchstück $\overset{\oplus}{\text{H}}\text{B} - \text{CH} = \text{CHR}$. Im Falle von **7** ($R = \text{J}$) tritt es bei $m/e = 288$ auf. Wenn $R = \text{Cl}$ ist, tritt dieses Fragment bei $m/e = 196$ auf; wenn $R = \text{Br}$ ist, ergeben sich die bei $m/e = 240$ und 242 mit gleicher Intensität auftretenden Ionen. Charakteristisch unterschiedlich ist dieses Fragment auch bei den beiden isomeren Desoxynucleosiden **15** und **16**. Während in **15** ($R = \text{OH}$) dieses Ion bei $m/e = 178$ erscheint, tritt es in Verbindung **16** ($R = \text{H}$) bei 162 auf. Für das $B + 30$ -Ion wurde die Struktur $\overset{\oplus}{\text{H}}\text{B} - \text{CHO}$ vorgeschlagen und für seine Entstehung eine Wasserstoffübertragung von der 2'-OH-Gruppe zur Base postuliert. Wie man aus Tab. 3 entnimmt, ist dieses Ion – in Übereinstimmung mit dem vorgeschlagenen Mechanismus²⁵⁾ – von höherer Intensität, wenn eine 2'-OH-Gruppe vorhanden ist. Den Fragmenten, die bei $m/e = 220$ und 202 auftreten, könnte man die Struktur eines Dihydrofurans und eines Furans zuordnen¹⁰⁾.

Für großzügige Unterstützung und anregende Diskussionen dankt R. Mengel Herrn Professor M. J. Robins (University of Alberta, Edmonton), in dessen Laboratorium R. M. erste Experimente zur vorliegenden Arbeit durchführte.

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.

²²⁾ K. N. Slessor und A. S. Tracey, Carbohydr. Res. **27**, 407 (1973).

²³⁾ H. P. C. Hogenkamp, Biochemistry **13**, 2736 (1974).

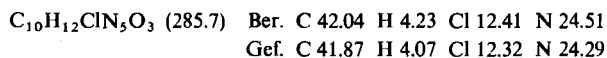
²⁴⁾ J. A. McCloskey in l. c.²⁾, S. 209.

²⁵⁾ S. J. Shaw, D. M. Desiderio, K. Tsuboyama und J. A. McCloskey, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 2510 (1970).

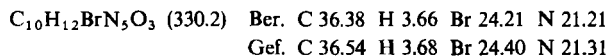
Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel F 1500 LS 254 (Fa. Schleicher & Schüll) verfolgt. Laufmittel: Äthylacetat/Methanol (5:1). Für Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Fa. Woelm 0.063–0.1 mm verwandt. Präparative Schichtchromatographie (PSC) wurde an Kieselgelplatten (20 × 40 cm, 2 mm Schichtdicke) 60 PF 254 (Fa. Merck) durchgeführt. – UV-Spektren: Cary-Recording-Spektrophotometer, Modell 15, der Fa. Applied Phys. Corp. ¹H-NMR-Spektren: Jeol-Spektrometer, Modell JNM MH-100 („external lock“). Massenspektren: Varian-MAT-Gerät CH7. – Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Schmelzpunkt-mikroskop der Fa. Leitz, Wetzlar. $[\alpha]_D$ -Werte: Perkin-Elmer Modell 241 MC Polarimeter (10 cm, 1 ml Mikrozelle).

