

Nucleoside, 41<sup>1)</sup>

## (1 → 5)-Verknüpfte Glucopyranosyl- und Galactopyranosyl-ribosen

Burckhard Kraska und Frieder W. Lichtenthaler\*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Hochschule Darmstadt, Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

Eingegangen am 8. September 1980

Acetobromglucose bzw. -galactose reagieren mit Benzyl-2,3-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribosid **6** in Gegenwart von  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  und  $\text{HgBr}_2$  in guter Ausbeute zu den  $\beta(1 \rightarrow 5)$ -verknüpften Disacchariden **11** und **16**, entsprechend führt die Umsetzung von **6** mit der 2-*O*-Benzyl-acetobromglucose **21** zum  $\alpha(1 \rightarrow 5)$ -Glucopyranosyl-ribosid **22**. Zemplén-Verseifung und Hydrogenolyse liefert die freien Hexosyl-ribosen. Schutzgruppenprobleme und Nebenreaktionen beeinträchtigen die Verwendung des leichter zugänglichen Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-ribosids **3** zur Glycosylierung. – Die Synthese von 5'-*O*-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)inosin (**27**) durch  $\text{SnCl}_4$ -katalysierte *N*-Glycosidierung des Heptaacetates **13** mit Bis(trimethylsilyl)hypoxanthin **25** zeigt die Überführbarkeit von Hexosyl-ribosiden in Nucleoside.

Nucleosides, 41<sup>1)</sup>

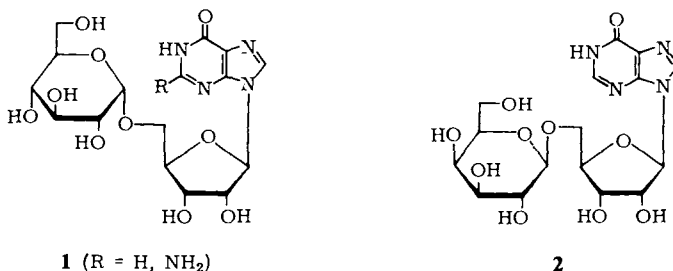
## (1 → 5)-Linked Glucopyranosyl- and Galactopyranosyl-riboses

Acetobromoglucose and Acetobromogalactose readily react with benzyl 2,3-di-*O*-acetyl- $\beta$ -D-riboside **6** in the presence of  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  and  $\text{HgBr}_2$  to give the  $\beta(1 \rightarrow 5)$ -linked disaccharides **11** and **16** in good yields. Correspondingly, reaction of **6** with 2-*O*-benzyl-acetobromoglucose **21** affords the  $\alpha(1 \rightarrow 5)$ -glucopyranosyl-riboside **22**. Zemplén saponification and hydrogenolysis yields the free hexosyl-riboses. The use of the more readily accessible benzyl 2,3-*O*-isopropylidene-riboside **3** for glycosylations is impaired by side reactions as well as difficulties in removal of blocking groups. – The synthesis of 5'-*O*-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)inosin (**27**) by  $\text{SnCl}_4$ -catalyzed *N*-glycosidation of heptaacetate **13** with bis(trimethylsilyl)hypoxanthine **25** demonstrates the convertibility of hexosyl-riboses into nucleosides.

Aus Hexopyranosen und D-Ribofuranose aufgebaute Disaccharide sind in den letzten Jahren zunehmend in der Natur aufgefunden worden, und zwar als Strukturelemente so verschiedener Stoffklassen wie Aminoglycosid-Antibiotika, Lipopolysaccharide und Glycosyl-nucleoside. So enthalten die Antibiotika des Neomycin-, Hybrimycin- und Lividomycin-Typs  $\alpha(1 \rightarrow 3)$ -verknüpfte Disaccharid-Bausteine aus 2,6-Diamino-2,6-dideoxy-D-glucose bzw. -L-idose und D-Ribose (Neosamin B und C)<sup>2)</sup>. In *O*-spezifischen Seitenketten einer Reihe von *Klebsiella*-Lipopolysacchariden sind L-Rhamnosyl-D-ribose-Einheiten in  $\alpha(1 \rightarrow 2)$ <sup>3)</sup>- und  $\alpha(1 \rightarrow 3)$ -Verknüpfung<sup>4)</sup> oder D-Galactosyl- $\alpha(1 \rightarrow 2)$ -D-ribose-Elemente<sup>5)</sup> realisiert, während das Polysaccharid-Antigen von *Eubacterium saburreum* Ribofuranose-Einheiten enthält, die über *O*-2 mit

Chem. Ber. 114 (1981)

Galactose und über *O*-3 mit Fucose<sup>6)</sup> oder Tyvelose<sup>7)</sup> verknüpft sind. Eine (1 → 5)-Verknüpfung von Hexose und Ribose weisen dagegen die erst neuerdings in Bakterienkulturen aufgefundenen Glycosyl-ribonucleoside des Typs **1**<sup>8)</sup> und **2**<sup>9)</sup> auf.



Konstitution und Verknüpfungsart dieser Disaccharid-Einheiten wurde durch chromatographische Identifizierung der bei Hydrolyse gebildeten Monosaccharide, durch Methylierungsanalysen und Periodatstudien sowie anhand spektroskopischer Daten ermittelt; keine dieser Hexosylribosen konnte bislang in Substanz isoliert oder durch chemische Synthese zugänglich gemacht werden. Lediglich eine 3-*O*- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-D-ribose, durch Nitromethan-Kettenverlängerung von 2-*O*- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-D-erythrose im Gemisch mit der Glucosylarabiose erhalten<sup>10)</sup>, ist ausreichend charakterisiert; die Glycosylierungen von Methyl-2,3-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-ribosid mit Acetobromglucose<sup>11)</sup> sowie von Methyl-2,5-di-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribosid mit 1-Halogen-Derivaten des Glucosamins und der 2,6-Diaminoglucose<sup>12)</sup> verlaufen in unbefriedigenden Ausbeuten und führen jeweils zu Produkten, die nicht voll deblockiert werden können. Enzymatische Verfahren zur Darstellung von Hexosyl-ribosen<sup>13)</sup> oder Hexosyl-ribonucleosiden<sup>14)</sup> liefern nur schwer trennbare Gemische von (1 → 3)-, (1 → 5)- und z. T. (1 → 2)- und (1 → 4)-Disacchariden, da der Glycosyltransfer auf Ribose offenbar nur geringe Stereoselektivität aufweist.

