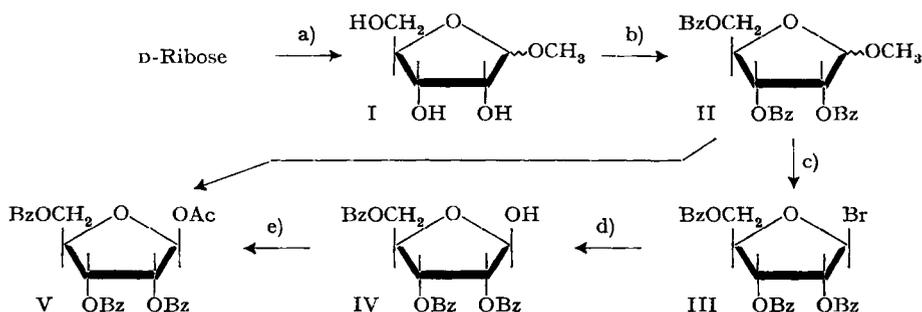


121. Eine neue, einfache Synthese des 1-O-Acetyl-2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-Ribofuranosides¹⁾

von E. F. Recondo und H. Rinderknecht

(17. II. 59)

1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid (V), ein Zwischenprodukt in der Synthese von Nukleosiden und Puromycin, wurde erstmals von WEYGAND & WIRTH^{1a)} 1952 aus Adenosin erhalten. Ein paar Jahre später beschrieben NESS, DIEHL & FLETCHER, JR.²⁾ eine Synthese, die über folgende Stufen verlief: a) D-Ribose wurde zum 1-O-Methyl-D-ribofuranosid methyliert; b) die Mischung anomerer Methylribofuranoside (I) wurde benzoylet, und c) das Gemisch von α - und β -1-O-Methyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosid (II) wurde mit Bromwasserstoff in Eisessig behandelt und lieferte, in Übereinstimmung mit der Theorie über die Beeinflussung benachbarter Gruppen³⁾, 1- β -Brom-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosid (III), welches jedoch nicht isoliert wurde; d) Hydrolyse gab das 2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosid (IV) in 70–80% Ausbeute, berechnet auf D-Ribose; e) Acetylierung lieferte 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid (V) in fast quantitativer Ausbeute.



1955 beschrieben KISSMAN, PIDACKS & BAKER⁴⁾ die Herstellung des 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosides grundsätzlich nach derselben Methode, jedoch ohne die Zwischenprodukte zu isolieren. Die Ausbeute betrug 57%, berechnet auf D-Ribose. Wir wiederholten diese Synthese in unseren Laboratorien mit geringfügigen Abänderungen, indem wir in den beiden ersten Stufen anstatt Pyridin Triäthylamin verwendeten und Isopropyläther an Stelle von Chloroform für die Extraktion des 2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosides benutzten. Es kristallisierte nun während dieser Extraktion aus dem Isopropyläther ein Produkt, welches einen Schmelzpunkt und optische Drehung besass, die mit den entsprechenden

¹⁾ Ein Auszug dieser Arbeit wird in *Analges de la Asociación Química Argentina* erscheinen.

^{1a)} F. WEYGAND & F. WIRTH, *Chem. Ber.* **85**, 1000 (1952).

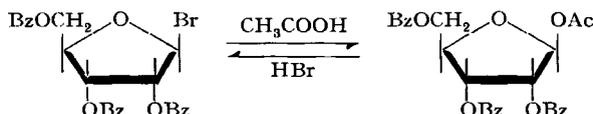
²⁾ R. K. NESS, H. W. DIEHL & H. C. FLETCHER, JR., *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 763 (1954).

³⁾ E. PACSU, *Advances in Carbohydrate Chemistry* (I).

⁴⁾ H. K. KISSMAN, C. PIDACKS & B. R. BAKER, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 18 (1955).