9-(3-Chlor-3-desoxy-β-D-xylofuranosyl)adenin (**2**)⁶¹: 500 mg (2 mmol) **1** werden mit 10 ml 6.5 M HCl in wasserfreiem Dimethylformamid 8 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird in 30 ml einer auf –15°C gekühlten, methanol. Ammoniaklösung (gesättigt bei 0°C) eingegossen. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand mit 40 ml Wasser gelöst und 4 h mit Äthylacetat kontinuierlich extrahiert. Die organische Phase wird eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (140 g Kieselgel, 1.5 × 40 cm). Es wird mit Äthylacetat/Methanol (5:1) eluiert, und 10-ml-Fractionen werden gesammelt. Die Fractionen 7 bis 15 enthalten **2**. Nach dem Einengen wird zur Entfernung von anorganischen Verunreinigungen dreimal mit je 10 ml Pyridin versetzt und jeweils eingengt. Anschließend wird mit 70 ml siedendem Aceton digeriert und durch Kieselgur filtriert. Nach Einengen des Filtrats auf etwa 10 ml und nach 24 h Stehenlassen bei –20°C wird abfiltriert, der Niederschlag mit 5 ml kaltem Aceton nachgewaschen und bei 70°C i. Vak. getrocknet. Man erhält 455 mg (80%) farbloses, chromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch einheitliches Produkt. Zur Analyse werden 100 mg aus 10 ml Wasser umkristallisiert: Ausb. 40 mg vom Schmp. 192°C (Lit.⁶¹ Schmp. 194–196°C). UV (pH 7): λ_{\max} (lg ε) = 259 nm (4.19). $[\alpha]_D^{23} = -33.7^\circ$ (*c* = 0.24 in MeOH) [Lit.⁶¹ $[\alpha]_D^{23} = -31.6^\circ$ (*c* = 0.14 in MeOH)].



9-(3-Brom-3-desoxy-β-D-xylofuranosyl)adenin (**4**)⁶¹: 300 mg (1.2 mmol) **1** werden in 10 ml 2.5 M HBr in wasserfreiem Dimethylformamid 13 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen auf etwa 3 ml wird mit 30 ml Methanol versetzt und unter Rühren mit methanol. Ammoniaklösung (bei 0°C gesättigt) neutralisiert und eingengt. Der Rückstand wird in 10 ml Wasser gelöst, mit 5 g Säulenkieselgel versetzt und die Suspension eingengt. Der Rückstand wird auf eine Kieselgel-Trockensäule (2 × 40 cm) aufgegeben. Es wird mit Äthylacetat/Methanol (5:1) eluiert, und 10-ml-Fractionen werden gesammelt. Die Fractionen 10 bis 20 enthalten 293 mg (74%) chromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch reines **4**. Umkristallisation des Produkts aus 30 ml Wasser liefert 180 mg und Einengen des Umkristallisationsfiltrats auf 6 ml weitere 62 mg. Gesamtausb. 242 mg (61%) vom Schmp. 131–132°C (Lit.⁶¹ Schmp. 131–133°C). UV (pH 7): λ_{\max} (lg ε) = 258 nm (4.17). $[\alpha]_D^{23} = -25^\circ$ (*c* = 0.32 in MeOH) [Lit.⁶¹ $[\alpha]_D^{23} = -26.4^\circ$ (*c* = 0.15 in MeOH)].



9-(3-Desoxy-3-jod-β-D-xylofuranosyl)adenin (**6**)¹⁵¹ und 9-(2-Desoxy-2-jod-β-D-arabinofuranosyl)adenin (**7**): 200 mg **1** (0.8 mmol) und 500 mg (3.3 mmol) NaJ werden in 5 ml absol. Acetonitril mit 2 ml Bortrifluorid-diäthylätherat 15 min gerührt. Anschließend wird in 100 ml einer wässrigen Lösung von 5 g NaHCO₃ und 0.5 g Na₂S₂O₃ eingegossen, mit 30 ml gesättigter NaCl-Lösung versetzt und 4 h mit Äthylacetat kontinuierlich extrahiert. Nach dem Einengen zur Trockne wird der Rückstand in 7 ml heißem Wasser gelöst und 48 h bei 4°C stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wird filtriert, dreimal mit je 3 ml kaltem Wasser gewaschen und getrocknet (70°C, 1 Torr über P₂O₅).

Ausb. 195 mg **6** vom Schmp. 156°C (Lit.¹⁵⁾ Schmp. 186–188°C (Hemihydrat). UV (pH 7): λ_{\max} (lg ϵ) = 259 nm (4.19). $[\alpha]_D^{23} = -14.0^\circ$ ($c = 0.29$ in MeOH).

$C_{10}H_{12}N_5O_3$ (377.2) Ber. C 31.85 H 3.21 N 18.58 Gef. C 31.65 H 3.21 N 18.72

Die Mutterlage wird eingengt und durch PSC (Fließmittel Äthylacetat/MeOH (15:1)) gereinigt. Dadurch werden weitere 48 mg an **6** gewonnen. Gesamtausb. 243 mg (80%) an **6**. Eine Zone mit geringerem R_F -Wert enthält 354 OD = 9 mg (3%) eines Produkts, das chromatographisch und massenspektroskopisch mit **7** (siehe nachstehend) identisch ist.