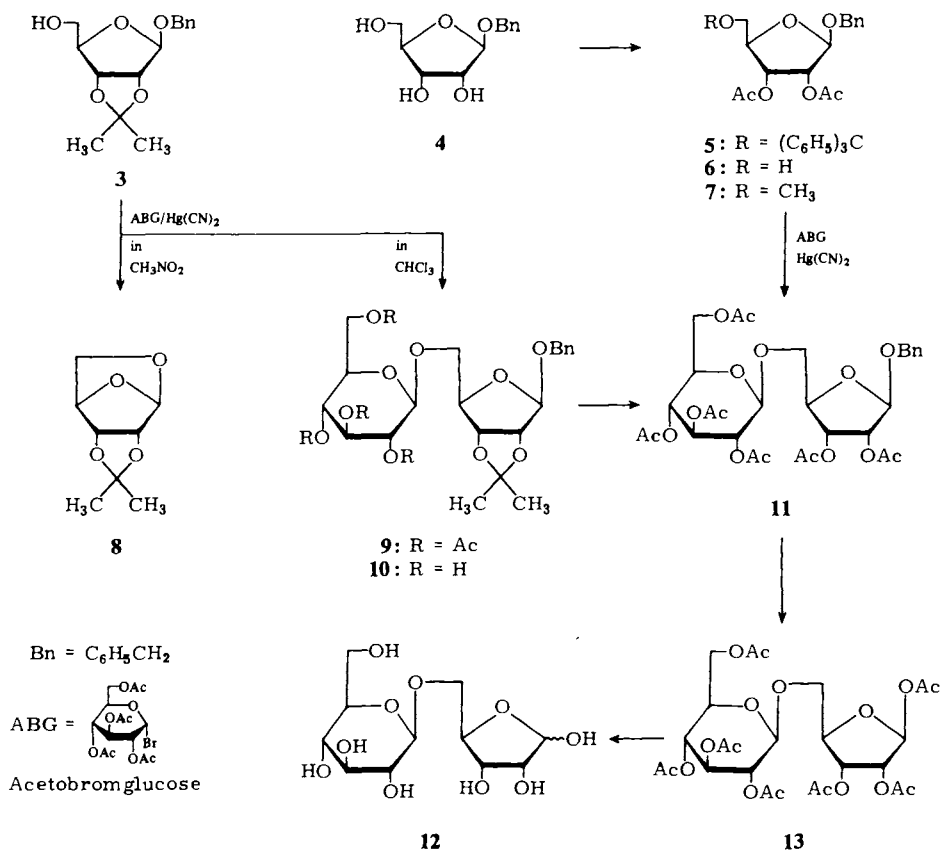
In Hinblick auf die mögliche Regulationsfunktion der Glycosylnucleoside des Typs **1** und **2** bei Enzymen des Kohlenhydratstoffwechsel<sup>15)</sup>, deren Überprüfung ihre chemische Synthese erforderlich machte, haben wir uns mit Darstellungen der zugrundeliegenden  $\beta$ (1 → 5)- bzw.  $\alpha$ (1 → 5)-verknüpften Disaccharide aus Glucose bzw. Galactose und Ribose auseinandergesetzt. Im folgenden beschreiben wir ihre Synthese sowie Versuche zu ihrer *N*-Glycosidierung mit Purin-Nucleobasen, als Alternativ-Zugang zu den natürlichen Hexosyl-Nucleosiden.

### 1. 5-*O*-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)- und 5-*O*-( $\beta$ -D-Galactopyranosyl)-D-ribose

Von den zahlreichen Methoden<sup>16)</sup> zur Knüpfung der Disaccharidbindung wählten wir zunächst die experimentell einfache und bewährte Helferich-Variante<sup>17)</sup> der Koenigs-Knorr-Reaktion. Umsetzung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid („Acetobromglucose“) mit Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosid (**3**)<sup>18)</sup> in Benzol/Nitromethan bei 60°C führt fast ausschließlich zu 1,5-Anhydro-2,3-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranose (**8**)<sup>19)</sup>; Disaccharide sind nur in Spuren nachweisbar. Plausibler Mechanismus für den Übergang **3** → **8** ist die Lewis-Säure-induzierte Glycosid-Spaltung unter Bildung eines Carbenium-Oxonium-Ions, das sich durch nucleophilen Angriff der primären Hydroxygruppe zum Dioxabicycloheptan-Derivat **8** stabilisiert. Dieser Befund ist nicht überraschend, da sich 1,5-Anhydroribose auch bei der

Umsetzung von Ribofuranosylchloriden mit Carbanionen<sup>20)</sup> und aus Purin-Ribosiden bei der kürzlich beschriebenen Zuckeraustausch-Reaktion<sup>21)</sup> bildet.

Setzt man **3** dagegen in weniger polaren Lösungsmitteln wie Benzol oder Chloroform mit Acetobromglucose in Gegenwart von  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  um, so entsteht die Anhydridoribose **8** nur in geringem Umfang, und das  $\beta(1 \rightarrow 5)$ -verknüpfte Disaccharid **9** kann in kristallisierter Form in 70proz. Ausbeute isoliert werden. Das bei der Helferich-Reaktion gelegentlich ebenfalls erhältliche  $\alpha$ -verknüpfte Disaccharid läßt sich hier nur in Spuren nachweisen. Die Konstitution des Produktes **9** als die eines Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-5-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- $\beta$ -D-ribofuranosids folgt eindeutig aus den spektroskopischen Daten. Das EI-Massenspektrum liefert den für Isopropyliden-Verbindungen charakteristischen ( $M^+ - \text{CH}_3$ )-Peak bei  $m/e = 595$  neben Fragmenten, die sich vom Molekül-Ion durch Abspaltung von Acetylgruppen oder durch Bindungsbruch zwischen Hexose und Pentose bzw. Disaccharid und Aglycon ableiten. Die  $\beta$ -Verknüpfung ergibt sich aus einem 8.5-Hz-Dublett bei  $\delta = 4.66$  für das anomere Proton des Glucosyl-Rests, was die diaxiale Anordnung der Protonen beweist. Der Drehwert des Produktes von  $[\alpha]_D = -40^\circ$  steht mit dieser Konfiguration ebenfalls in guter Übereinstimmung.



Zemplén-Verseifung von **9** liefert praktisch quantitativ das kristallisierte Isopropyliden-Derivat **10**, bei dessen Entacetalisierung selbst unter schonenden Bedingungen (wäßrige Trifluoressigsäure bei 20°C<sup>22</sup>) eine teilweise Spaltung der Disaccharid-Bindung eintritt. Reacetylierung des Reaktionsgemisches und chromatographische Abtrennung der Nebenprodukte (peracetylierte Monosaccharide und **8**) führt zum Hexaacetat **11** in 50proz. Ausbeute, das nach hydrogenolytischer Entfernung der Benzylgruppe und erneuter Acetylierung das kristallisierte Heptaacetat **13** der 5-*O*-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-D-ribofuranose liefert. Neben der Elementaranalyse belegen MS- und NMR-Daten Konstitution und Konfiguration. So zeigt das Massenspektrum charakteristische Fragmente, die durch Abspaltung von Keten oder Essigsäure aus dem Molekül-Ion bei  $m/e = 606$  entstehen, sowie Massenlinien bei  $m/e = 331$  und 275, die den beiden Molekülhälften nach Spaltung der interglycosidischen Bindung zuzuordnen sind. Aus dem komplexen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (100 MHz) sind lediglich die Zuordnung der Resonanzen von 1-H (Ribose) und 1'-H (Glucose) bei  $\delta = 6.14$ ,  $J_{1,2} = 0.5$  Hz, bzw.  $\delta = 4.61$ ,  $J_{1,2'} = 8.0$  Hz, sowie die Ermittlung der Acetylgruppenzahl zweifelsfrei möglich und mit der angegebenen  $\beta(1 \rightarrow 5)$ - $\beta$ -Konfiguration von **13** in Einklang. Weitergehende Aussagen gestatten <sup>13</sup>C-NMR-Daten (s. unten).

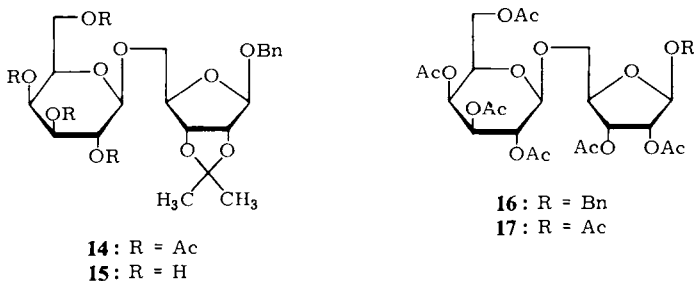
Die  $\beta(1 \rightarrow 5)$ -Glucosyl-ribose **12** konnte durch Entacetylierung des Peracetats **13** gewonnen und als chromatographisch einheitliche, amorphe Substanz charakterisiert werden. Das alleinige Auftreten des (M + Na)<sup>+</sup>-Peaks bei  $m/e = 325$  bei der Ionenanlagerungs-Massenspektrometrie<sup>23</sup> der aus Wasser gefriergetrockneten Substanz beweist das Vorliegen eines Disaccharids wie **12** mit der erwarteten Molekülmasse 312. Enzymatische Spaltbarkeit von **12** durch  $\beta$ -Glucosidase und Resistenz gegenüber Maltase bestätigen die spektroskopisch ermittelte  $\beta$ -Konfiguration.