Literaturangaben für 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid übereinstimmten. Das Produkt war sehr rein, die Ausbeute jedoch gering (20%). Die unerwartete Bildung von 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid vor der Acetylierungsstufe veranlasste uns, diese Reaktion näher zu untersuchen, und es wurde ein Versuch unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen ausgeführt.

Die Hydrolyse von III wurde bei Eisbadtemperatur durch tropfenweises Zufügen von Wasser zu seiner Lösung in Eisessig ausgeführt und das Gemisch danach durch Stehenlassen allmählich auf Zimmertemperatur erwärmt. Es kristallisierte wiederum 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid in 20% Ausbeute aus dem Reaktionsgemisch. Aus diesen Resultaten liess sich schliessen, dass die Bromierung des 1-O-Methyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosides unter den eingehaltenen Reaktionsbedingungen zu folgendem Gleichgewicht führt:



welches die Isolierung von kristallinem 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid aus dem Reaktionsgemisch ermöglicht.

Auf Grund dieser Erkenntnisse schien es nun aussichtsreich, die Möglichkeit der direkten Überführung des Gemisches von α - und β -1-O-Methyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosid in das entsprechende 1-O-Acetyl- β -Derivat in Betracht zu ziehen unter Zuhilfenahme HUDSON's⁵⁾ sogenannter «Isomerisierungsmischung». HUDSON und seine Mitarbeiter stellten Penta-O-acetyl- β -glucopyranosid in 92% Ausbeute her durch Behandeln von 1-O- β -Methyl-tetra-O-acetyl-glucopyranosid mit einer Mischung von 3 Volumen Essigsäure und 7 Volumen Essigsäureanhydrid, welche 4 Gew.-% konzentrierte Schwefelsäure enthält. Furanoside hingegen ergeben unter denselben Bedingungen hauptsächlich Aldehydacetate und Acetylfuranoside in sehr geringen Ausbeuten. MONTGOMERY, HANN & HUDSON⁶⁾ behandelten Methyltriacyl-D-arabopyranosid mit der obigen Isomerisierungsmischung und konnten neben 56% des offenkettigen Aldehyd-D-arabinose-hexaacetates nur 11% des cyclischen 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl-D-arabinofuranosides isolieren.

Trotz dieser wenig versprechenden Resultate in der Furanosid-Reihe ermutigten uns unsere Erfahrung mit der obigen Essigsäure-Bromwasserstoff-Mischung und die allgemein bekannte stabilisierende Wirkung der Benzoylgruppen, eine direkte Acetolyse unseres Gemisches von α - und β -1-O-Methyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosid mit dieser «Isomerisierungsmischung» zu versuchen. Nach der im experimentellen Teil beschriebenen Arbeitsmethode gelang es uns leicht, 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid in 30% Ausbeute aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren. Wenn die Konzentration der konzentrierten Schwefelsäure in der Isomerisierungsmischung von 4% auf 0,4% vermindert wurde, konnte selbst nach 15-tägigem Stehen kein Produkt isoliert werden. Erhöhung der Schwefelsäurekonzentration auf 10% erhöhte die Ausbeute auf 35–38% und reduzierte die Reaktionszeit von 4 Std.

⁵⁾ E. MONTGOMERY & C. S. HUDSON, J. Amer. chem. Soc. **56**, 2463 (1934); R. HANN & C. S. HUDSON, *ibid.* **56**, 2465 (1934).

⁶⁾ E. MONTGOMERY, R. HANN & C. S. HUDSON, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1024 (1937).

auf $1/2$ Std. Höhere Konzentrationen (20%) von Schwefelsäure hatten keinen weiteren Einfluss auf die Ausbeute. Als endlich Pyridin anstatt Triäthylamin zur Methylierung der D-Ribose und zur Benzoylierung des Gemisches von α - und β -1-O-Methylribosid eingesetzt wurde, stieg die Ausbeute an 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid auf 56% berechnet auf angewandte D-Ribose.