Darstellung von 7 aus 9-(2-Desoxy-2-jod-5-O-pivaloyl- β -D-arabinofuranosyl)-6-N-pivaloyladenin (7a)²⁶⁾: 250 mg (1.3 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-hydrat werden in 6 ml Dioxan mit 750 mg Molekularsieb 4 Å gerührt. Nach 75 min werden 300 mg (0.54 mmol) **7a** und 2 ml Dihydropyran zugegeben. Nach weiteren 35 min wird mit 5 ml methanol. Ammoniaklösung (gesättigt bei 0°C) versetzt und rasch zur Trockne eingengt. Das zurückbleibende Öl wird für 140 min mit 10 ml einer 1proz. methanol. Natriumhydroxid-Lösung gerührt. Nach Neutralisation mit Eisessig wird eingengt und der Rückstand in 5 ml 30proz. wäßriger Essigsäure gelöst. Nach 4 d wird eingengt, der Rückstand an 2.5 g Säulenkieselgel adsorbiert und auf eine Kieselgelsäule (1.5 × 40 cm, gepackt in Äthylacetat) aufgegeben. Eluiert wird mit 1.5 Liter Äthylacetat, gefolgt von Äthylacetat/Methanol (15:1). Die Eluatfraktion von 1800 bis 2400 ml enthält 108 mg **7**. Nach Umkristallisation aus Wasser und Trocknen (80°C, 1 Torr über P_2O_5) verbleiben 75 mg (37%) analysenreines **7** vom Schmp. 163–164°C. UV (pH 7): λ_{\max} (lg ϵ) = 259 nm (4.18). $[\alpha]_D^{23} = -35.9^\circ$ ($c = 0.39$ in DMF).

$C_{10}H_{12}N_5O_3$ (377.2) Ber. C 31.85 H 3.21 J 33.65 N 18.58

Gef. C 32.04 H 3.28 J 33.87 N 18.58

9-(3-Chlor-3-desoxy- β -D-arabinofuranosyl)adenin (9) und 9-(2-Chlor-2-desoxy- β -D-xylofuranosyl)adenin (10)

a) 200 mg (0.8 mmol) **8** werden mit 3 ml 3 M HCl in wasserfreiem Dimethylformamid 14 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird in 40 ml einer 10proz. wäßrigen $NaHCO_3$ -Lösung eingegossen. Nach Versetzen mit 20 ml einer gesättigten NaCl-Lösung wird 4 h kontinuierlich mit Äthylacetat extrahiert. Nach 2 d wird der aus der organischen Phase abgeschiedene Niederschlag filtriert und aus 20 ml Wasser umkristallisiert. Nach Trocknen (70°C, 1 Torr über P_2O_5) verbleiben 85 mg (37%) **9** vom Schmp. 248°C. UV (pH 7): λ_{\max} (lg ϵ) = 259 nm (4.18). $[\alpha]_D^{23} = -63.7^\circ$ ($c = 0.38$ in DMF).

$C_{10}H_{12}ClN_5O_3$ (285.7) Ber. C 42.04 H 4.23 Cl 12.41 N 24.51

Gef. C 42.10 H 4.09 Cl 12.69 N 24.37

Die Filtrate werden eingengt und durch PSC gereinigt [Fließmittel Äthylacetat/Methanol (15:1), viermal entwickelt]. Die Zone mit geringerem R_F -Wert ergibt 19 mg **9**, Gesamtausb. 104 mg (45%).

Die Zone mit höherem R_F -Wert ergibt nach Aufarbeitung und Umkristallisation des Produktes aus Acetonitril 30 mg (13%) **10** vom Schmp. 174–175°C. UV (pH 7): λ_{\max} (lg ϵ) = 259 nm (4.18). $[\alpha]_D^{23} = -56.4^\circ$ ($c = 0.35$ in MeOH).