Die Schwierigkeiten bei der Deblockierung des Ribose-Teils veranlaßten uns, die Synthese für das Disaccharid **12** mit einer verbesserten Schutzgruppentechnik zu optimieren, insbesondere im Hinblick auf die aufwendigere Synthese des  $\alpha$ -Disaccharids **24**. Hierzu wurden die 2,3-Di-*O*-acetyl- und 2,3-Di-*O*-benzylriboside **6** und **18** erstmals dargestellt, und zwar durch selektive Tritylierung von **4** und nachfolgende Acylierung (Acetanhydrid/Pyridin) bzw. Benzylisierung (Natriumhydrid/Benzylbromid/*N,N*-Dimethylformamid) zu den entsprechenden Tritylethern **5** und **19**, aus denen die 5-*O*-Tritylgruppe durch Behandeln mit Chlorwasserstoff in Dioxan abgespalten wurde.

Aus der Analyse von <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Spektren (Tab. 1 und 2) ergibt sich kein Hinweis auf eine mögliche Wanderung von Schutzgruppen oder Anomerisierung unter den Reaktionsbedingungen. Zur Sicherheit wurden die Di-*O*-acetyl- bzw. Di-*O*-benzyl-Derivate **6** bzw. **18** mit Diazomethan/Bortrifluorid oder Methyljodid/Natriumhydrid in die 5-*O*-Methyl-Derivate **7** und **20** übergeführt. Beide Verbindungen liefern nach katalytischer Hydrierung und/oder Verseifung erwartungsgemäß 5-*O*-Methyl-D-ribose<sup>24</sup>.

Die Kondensation von „Acetobromglucose“ mit dem Diacetylribosid **6** in Benzol verlief wesentlich günstiger als die Umsetzung mit der 2,3-*O*-Isopropyliden-Verbindung **3**. Neben geringen Mengen an Edukt konnte nach chromatographischer Reinigung das Hexaacetat **11** in 80proz. Ausbeute erhalten werden, das in seinen physikalischen Daten mit dem über die Isopropyliden-Verbindung erhaltenen Produkt übereinstimmte und nach Hydrogenolyse und Reacetylierung das  $\beta$ -verknüpfte Disaccharid **13** lieferte.

In analoger Reaktion läßt sich 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-galactopyranosylbromid (ABGal) mit den Benzyl-ribosiden **3** bzw. **6** umsetzen. Mit ersterem entsteht glatt das  $\beta$ -Disaccharid **14**, das in Form seines gut kristallisierenden Entacetylierungsproduktes **15** eindeutig charakterisiert wurde. Die weitergehende Deblockierung im Riboseteil verlief jedoch erwartungsgemäß (s. oben) unter teilweiser Spaltung der Intersaccharid-Bindung, so daß der alternative Weg über das aus **6** gebildete Benzylhexaacetat **16** vorteilhafter ist. So gelingt die Darstellung des 5-*O*-( $\beta$ -D-Galactopyranosyl)-D-ribofuranoseheptaacetats **17** ausgehend von **6** über **16** und dessen Hydrogenolyse und nachfolgende Acetylierung in einer Gesamtausbeute von 73% über drei Stufen. Konstitutions- und Konfigurationszuordnung ergab sich analog dem *gluco*-Disaccharid **13** aus NMR- und MS-Daten.



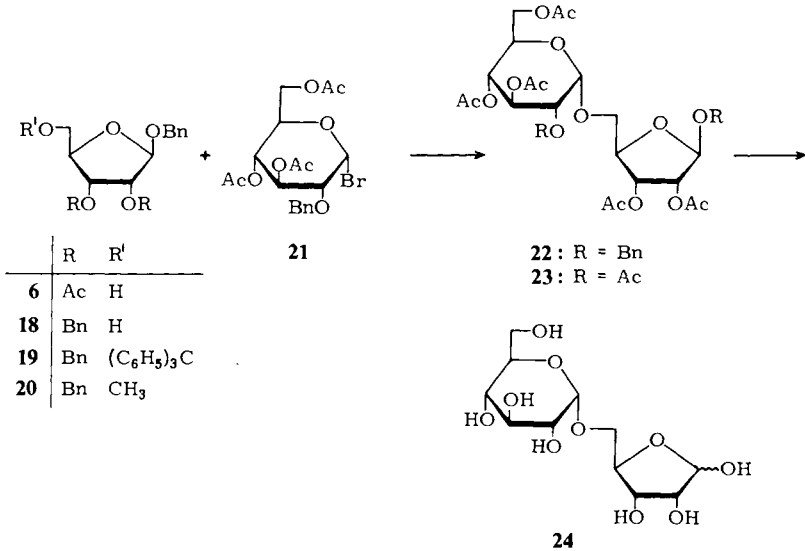
## 2. 5-*O*-( $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-D-ribofuranose

Die stereospezifische Synthese *cis*-verknüpfter Disaccharide mit D-Glucose als Glycosylkomponente ist trotz vielfältiger methodischer Verbesserungen<sup>16)</sup> noch immer aufwendig. Um einen sterisch einheitlichen Ablauf in Richtung auf das gewünschte  $\alpha$ -Glycosid zu bewirken, wurde von einem Glycosylhalogenid mit nicht partizipierender *O*<sup>2</sup>-Schutzgruppe ausgegangen, und zwar dem Tri-*O*-acetyl-2-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucosylbromid<sup>25)</sup> (**21**). So führte dessen Umsetzung mit dem Benzylribosid **6** unter Helferich-Bedingungen in Benzol bei nahezu quantitativem Gesamtumsatz zu einem ca. 9:1-Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Disaccharid, aus dem das  $\alpha$ -Isomere **22** durch Säulenchromatographie in 80proz. Ausbeute abgetrennt werden konnte. Trotz des bei 100 MHz noch sehr komplexen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums läßt sich daraus die  $\alpha$ -Verknüpfung des Disaccharids **22** beweisen; die 2'-*O*-Benzylgruppe führt nämlich zu einer deutlichen Hochfeld-Verschiebung des 2'-H-Signals ( $\delta = 3.56$ ), dessen Kopplungskonstante ( $J_{1,2'} = 3.5$  Hz) einer *a,e*-Anordnung der Protonen an C-1'/C-2' entspricht. Die gleiche Kopplung findet sich auch in dem Dublett bei  $\delta = 4.78$ , das damit 1'-H zuzuordnen ist.

Zur weiteren Charakterisierung wurde **22** hydrogenolytisch debenzyliert und durch Behandlung mit Pyridin/Acetanhydrid in das gut kristallisierende Heptaacetat **23** der 5-*O*-( $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)- $\beta$ -D-ribofuranose übergeführt (75%). Zemplén-Verseifung überführt **23** in die freie  $\alpha$ (1  $\rightarrow$  5)-Glucosyl-ribose **24**, die im Gegensatz zum  $\beta$ -Disaccharid **12** durch  $\alpha$ -Glucosidase gespalten wird. FD-Massenspektrometrie liefert auch hier den  $(M + Na)^+$ -Peak als intensivste Massenlinie bei  $m/e = 325$  neben schwachen Fragmenten, die durch Abspaltung von Wasser und Spaltung der Disaccharid-Bindung

zustandekommen. Anders als **12** ist das  $\alpha$ -verknüpfte Disaccharid in Lösung wenig beständig; nach einigen Tagen bei Raumtemperatur ist papierchromatographisch eine partielle Spaltung in die Monosaccharide zu beobachten.

Diese Labilität zeigt sich auch in unerwarteten Schwierigkeiten bei der Deblockierung des Kondensationsproduktes von 1,2,3-Tri-*O*-benzyl- $\beta$ -D-ribosid **18** mit 2-*O*-Benzyl-acetobromglucose (**21**). Das gebildete Tri-*O*-acetyl-tetra-*O*-benzyl-glucosyl-ribosid liefert nach Hydrogenolyse ein Disaccharid-triacetat (FD-MS:  $m/e = 480$ ), das selbst bei Acetylierung unter schonenden Bedingungen infolge Spaltung der Intersaccharid-Bindung überwiegend die Peracetate der entsprechenden Monosaccharide ergab.