Direkte Acetolyse des Gemisches von α - und β -1-O-Methyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosid reduziert also KISSMAN's⁴) 5-Stufen-Synthese auf 3 Stufen: I, II und V und liefert 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid von hoher Reinheit und in ausgezeichneter Ausbeute. Dies ist eines der wenigen Beispiele einer erfolgreichen Acetolyse eines O-Methylfuranosides in guter Ausbeute und ohne Spaltung des Furanose-Ringes.

Experimentelles. – 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid. 75 g Ribose werden in 1600 ml Methanol unter Umrühren gelöst. Darauf wird eine Lösung von 6,6 g Chlorwasserstoff in 72 ml Methanol langsam zugegeben und weiter umgerührt, bis die Reaktion auf reduzierende Gruppen negativ geworden ist. Der Chlorwasserstoff wird darauf durch Zugabe von 150 ml Pyridin neutralisiert. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck und Temperatur abdestilliert. Es werden weitere 150 ml Pyridin zugefügt und die Destillation fortgeführt, bis ein viskoses, gelbes Öl zurückbleibt. Dieses wird in einer Mischung von 400 ml Chloroform und 880 ml Pyridin aufgelöst. Die Lösung wird in einem Eisbad abgekühlt und langsam unter Umrühren mit 292 ml Benzoylchlorid versetzt. Das heterogene Gemisch wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt und dann unter Umrühren in Eiswasser gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Schicht zweimal mit 200 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Extrakte werden mit der ursprünglichen organischen Phase vereint, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und Temperatur verbleibt ein rotes, viskoses Öl, welches in einer Mischung von 120 ml Essigsäure und 280 ml Acetanhydrid gelöst wird. Man kühlt diese Lösung in einem Eisbad und lässt langsam unter Rühren 40 ml konzentrierte Schwefelsäure zufließen. Die Kristallisation des Endproduktes beginnt gewöhnlich schon während des Zusetzens der Schwefelsäure. Die Reaktionsmischung wird nun sich selbst überlassen, bis sie Zimmertemperatur erreicht hat. Sie wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt und dann unter Umrühren in Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wird zwei- bis dreimal abgegossen und durch Frischwasser ersetzt. Das feste Produkt wird nun abfiltriert und aus 10 Teilen Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute nach Trocknen über Phosphorpentoxid: 132 g (56% berechnet auf D-Ribose). Smp. 131–132° (nicht korrig.). $[\alpha]_D^{25} = +42,2^\circ \pm 1,4^\circ$ (Chloroform, $c = 1,32$). Eine zweite Umkristallisation ergab ein Produkt mit $[\alpha]_D^{25} = +45,1^\circ \pm 1,4^\circ$ (Chloroform, $c = 1,32$). KISSMAN's⁴) Produkt hatte Smp. 126–128° und $[\alpha]_D^{25} = +35,4^\circ$ (Chloroform, $c = 1,38$); das Produkt von NESS *et al.*²) hatte Smp. 130–131° und $\alpha_D = +44,2^\circ$ (Chloroform, $c = 1,32$).

$C_{28}H_{24}O_9$ Ber. C 66,66 H 4,80% Gef. C 66,51 H 5,02%

Wir danken der CALIFORNIA CORPORATION FOR BIOCHEMICAL RESEARCH für die Erlaubnis, diese Resultate zu veröffentlichen, und Herrn Dr. D. DEUTSCH für seinen Rat und sein Interesse an dieser Arbeit.

SUMMARY

A new simple 3-step synthesis of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranoside is described. D-Ribose is methylated to 1-O-methylribofuranoside and the latter benzoylated to 1-O-methyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranoside. Acetolysis with a mixture of acetic acid, acetic anhydride and sulfuric acid furnishes directly and in good yield pure 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranoside.

CALIFORNIA CORPORATION FOR BIOCHEMICAL RESEARCH,
Los Angeles, California