$C_{10}H_{12}ClN_5O_3$ (285.7) Ber. C 42.04 H 4.23 Cl 12.41 N 24.51

Gef. C 42.25 H 4.45 Cl 12.62 N 24.26

b) 50 mg (0.189 mmol) **8** werden mit 30 mg LiCl und 0.5 ml Bortrifluorid-diäthylätherat in 1.5 ml Acetonitril bei Raumtemp. gerührt. Nach 30 min wird in 50 ml 5proz. $NaHCO_3$ -Lösung eingegossen. Nach Versetzen mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung wird 8 h kontinuierlich mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingengt und wie oben aufgearbeitet. Ausb. an **9** 27 mg (47%), an **10** 10 mg (17%).

²⁶⁾ M. J. Robins und R. A. Jones, J. Org. Chem. 39, 113 (1974).

9-(3-Brom-3-desoxy- β -D-arabinofuranosyl)adenin (**11**) und 9-(2-Brom-2-desoxy- β -D-xylofuranosyl)adenin (**12**): 200 mg (0.8 mmol) **8** werden mit 200 mg (2.3 mmol) LiBr in 5 ml Acetonitril und 2 ml Bortrifluorid-diäthylätherat bei Raumtemp. gerührt. Nach 25 min wird die Mischung in 80 ml einer wäßrigen Lösung von 4 g NaHCO₃ und 0.4 g Na₂S₂O₃ eingegossen. Nach Versetzen mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung wird 6 h kontinuierlich mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingengt und der Rückstand in 35 ml siedendem Wasser gelöst. Nach 48 h Stehenlassen bei 4 °C wird der gebildete Niederschlag abfiltriert. Nach zweimaligem Waschen mit 2 ml kaltem Wasser und Trocknen (24 h, 70 °C, 1 Torr über P₂O₅) verbleiben 110 mg (41 %) **11** vom Schmp. 222 °C. UV (pH 7): λ_{\max} (lg ϵ) = 259 nm (4.18). $[\alpha]_D^{23} = -65.2^\circ$ ($c = 0.42$ in DMF).

C₁₀H₁₂BrN₅O₃ (330.2) Ber. C 36.38 H 3.66 Br 24.21 N 21.21

Gef. C 36.67 H 3.67 Br 24.31 N 21.51

Das Filtrat wird eingengt und durch PSC gereinigt [Fließmittel Äthylacetat/Methanol (15 : 1), viermal entwickelt]. Die Zone mit höherem R_F-Wert ergibt weitere 7 mg an **11**, Gesamtausb. an **11**: 117 mg (44 %).

Die Hauptzone mit geringerem R_F-Wert liefert nach Aufarbeitung 53 mg an **12**. Nach Umkristallisation aus 2 ml Acetonitril und Trocknen (48 h, 70 °C, 1 Torr über P₂O₅) werden 49 mg (18 %) **12** vom Schmp. 182 °C erhalten. UV (pH 7): λ_{\max} (lg ϵ) = 258 nm (4.18). $[\alpha]_D^{23} = -62.0^\circ$ ($c = 0.28$ in MeOH).

C₁₀H₁₂BrN₅O₃ (330.2) Ber. C 36.38 H 3.66 Br 24.21 N 21.21

Gef. C 36.64 H 3.87 Br 24.39 N 21.41

9-(3-Desoxy-3-jod- β -D-arabinofuranosyl)adenin (**13**) und 9-(2-Desoxy-2-jod- β -D-xylofuranosyl)adenin (**14**): 200 mg (0.8 mmol) **8** werden mit 300 mg (2 mmol) NaJ und 2 ml Bortrifluorid-diäthylätherat in 5 ml CH₃CN bei Raumtemp. gerührt. Nach 30 min wird die Mischung in 80 ml einer wäßrigen Lösung eingerührt, die 8 g NaHCO₃ und 0.8 g Na₂S₂O₃ enthält. Man versetzt mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung und extrahiert anschließend 5 h kontinuierlich mit Äthylacetat. Die organische Phase wird eingengt, der Rückstand in 50 ml siedendem Wasser gelöst, heiß filtriert und die Lösung 3 d im Kühlschrank aufbewahrt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und aus 20 ml Wasser umkristallisiert. Nach dem Trocknen (48 h, 80 °C, 1 Torr über P₂O₅) verbleiben 118 mg (39 %) an **13** vom Schmp. 216 °C. UV (pH 7): λ_{\max} (lg ϵ) = 259 nm (4.18). $[\alpha]_D^{23} = -70.2^\circ$ ($c = 0.44$ in DMF).