Die für die eindeutige Konstitutionsermittlung aller neu synthetisierten Hexosylribofuranosen entscheidenden <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (Tab. 1) zeigen mit 96.8 ppm<sup>26)</sup> ( $\alpha$ -Glycosid **23**) und 100.9 bzw. 101.3 ppm ( $\beta$ -Glycoside **13** und **17**) die erwartete Resonanzlage des anomeren Kohlenstoffatoms im Hexose-Teil. Darüber hinaus ist die starke

Tab. 1. <sup>13</sup>C-NMR-Daten<sup>a)</sup> peracylierter 5-*O*-Hexopyranosyl-D-ribofuranosen im Vergleich mit den entsprechenden Monosaccharid-Analogen

Verb.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'
<b>13</b>	98.1	74.2	70.3	80.9	68.9	100.9	71.1	72.8	68.5	72.0	61.9
<b>17</b>	98.1	74.1	70.9	81.5	69.1	101.3	71.4	70.5	66.9	66.9	61.2
<b>23</b>	98.0	74.6	70.6	81.4	69.2	96.8	70.7	69.9	68.6	68.0	62.0
<b>6</b>	104.6	75.4	71.2	82.3	62.9						
<b>28</b> <sup>b)</sup>	98.1	74.1	70.5	79.3	63.6						
<b>29</b> <sup>c)</sup>						96.95	70.95	70.25	68.75	67.30	62.05
<b>29</b> <sup>c)</sup>						101.70	71.40	73.05	68.60	71.95	62.00

<sup>a)</sup> In CDCl<sub>3</sub> gegen TMS als inneren Standard;  $\delta$  in ppm. – <sup>b)</sup> 1,2,3,5-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose. – <sup>c)</sup>  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Anomere von Methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranosid; Daten aus Lit.<sup>28)</sup>

diamagnetische Verschiebung des Signals für C-5 der Ribose um ca. 6 ppm ein Beweis für die (1 → 5)-Verknüpfung der beiden Monosaccharide. Die  $^1J$ -Kopplungskonstanten für C-1'/1'-H sind mit Werten von 158 Hz in **13** bzw. 161 Hz in **17** und 174 Hz für **23** ebenfalls in guter Übereinstimmung mit den für  $\beta$ - bzw.  $\alpha$ -verknüpften Disacchariden zu erwartenden Werten<sup>26,27</sup>. Für die Konfiguration an C-1 des Ribose-Teils ergibt sich aus chemischer Verschiebung (ca. 98 ppm) und  $^1J$ -Kopplungskonstante (180 Hz) die  $\beta$ -Anordnung.

Tab. 2.  $^1\text{H}$ -NMR-Daten von Benzyl- $\beta$ -D-ribofuranosiden<sup>a)</sup>

Verb.	1-H ( $J_{1,2}$ )	2-H ( $J_{2,3}$ )	3-H ( $J_{3,4}$ )	4-H ( $J_{4,5A}$ )	$5_A$ -H ( $J_{5A,5B}$ )	$5_B$ -H ( $J_{4,5B}$ )	Benzyl- CH <sub>2</sub>	Andere <sup>c)</sup>
<b>3</b>	5.15 d	4.90 d	4.68 d	4.46 t	3.70 s <sup>b)</sup>	4.70 dd	1.30 s 1.46 s	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C
<b>5</b>	5.15 d (0.6)	5.39 dd (4.5)	5.44 dd (5.5)	4.35 oct (4.5)	3.31 d <sup>b)</sup> (4.0)	4.64 dd	1.99 s 2.06 s	Acetyl
<b>6</b>	5.15 d (0.8)	5.33 dd (5.0)	5.44 t (5.0)	4.27 oct (4.5)	3.84 dd (-11.0)	3.64 dd (4.0)	4.70 dd 2.10 s	Acetyl
<b>7</b>	5.15 d (0.8)	5.29 dd (4.5)	5.46 t (4.5)	4.20 m	3.48 d <sup>b)</sup>	—	4.68 dd 2.09 s 2.11 s 3.33 s	Acetyl OCH <sub>3</sub>
<b>18</b>	5.08 s (<0.5)	4.16–4.70 m	—	(4.5)	3.40 dd (-11.0)	3.20 dd (4.5)	4.40 m	—
<b>19</b>	5.12 s	3.95 d (5.0)	4.10–4.40 m	(4.0)	3.54 dd (-12.0)	3.80 dd (3.5)	4.60 m	—
<b>20</b>	5.16	3.94 dd	4.06 dd	4.38 m	3.50 m <sup>b)</sup>	4.60	3.40 s	OCH <sub>3</sub>

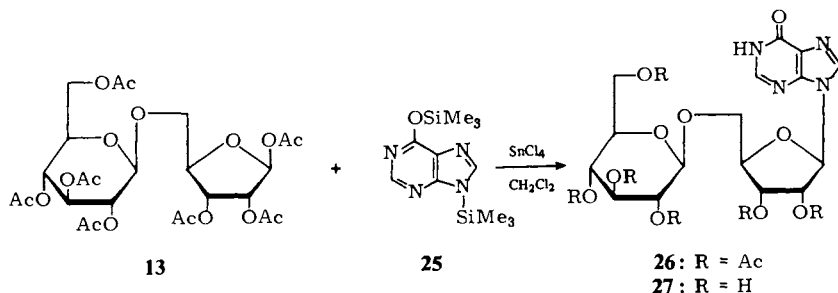
a) 100 MHz in CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ -Werte in ppm; Kopplungskonstanten in Hz; TMS als innerer Standard.

— b) AB-Teil eines ABM-Systems. — c) Aromatische Protonen jeweils um 7.30 ppm.

### 3. 5'-O-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)inosin

Mit der Synthese der Disaccharide **13**, **17** und **23** eröffnet sich ein Weg zur Synthese von Glycosyl-Nucleosiden wie **26**. Während die Kondensation von Hexosyl-hexosiden mit Nucleobasen zu Disaccharid-Nucleosiden lange bekannt ist<sup>29</sup>, fehlt es an Erfahrungen hinsichtlich der Verwendbarkeit von Hexosyl-pentofuranosen für die Nucleosid-Synthese. In Anbetracht der gezeigten Labilität der Interglycosid-Bindung bietet sich als besonders mildes Verfahren die SnCl<sub>4</sub>-katalysierte *N*-Glycosidierung mit Trimethylsilyl-Derivaten von Pyrimidin<sup>30</sup> bzw. Purin-Nucleobasen<sup>31</sup> an, da sie direkt auf Zuckerperacetate angewendet werden kann. So reagiert **13** mit *N,O*-Bis(trimethylsilyl)hypoxanthin<sup>32</sup> unter diesen Bedingungen zum Glycosyl-Nucleosid **26**, das nach Entacetylierung als **27** charakterisiert wurde. Die Zuordnung erfolgte im wesentlichen über den Vergleich mit den entsprechenden physikalischen Daten des über Glucosylierung von 2',3'-*O*-Isopropylideningosin synthetisierten Materials<sup>15</sup>. Zusätzlicher Konstitutionsbeweis ist das Ionenanlagerungs-Massenspektrum mit einem Peak bei  $m/e = 453$ , der dem Molekül-Ion nach Natrium-Anlagerung entspricht.

Aufgrund der guten Zugänglichkeit peracetylierter  $\beta(1 \rightarrow 5)$ - bzw.  $\alpha(1 \rightarrow 5)$ -verknüpfter Hexosyl-ribosen stellt deren *N*-Glycosidierung mit Purin-Nucleobasen eine nütz-



liche methodische Alternative zur Synthese 5'-O-glycosylierter Nucleoside dar, die bislang nur durch Glycosylierung gezielt blockierter *ribo*-Nucleoside<sup>15)</sup> oder durch unspezifische enzymatische Verfahren<sup>14)</sup> zugänglich waren.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Untersuchungen.

## Experimenteller Teil

Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle: Kieselgel 60 F<sub>254</sub>-Fertigfolien (Merck, Darmstadt), Besprühen mit konz. Schwefelsäure und kurzes Erhitzen auf 110°C bzw. Fluoreszenzlösung im UV. Fließmittelsysteme: A wassergesättigtes Butanon, B Toluol/Aceton (85:15), C Toluol/Aceton (3:1), D Butanol/Pyridin/Wasser (3:1:1), E Cyclohexan/Diisopropylether/Pyridin (2:2:1). Für präparative Zwecke wurden die gleichen Laufmittel und Kieselgel 60 < 0.063 mm (Merck, Darmstadt) verwendet. Lösungen wurden gewöhnlich im Rotationsverdampfer bei einer Badtemp. von 45°C im Wasserstrahlvak. eingedampft.

Massenspektren (EI und FD): Varian MAT 311 A. – <sup>1</sup>H-NMR: Varian A 60 A und XL 100, TMS als Standard, δ-Skala. – <sup>13</sup>C-NMR: Varian XL 100 und Bruker WH 90, TMS als Standard. Messung der Substanzen in 0.1–0.3 M Lösung bei 35°C. Digitale Bestimmung der Linienpositionen in Rausch- und off-resonance-entkoppelten Spektren. "Gated-decoupling"-Technik zur Bestimmung der <sup>1</sup>J-Kopplungen. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer Polarimeter 141. – Schmelzpunkte: Büchi-Schmelzpunktapparat, unkorrigiert.

### Benzyl-β-D-ribofuranoside

*Benzyl-2,3-di-O-acetyl-5-O-(triphenylmethyl)-β-D-ribofuranosid (5)*: Die Lösung von 8.0 g (33 mmol) Benzyl-β-D-ribofuranosid<sup>33)</sup> (4) in 30 ml wasserfreiem Pyridin wird nach Zugabe von 9.2 g (33 mmol) Chlortriphenylmethan 24 h bei 30–36°C gerührt. Nach Versetzen mit 3.0 g wasserfreiem Natriumacetat wird weitere 8 h bei dieser Temp. belassen. Man gibt dann 24 ml Acetanhydrid zu und läßt 18 h bei 20–22°C reagieren. Anschließend gießt man in 750 ml Eiswasser, löst den gummiartigen Rückstand in Dichlormethan und wäscht nacheinander mit je 50 ml 2N HCl, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder Wasser. Nach Trocknen der organischen Phase (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Abdampfen des Lösungsmittels digeriert man den bernsteinfarbenen Sirup mit absol. Ethanol: 11.7 g (62%), farblose Prismen, Schmp. 104–105°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –35° (c = 1.1, Chloroform). – <sup>1</sup>H-NMR vgl. Tab. 2.

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub> (566.6) Ber. C 74.19 H 6.05 Gef. C 73.79 H 5.85



**Benzyl-2,3-di-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosid (6):** Zu 567 mg (1.0 mmol) **5** in 10 ml wasserfreiem Dioxan gibt man unter Feuchtigkeitsausschluß 1.5 ml einer 1 M Lösung von HCl in Dioxan und läßt bei 20°C 3–5 h stehen (DC in B). Man gießt die Reaktionsmischung zu einer Suspension von 5 g Natriumhydrogencarbonat in 95proz. Dioxan/Wasser und dampft das neutrale Filtrat ein. Zur Abtrennung des Triphenylmethanols wird an Kieselgel (Laufmittel B) chromatographiert: 250 mg (77%) farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$  ( $c = 1.3$ , Chloroform). – <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR vgl. Tab. 1 und 2. – MS (70 eV):  $m/e = 293$  (5%,  $M^+ - CH_2OH$ ), 217 (25,  $M^+ - OCH_2C_6H_5$ ), 157 (60,  $M^+ - OCH_2C_6H_5 - AcOH$ ). – MS (FD):  $m/e = 325$  (100%,  $MH^+$ ).

$C_{16}H_{20}O_7$  (324.3) Ber. C 59.25 H 6.22 Gef. C 59.24 H 6.36

**Benzyl-2,3-di-O-acetyl-5-O-methyl- $\beta$ -D-ribofuranosid (7):** Die Lösung von 160 mg (0.50 mmol) **6** in 20 ml Dichlormethan wird bei 0°C mit 0.02 ml Bortrifluorid-Etherat versetzt. Bei gleicher Temp. pipettiert man bis zur bleibenden Gelbfärbung Diazomethan in Dichlormethan (2%) zu. Nach 1 h wird filtriert, mit je 10 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und eingedampft: 120 mg (70%) Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = -59^\circ$  ( $c = 1.1$ , Chloroform). – <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ): Tab. 2. – MS (70 eV):  $m/e = 293$  (10%,  $M^+ - CH_2OCH_3$ ), 247 (12,  $M^+ - CH_2C_6H_5$ ), 231 (15,  $M^+ - OCH_2C_6H_5$ ).

$C_{17}H_{22}O_7$  (338.4) Ber. C 60.34 H 6.55 Gef. C 60.62 H 6.50

**Benzyl-2,3-di-O-benzyl-5-O-(triphenylmethyl)- $\beta$ -D-ribofuranosid (19):** Die Suspension von 1.5 g (2.64 mmol) **5** in 150 ml wasserfreiem Methanol wird nach Zugabe von 10 ml 0.2 M Natriummethylat-Lösung 14 h bei 20°C gerührt. Nach Neutralisation mit Dowex 50 WX 8 ( $H^+$ -Form) wird filtriert, eingedampft und der zurückbleibende Schaum (1.1 g, 86%) sorgfältig bei 50°C i. Vak. getrocknet. Nach Aufnahmen in absol. *N,N*-Dimethylformamid versetzt man anteilmäßig mit 240 mg Natriumhydrid und tropft während 1 h 5 ml (38 mmol) Benzylbromid zu. Man hält noch 18 h bei 50°C, zerstört überschüssiges Natriumhydrid mit wenig Methanol, verdünnt mit Dichlormethan und schüttelt mehrfach mit Wasser aus. Nach Trocknen und Filtrieren werden Lösungsmittelreste bei 0.1 Torr entfernt. Rohausb. 1.05 g (70%); nach Elution von einer Kieselgel-Säule (2  $\times$  25 cm) mit Benzol/Aceton (10:1): 849 mg (56%) farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$  ( $c = 0.8$ , Chloroform). – <sup>1</sup>H-NMR vgl. Tab. 2.

$C_{45}H_{42}O_5$  (662.8) Ber. C 81.54 H 6.39 Gef. C 82.01 H 6.48

**Benzyl-2,3-di-O-benzyl- $\beta$ -D-ribofuranosid (18):** Die Detritylierung von **19** erfolgt wie bei **6** beschrieben und liefert nach säulenchromatographischer Abtrennung des Triphenylmethanols **18** in 70proz. Ausb. als farblosen Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = -2^\circ$  ( $c = 0.9$ , Chloroform). – MS (FD):  $m/e = 421$  (60%,  $M^+$ ), 329 (10,  $M^+ - CH_2C_6H_5$ ), 279 (2, 3,4-Dibenzylxyloxyfuranyl-Ion). – <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ): Tab. 2.

$C_{26}H_{28}O_5$  (420.5) Ber. C 74.26 H 6.71 Gef. C 73.76 H 6.55

**18** liefert ein kristallisiertes *p*-Nitrobenzoat: Schmp. 90–92°C,  $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$  ( $c = 0.2$ , Chloroform).

**Benzyl-2,3-di-O-benzyl-5-O-methyl- $\beta$ -D-ribofuranosid (20):** Zu 85 mg (0.20 mmol) **18** in 2 ml *N,N*-Dimethylformamid gibt man 50 mg Natriumhydrid und fügt nach 1 h Rühren bei 20°C unter Eiskühlung 0.5 ml Methyljodid hinzu. Nach 12 h (DC-Kontrolle in B) ist ein einheitliches Produkt entstanden, das nach Zerstören des Natriumhydrids mit Methanol und Abdampfen der Lösungsmittel (0.1 Torr) über eine Silicagel-Säule (1  $\times$  10 cm, Laufmittel B) gereinigt wird: 52 mg (60%) eines farblosen Sirups,  $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$  ( $c = 0.3$ , Chloroform). – MS (70 eV):  $m/e = 389$  (5%,  $M^+ - CH_2OCH_3$ ), 343 (5,  $M^+ - CH_2C_6H_5$ ), 253 (65,  $M^+ - 2 \times CH_2C_6H_5$ ), 116 (10,  $M^+ - 2 \times CH_2C_6H_5 - CH_2OCH_3$ ). – <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ): Tab. 2.