C₁₀H₁₂IN₅O₃ (377.2) Ber. C 31.85 H 3.21 J 33.65 N 18.58

Gef. C 31.61 H 3.49 J 33.59 N 18.33

Die Filtrate werden vereinigt und eingengt. Der Rückstand wird durch PSC gereinigt [Fließmittel: Äthylacetat/MeOH (15 : 1), viermal entwickelt]. Die beiden Hauptzonen werden abgetrennt. Die Zone mit größerem R_F-Wert ergibt 18 mg reines **13**, Gesamtausb. somit 136 mg (45 %). Die Zone mit geringerem R_F-Wert enthält 128 OD = 3 mg (1 %) des vermutlichen 9-(2-Desoxy-2-jod- β -D-xylofuranosyl)adenins (**14**). Charakterisierung durch Massenspektrographie, siehe Tab. 3.

9-(3-Desoxy- β -D-threo-pentofuranosyl)adenin (**15**)¹³⁾: 100 mg (0.3 mmol) **11** werden mit 0.5 ml (4.2 mmol) Pivaloylchlorid 14 h gerührt. Nach Zugabe von 0.5 ml Wasser wird nach 1 h eingengt und das zurückbleibende Öl in 50 ml Chloroform gelöst. Die organische Phase wird mit 20 ml 5proz. NaHCO₃-Lösung und 20 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Der Rückstand wird in 20 ml absol. Benzol gelöst, mit 30 mg α,α' -Azobis(isobutyronitril) (0.18 mmol) und 0.5 ml Tributylzinnhydrid 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird eingengt und der Rückstand 4 h mit 500 mg Natriummethylat in 15 ml Methanol gerührt. Nach Neutralisation mit Essigsäure wird die Lösung mit 5 g Säulenkieselgel versetzt und eingengt. Die Suspension des Rückstandes in Äthylacetat wird auf eine Kieselgelsäule (2.3 × 35 cm, gepackt in Äthylacetat) aufgegeben. Eluiert wird mit 500 ml Äthylacetat, gefolgt von Äthylacetat/Methanol (10 : 1), und 25-ml-Fractionen werden gesammelt. Die Fractionen 70–104 enthalten **15**. Nach dem

Einengen und Absublimieren der flüchtigen Zinnverunreinigungen (2 h, 70°C, 0.01 Torr) werden die verbleibenden 78 mg über eine Dowex-Säule 1 × 2 (OH[−]-Form, 2.3 × 11 cm) gereinigt. Es wird mit Wasser eluiert. Die Eluatfraktion von 770–1600 ml enthält 61 mg (80%) an **15**. Umkristallisation aus 2 ml Äthanol ergibt nach Trocknen (2 d, 90°C, 1 Torr über P₂O₅) 52 mg (68%) analysenreines **15** vom Schmp. 203°C (bei 192–193°C teilweises Schmelzen und erneutes Festwerden zu beobachten) (Lit.¹³) Schmp. 195–196°C). UV (pH 7): λ_{max} (lg ε) = 258 nm (4.17). [α]_D²³ = −26.5° (c = 0.50 in DMF) [Lit.¹³] [α]_D²⁷ = −27° (c = 1 in DMF)].

C₁₀H₁₃N₅O₃ (251.2) Ber. C 47.81 H 5.21 N 27.88 Gef. C 47.61 H 5.14 N 27.72

9-(2-Desoxy-β-D-threo-pentofuranosyl)adenin (**16**)^{13,18a}: 90 mg (0.27 mmol) **12** werden analog wie **11** mit Tributylzinnhydrid reduziert. Nach Säulenchromatographie ergeben sich 50 mg (73%) an **16**. Umkristallisation aus Äthanol ergibt 41 mg (60%). Schmp. 220–221°C (Lit.¹³) Schmp. 218.9–219.5°C, Lit.^{18a}) Schmp. 191–192°C). UV (pH 7): λ_{max} (lg ε) = 258 nm (4.17). [α]_D²³ = −76.2° (c = 0.49 in DMF) [Lit.¹³] [α]_D²⁴ = −76° (c = 1 in DMF)].

C₁₀H₁₃N₅O₃ (251.2) Ber. C 47.81 H 5.21 N 27.88 Gef. C 47.95 H 5.20 N 27.66

[385/75]