$C_{27}H_{30}O_5$  (434.5) Ber. C 74.63 H 6.95 Gef. C 74.22 H 6.88

Eine Probe der Substanz liefert nach Hydrierung (Pd/C in Ethanol) und Umsetzung mit 4-Bromphenylhydrazin ein Osazon vom Schmp. 177°C und  $[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$  ( $c = 0.5$ , Ethanol/Pyridin 3:2) (Lit.<sup>24</sup>) Schmp. 177°C,  $[\alpha]_D^{25} = -55.2^\circ$ ,  $c = 1.09$ , Ethanol/Pyridin 3:2).

*$\beta$ -Verknüpfte 5-O-(Hexopyranosyl)-D-ribosen*

*Benzyl-2,3-O-isopropyliden-5-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- $\beta$ -D-ribofuranosid (9)*: 904 mg (2.2 mmol) Acetobromglucose in 20 ml ethanolfreiem Chloroform werden zu einer Lösung von 560 mg (2.0 mmol) Benzyl-2,3-O-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosid<sup>18</sup> (3) in der gleichen Menge Solvens gegeben. Man versetzt bei 22°C mit Hg(CN)<sub>2</sub> (150 mg) und HgBr<sub>2</sub> (10 mg) und rührt unter striktem Feuchtigkeitsausschluß 26 h bei 55°C. Dann wird mit 50 ml Chloroform verdünnt, filtriert, zweimal mit 0.2 M Kaliumiodid-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Eindampfen wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (2 × 20 cm, Laufmittel A) gereinigt. Aus Ether kristallisieren 854 mg (70%), Schmp. 107°C,  $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$  ( $c = 0.8$ , Chloroform). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.34$  und  $1.52$  je (s; 3 H, CH<sub>3</sub>-Isoprop.), 1.96, 1.98 und 2.04 je (s; 3 H, CH<sub>3</sub>-Acetyl), 4.66 (d,  $J_{1',2'} = 8.5$  Hz; 1'-H); 5.06 (s; 1-H); 7.36 (s; 5 Aromaten-H). – MS (70 eV):  $m/e = 595$  (1%, M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>), 330 (5, M<sup>+</sup> – Ribose-Teil).

C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>14</sub> (610.6) Ber. C 57.04 H 6.27 Gef. C 56.67 H 6.16

*Benzyl-5-O-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosid (10)*: Die Lösung von 610 mg (1.0 mmol) 9 in 10 ml trockenem Methanol wird nach Zugabe von 2 ml 0.2 M Natrium-methylat-Lösung 18 h bei 5°C gehalten. Nach Entionisierung mit Dowex 50 WX 8 (H<sup>+</sup>-Form) und Eindampfen kristallisieren aus Aceton oder Essigester 400 mg (90%) feine Nadeln, Schmp. 185–186°C,  $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$  ( $c = 0.75$ , Methanol). – MS (FD):  $m/e = 443$  (40%, MH<sup>+</sup>), 428 (100, M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub> (442.4) Ber. C 57.00 H 6.83 Gef. C 56.78 H 6.59

*Benzyl-2,3-di-O-acetyl-5-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- $\beta$ -D-ribofuranosid (11)*

a) *Durch Kondensation von Ribosid 6 mit Acetobromglucose*: 452 mg (1.1 mol) Acetobromglucose und 325 mg (1.0 mol) 6 werden in 25 ml trockenem Benzol gelöst. Man destilliert 5 ml des Lösungsmittels bei 40°C Badtemp. ab und versetzt mit 250 mg Hg(CN)<sub>2</sub> und 25 mg HgBr<sub>2</sub>. Nach 20–36 h Rühren unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß (DC-Kontrolle in C) wird mit 50 ml Benzol verdünnt, filtriert und nacheinander mit 0.2 M KBr-Lösung, 2 M NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet (NaSO<sub>4</sub>). Chromatographie an Kieselgel (2.0 × 50 cm, Laufmittel B) liefert 522 mg (80%) 11 als amorphes Pulver,  $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$  ( $c = 0.5$ , Chloroform). – MS (70 eV):  $m/e = 654$  (1%, M<sup>+</sup>), 595 (1, M<sup>+</sup> – AcOH), 547 (10, M<sup>+</sup> – OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 331 (M<sup>+</sup> – Hexosyl).

C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>O<sub>16</sub> (654.6) Ber. C 55.04 H 5.85 Gef. C 55.12 H 5.84

b) *Aus der Isopropyliden-Verbindung 9*: Die Lösung von 225 mg (0.37 mmol) 9 in 9 ml Dichlormethan wird mit 1 ml Trifluoressigsäure/1% Wasser versetzt. Nach 20 min bei 18°C wird unter Zusatz von 10 ml Toluol i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 5 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1) gelöst. Nach 24 h wird wie üblich aufgearbeitet. Chromatographie an Kieselgel (2 × 15 cm, Laufmittel E) liefert zwei Hauptprodukte, R<sub>F</sub> = 0.48 und 0.42 (DC in E). Erste Fraktion: 75 mg (31%) 11,  $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$  ( $c = 0.5$ , Chloroform); zweite Fraktion: 90 mg eines Gemischs aus 6 und  $\alpha, \beta$ -D-Glucosepentaacetat.

*1,2,3-Tri-O-acetyl-5-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- $\beta$ -D-ribofuranose (13)*: 250 mg (0.38 mmol) 11 in 20 ml Ethanol werden mit 100 mg 10proz. Pd/C unter Normaldruck 24–48 h hydriert. Das einheitliche Reaktionsprodukt (DC in A) wird nach Entfernen des Katalysators zur Trockne gebracht und i. Vak. über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> getrocknet. Man löst den glasartigen Rückstand in 2.5 ml wasserfreiem Pyridin, versetzt unter Kühlung mit 2.5 ml Acetanhydrid und läßt

24 h bei 18°C stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man aus Ether 200 mg (87%) stäbchenförmige Kristalle, Schmp. 101–102°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24^\circ$  ( $c = 0.6$ , Chloroform). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.14$  (s; 1-H), 4.61 (d,  $J_{1,2} = 8$  Hz; 1'-H), 2.02, 2.04, 2.08, 2.10, 2.11, 2.14 und 2.15 (sieben s, je 3H, Acetyl- $\text{CH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Tab. 1.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_{17}$  (606.2) Ber. C 49.50 H 5.65 Gef. C 49.55 H 5.47

**5-O-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-D-ribofuranose (12):** Die Lösung von 30 mg **13** in 9 ml wasserfreiem Methanol wird mit 1 ml 0.1 M Natriummethylat versetzt. Nach 12 h bei 4°C wird der Niederschlag abzentrifugiert, in 5 ml Wasser/Methanol (1:1) gelöst, die Lösung mit Dowex 50 WX 8 ( $\text{H}^+$ -Form) neutralisiert, filtriert und eingedampft. Dann nimmt man in wenig Wasser auf und gefriertrocknet. Der Rückstand (10 mg, 65%) ist papierchromatographisch (Laufmittel C) einheitlich,  $R_{\text{F}} = 0.39$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7^\circ$  ( $c = 0.2$ , Wasser), Enddrehwert. – MS (FD):  $m/e = 325$  [100%, (M + Na) $^+$ ].

**Enzymatische Spaltung:** Die Lösung von 8.2 mg **12** in 2 ml Wasser wird nach Zugabe von 0.5 ml 0.1 M Citrat-Puffer, pH 5.28, und 2 ml  $\beta$ -Glucosidase (E. C. 3.2.1.21)-Lösung (80 U) mit Wasser auf 20 ml verdünnt und 48 h bei 30°C incubiert. Nach kurzem Erhitzen (100°C) und Zentrifugieren lassen sich im Überstand papierchromatographisch (Laufmittel D) Glucose und Ribose nachweisen.

**Benzyl-5-O-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosid (15):** 225 mg (0.55 mmol) Acetobromgalactose und 160 mg (0.50 mmol) **3** werden in 30 ml trockenem Benzol gelöst und nach Zugabe von 100 mg  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  und 15 mg  $\text{HgBr}_2$  wie für **9** beschrieben umgesetzt. Chromatographie an Kieselgel (2  $\times$  20 cm, Laufmittel B) des wie üblich aufgearbeiteten Rohprodukts liefert 253 mg (83%) **14** als Sirup;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -73^\circ$  ( $c = 0.3$ , Chloroform). Nach Behandeln mit 10 ml 0.1 M Natriummethylat (18 h bei 5°C) und Aufarbeiten kristallisieren aus Butanon 169 mg (77%) **15** in Nadeln, Schmp. 87–89°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50^\circ$  ( $c = 0.8$ , Methanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$  (442.5) Ber. C 57.00 H 6.83 Gef. C 57.12 H 6.79

**1,2,3-Tri-O-acetyl-5-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)- $\beta$ -D-ribofuranose (17):** 370 mg (0.90 mmol) Acetobromgalactose und 276 mg (0.85 mmol) **6** werden in 25 ml trockenem Benzol gelöst. Nach azeotroper Entfernung von 5 ml des Lösungsmittels und Zugabe von 180 mg  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  und 20 mg  $\text{HgBr}_2$  wird 48 h bei 50°C unter striktem Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung liefert Chromatographie an Kieselgel (2.5  $\times$  40 cm, Laufmittel B) 406 mg (73%) **16** als Sirup,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32^\circ$  ( $c = 0.9$ , Chloroform), der direkt in 25 ml Ethanol gelöst wird. Hydrierung unter Normaldruck (24 h) mit 10proz. Pd/C ergibt ein einheitliches Reaktionsprodukt (DC in B), dessen Reacetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin nach Aufarbeitung kristallisiertes **17** liefert: 361 mg (70%), Schmp. 121–122°C aus Ether,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26^\circ$  ( $c = 0.5$ , Chloroform). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Tab. 1.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_{17}$  (606.2) Ber. C 49.50 H 5.65 Gef. C 49.41 H 5.66

#### $\alpha(1 \rightarrow 5)$ -Verknüpfte Glucosyl-ribosen

**Benzyl-2,3-di-O-acetyl-5-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)- $\beta$ -D-ribofuranosid (22):** Die Lösung von 325 mg (1.0 mmol) **6**, 260 mg (1.0 mmol)  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ , 25 mg  $\text{HgBr}_2$  und 500 mg (1.1 mmol) 2-O-Benzyl-3,4,6-tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucosylbromid (**21**)<sup>25</sup> in 20 ml absol. Benzol wird unter Feuchtigkeitsausschluß 18 h bei 50°C gehalten (DC-Kontrolle in B). Man filtriert vom Rückstand ab und wäscht die organische Phase nacheinander mit 0.1 M Kaliumiodid-Lösung (3  $\times$  15 ml) und Wasser (3  $\times$  20 ml). Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und Eindampfen i. Vak. liefern einen amorphen Rückstand (646 mg, 92%), der nur ein Hauptprodukt neben Spuren anderer Substanzen (DC in A) enthält. 100 mg Rohprodukt werden an Kieselgel (2  $\times$  25 cm, Laufmittel A) chromatographiert: 80 mg (80%) **22** als farbloser Sirup,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +64^\circ$  ( $c = 0.8$ , Chloroform). –

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.07$  (s; 1-H), 5.25 (dt; 2-, 3-H), 4.06–4.46 (m; 4-H), 3.70 (dd,  $J_{5A,5B} = 11.0$ ,  $J_{4,5A} = 6.0$  Hz;  $5_A\text{-H}$ ), 3.58 (dd,  $J_{4,5B} = 5.0$  Hz;  $5_B\text{-H}$ ), 4.78 (d,  $J_{1',2'} = 3.5$  Hz;  $1'\text{-H}$ ), 3.56 (dd,  $J_{2',3'} = 10.0$  Hz;  $2'\text{-H}$ ), 5.47 (t,  $J_{3',4'} = 10.0$  Hz;  $3'\text{-H}$ ), 4.95 (t,  $J_{4',5'} = 9.0$  Hz;  $4'\text{-H}$ ), 4.04–4.46 (m;  $5''$ ,  $6''_A$ ,  $6''_B\text{-H}$ ), 4.58 (s;  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 7.32 (m; 10 Aromaten-H), 1.98, 2.01, 2.03, 2.04 und 2.10 je (s;  $\text{CH}_3\text{-Acetyl}$ ). – MS (FD):  $m/e = 702$  (100%,  $\text{M}^+ - \text{H}$ ), 595 (75,  $\text{M}^+ - \text{HOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_{15}$  (702.7) Ber. C 59.82 H 6.02 Gef. C 59.91 H 5.88

*1,2,3-Tri-O-acetyl-5-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)- $\beta$ -D-ribofuranose* (**23**): 218 mg (0.31 mmol) **22** werden, wie für das  $\beta$ -konfigurierte **11** beschrieben, hydriert. Nach Reacetylierung und Aufarbeiten aus Ether 141 mg (75%) feiner Nadeln, Schmp. 170–172°C,  $[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$  ( $c = 0.5$ , Chloroform). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.16$  (s; 1-H), 5.40 (m; 2-, 3-H), 4.02–4.38 (m; 4-H), 3.75 (dd,  $J_{5A,5B} = 11.0$ ,  $J_{4,5A} = 4.5$  Hz;  $5_A\text{-H}$ ), 3.62 (dd,  $J_{4,5B} = 5.0$  Hz,  $5_B\text{-H}$ ), 5.14 (d,  $J_{1',2'} = 4.0$  Hz;  $1'\text{-H}$ ), 4.90 (dd,  $J_{2',3'} = 10.0$  Hz;  $2'\text{-H}$ ), 5.49 (t,  $J_{3',4'} = 10.0$  Hz;  $3'\text{-H}$ ), 5.10 (t;  $4'\text{-H}$ ), 4.02–4.38 (m;  $5''$ ,  $6''_A$ ,  $6''_B\text{-H}$ ), 2.02, 2.05, 2.09,  $2 \times 2.11$ , 2.14 und 2.16 je (s;  $\text{CH}_3\text{-Acetyl}$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Tab. 1. – MS (70 eV):  $m/e = 606$  (1%,  $\text{M}^+$ ), 547 (58,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 533 (15,  $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OAc}$ ), 331 (13,  $\text{M}^+ - \text{Hexosyl-Rest}$ ), 245 (5,  $\text{M}^+ - \text{Pentosyl-Rest} - \text{CH}_2\text{O}$ ).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_{17}$  (606.2) Ber. C 49.50 H 5.65 Gef. C 49.18 H 5.39

*5-O-( $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-D-ribofuranose* (**24**): 24 mg **23** in 8 ml wasserfreiem Methanol werden nach Versetzen mit 1 ml 0.1 M Natriummethylat wie für **14** → **15** beschrieben deacetyliert. Nach Aufarbeiten ist der lyophilisierte Rückstand papierchromatographisch (Laufmittel C) einheitlich,  $R_F = 0.45$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +74^\circ$  (Enddrehwert) ( $c = 0.5$ , Wasser). – MS (FD):  $m/e = 325$  [100%, ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$ ].

*Enzymatische Spaltung*: 4.6 mg **24**, in 2 ml Wasser gelöst, werden mit 1 ml 0.1 M Acetat-Puffer, pH 4.0, und 1 ml (100 U)  $\alpha$ -Glucosidase (E. C. 3.2.1.20)-Lösung versetzt. Man verdünnt auf 10 ml und hält 36 h bei 40°C. Anschließend wird kurz auf 100°C erhitzt und zentrifugiert. Im Überstand lassen sich papierchromatographisch (Laufmittel C) nur Glucose und Ribose nachweisen.

#### Nucleoside

*2',3'-Di-O-acetyl-5'-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)inosin* (**26**): Zu einer Lösung von 100 mg (0.16 mmol) **13** in 20 ml absol. Dichlormethan werden 1 g gepulvertes Molekularsieb (4 Å) und 0.5 ml  $\text{SnCl}_4$  sowie 20 min nach Rühren 90 mg (0.32 mmol)  $N^9, O^6$ -Bis(trimethylsilyl)-hypoxanthin<sup>32)</sup> (**25**) gegeben. Das Gemisch wird sodann 8 h bei 50°C unter striktem Feuchtigkeitsausschluß gerührt, wonach zwei Komponenten [ $R_F = 0.60$  und 0.25 in Chloroform/Methanol (10:1)] nachweisbar waren (DC, UV). Nach üblicher Aufarbeitung<sup>31b)</sup> erfolgt Trennung an Kieselgel (2 × 20 cm) durch Elution mit Aceton/n-Hexan (3:2), was nach Eindampfen der entsprechenden Fraktion einen sirupösen Rückstand liefert, der aus Chloroform/Ether fest wird: 28 mg (26%), Schmp. 118–120°C,  $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$  ( $c = 0.3$ , Chloroform), identisch mit authentischem Material<sup>15)</sup> (Schmp. 119–120°C,  $[\alpha]_D^{23} = -37.1^\circ$  in Chloroform).

*5'-O-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)inosin* (**27**): Zemplén-Verseifung von **26** (20 mg) bei 4°C in 10 ml 0.05 M Natriummethylat liefert nach Entionisieren und Gefriertrocknen 12 mg amorphes **27**,  $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$  ( $c = 0.75$ , Wasser) (Lit.<sup>15)</sup>  $[\alpha]_D^{23} = -31.2^\circ$ ,  $c = 0.5$ , Wasser). – MS (FD):  $m/e = 453$  [100%, ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$ ], 137 [32, ( $\text{Base} + \text{H}$ ) $^+$ ].

<sup>1)</sup> 40. Mitteil.: F. W. Lichtenthaler und E. Cuny, *Heterocycles* **15**, 1053 (1981).

<sup>2)</sup> S. Umezawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **30**, 116 (1974), und dort zit. Lit.

<sup>3)</sup> B. Lindberg, J. Lönngren, W. Nimmich und U. Ruden, *Acta Chem. Scand.* **27**, 3787 (1973).

- 4) H. Björndal, B. Lindberg und W. Nimmich, *Acta Chem. Scand.* **24**, 3414 (1970).
- 5) H. Björndal, B. Lindberg, L. Lönngren, K. Nilsson und W. Nimmich, *Acta Chem. Scand.* **26**, 1269 (1972).
- 6) J. Hoffman, B. Lindberg, T. Hofstad und H. Lygre, *Carbohydr. Res.* **58**, 439 (1977).
- 7) J. Hoffman, B. Lindberg, T. Hofstad und N. Skang, *Carbohydr. Res.* **66**, 67 (1978).
- 8) Kyowa Hakko Co. (Erf. T. Munakata), *Jap. Kokai* 72 – 23 599 (12. März 1971) [*Chem. Abstr.* **78**, 27900r (1973)]; T. Hayashi, K. Shirahata und I. Matsubara, *Abstr. of Papers 4L44*, *Jpn. Chem. Soc. Meeting Tokyo*, April 1973.
- 9) Takeda Chem. Ind. (Erf. I. Nogami, Y. Arai und M. Yoneda) *Jap. Kokai* 74 – 117 689 (13. März 1973) [*Chem. Abstr.* **82**, 153 800d (1975)].
- 10) I. Furda und M. B. Perry, *Can. J. Chem.* **47**, 2891 (1969).
- 11) T. Ogawa und M. Matsui, *Carbohydr. Res.* **51**, C13 (1976).
- 12) H. Fukami, S. Ikeda, H. Kohno und M. Nakajima, *Agric. Biol. Chem. Jpn.* **39**, 2383 (1975).
- 13) P. A. J. Gorin, J. F. T. Spencer und H. J. Phaff, *Can. J. Chem.* **42**, 2307 (1964); D. J. Mannes und J. R. Stark, *Carbohydr. Res.* **3**, 102 (1966); A. Zurowska, F. Villarroya und F. Petek, ebenda **24**, 319 (1974).
- 14) Y. Suzuki und K. Uchida, *Vitamins* **44**, 196 (1971); *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **50**, 237 (1976); *Nippon Noeikagaku Kaishi* **53**, 285 (1979); Y. Suzuki, K. Uchida und S. Fujimori, *Vitamins* **48**, 605 (1974).
- 15) F. W. Lichtenthaler, Y. Sanemitsu und T. Nohara, *Angew. Chem.* **90**, 819 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 772 (1978).
- 16) G. Wulff und G. Röhrle, *Angew. Chem.* **86**, 173 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 157 (1974); J.-R. Pougny, M. A. M. Nassr, N. Naulet und P. Sinay, *Nouv. J. Chim.* **2**, 389 (1978).
- 17) B. Helferich und J. Zirner, *Chem. Ber.* **95**, 2604 (1962).
- 18) E. B. Rauch und D. Lipkin, *J. Org. Chem.* **27**, 403 (1962).
- 19) E. Vis und H. G. Fletcher jr., *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1182 (1957).
- 20) F. G. De Las Heras, St. Y.-K. Tam, R. S. Klein und J. J. Fox, *J. Org. Chem.* **41**, 84 (1976).
- 21) F. W. Lichtenthaler und K. Kitahara, *Angew. Chem.* **87**, 839 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 815 (1975); W. Rieß und F. W. Lichtenthaler, *Nucleic Acids Res. Spec. Publ.* **4**, s 191 (1978).
- 22) J. E. Christensen und L. Goodman, *Carbohydr. Res.* **7**, 510 (1968); A. J. Acher, Y. Rabinsohn, E. S. Rachaman, D. Shapiro, *J. Org. Chem.* **35**, 2436 (1970).
- 23) H. J. Veith, *Angew. Chem.* **88**, 762 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 695 (1976).
- 24) P. A. Levene und E. T. Stiller, *J. Biol. Chem.* **104**, 299 (1934).
- 25) S. Brennan und P. A. Finan, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1742.
- 26) E. Breitmaier und W. Voelter, <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie, S. 223 ff, Verlag Chemie, Weinheim 1974.
- 27) P. A. J. Gorin und M. Mazurek, *Carbohydr. Res.* **48**, 171 (1976).
- 28) D. Y. Gagnaire, F. R. Tavel und M. R. Vignon, *Carbohydr. Res.* **51**, 157 (1976).
- 29) M. L. Wolfrom, P. McWain, F. Shafizadeh und A. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6080 (1959); **82**, 4353 (1969); N. Yamaoka, K. Aso und K. Matsuda, *J. Org. Chem.* **30**, 149 (1965); C. L. Stevens und P. Blumberg, ebenda **30**, 2723 (1965); L. M. Lerner, ebenda **32**, 3663 (1967); *J. Med. Chem.* **11**, 912 (1968); D. R. Rao und L. M. Lerner, *J. Org. Chem.* **37**, 3741 (1972); U. Niedballa und H. Vorbrüggen, ebenda **39**, 3664 (1974).
- 30) U. Niedballa und H. Vorbrüggen, *J. Org. Chem.* **39**, 3654 (1974); F. W. Lichtenthaler, A. Heerd und K. Strobel, *Chemistry Lett.* **1974**, 449.
- 31) <sup>31</sup>a) F. W. Lichtenthaler, P. Voss und A. Heerd, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2141. – <sup>31</sup>b) F. W. Lichtenthaler, P. Voss und G. Bambach, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **47**, 2297 (1974).
- 32) T. Nishimura und I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.* **12**, 351 (1964).
- 33) R. K. Ness, D. W. Diehl und H. G. Fletcher jr., *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 763 (1954).

[292/80]