

Benzol in Prismen vom Smp. 134–135° und aus Äthanol-Wasser in Nadeln vom Smp. 134–138°. KON & KHUDA²⁸⁾ geben den Smp. 142° (aus verd. Alkohol) und CHANG-KONG-CHUANG & YÜ-LIN-TIEN²⁸⁾ den Smp. 152–153° an. Zur Analyse 3 Std. bei 70° getrocknet.

$C_{10}H_{14}O_2$ (166,1) Ber. C 72,3 H 8,5 O 19,3% Gef. C 72,2 H 8,4 O 19,4%

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Oxydation von $1\alpha,3\alpha$ - und $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxycholestan (VIII bzw. IX) mit CrO_3 -Eisessig wurde die 1,3-Seco-cholestan-1,3-disäure (X), mit CrO_3 -Pyridin oder $CrO_3-H_2SO_4$ in Aceton jedoch Cholestandion-(1,3) (VII) erhalten.

Zur Untersuchung der Keto-Enol-Gleichgewichte wurden die UV.- und IR.-Spektren von VII unter verschiedenen Bedingungen aufgenommen und mit denen einiger bekannter mono- und bicyclischer 6-gliedriger β -Dicarbonylverbindungen [Cyclohexandion-(1,3), 5,5-Dimethylcyclohexandion-(1,3) (= Dimedon), *d,l*-cis-Decalindion-(1,3), *d,l*-4-Carbäthoxy-*cis*-decalindion-(1,3) und *d,l*-*trans*-Decalindion-(1,3)] verglichen. Dabei ergaben sich wesentliche Unterschiede, die diskutiert werden: Im Gegensatz zu den mono- und bicyclischen Vertretern, liegt Cholestandion-(1,3) (VII) nicht nur in unpolaren Lösungsmitteln, sondern auch im Festzustand ausschliesslich in der Ketoform vor. In hydroxylhaltigen Solventien ist VII völlig enolisiert und in Gegenwart von Base tritt Ionisation zum Enolat-Ion ein. Bei den mono- und bicyclischen Verbindungen ist in unpolaren Lösungsmitteln das Keto-Enol-Gleichgewicht von der Natur des Solvens abhängig.

Aus Cholestandion-(1,3) (VII) wurde das 2,2-Dibromderivat XIII bereitet und spektroskopisch untersucht.

Von VII und XIII wurden ferner die Rotationsdispersionskurven aufgenommen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel, und
Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel

103. Untersuchungen am 9-(β -D-Ribopyranosyl)-adenin

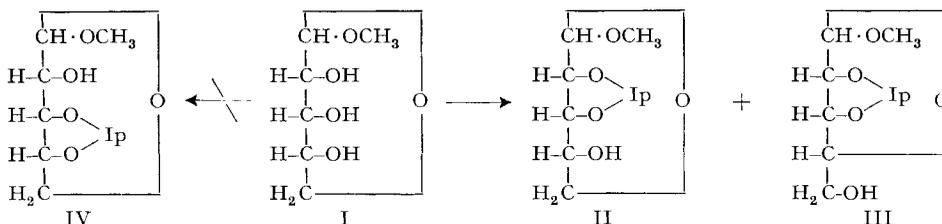
von M. Viscontini und S. Huwyler

(5. III. 60)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Absicht begonnen, ein Nucleosid der Ribopyranosereihe in ein solches der Ribofuranosereihe umzuwandeln. Dass der Übergang eines Ribosides aus der pyranoiden in die furanoide Lactolring-Struktur möglich ist, zeigen unter anderem die Ergebnisse einer Arbeit von P. A. LEVENE und E. T. STILLER aus dem Jahre 1934¹⁾. Die beiden Autoren liessen Aceton in Gegenwart von Kupfersulfat und Schwefelsäure auf «normales Methylribosid» (I) (ein Gemisch von Methyl- α -D-ribopyranosid und Methyl- β -D-ribopyranosid, in welchem das letztere überwog) einwirken, wobei sie als Reaktionsprodukt entweder Methyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribopyranosid (II) oder Methyl-3,4-O-isopropyliden-D-ribopyranosid (IV) erwarteten. In Wirklichkeit lieferte die Reaktion neben Methyl-2,3-O-isopro-

¹⁾ P. A. LEVENE & E. T. STILLER, J. biol. Chemistry 106, 421 (1934).

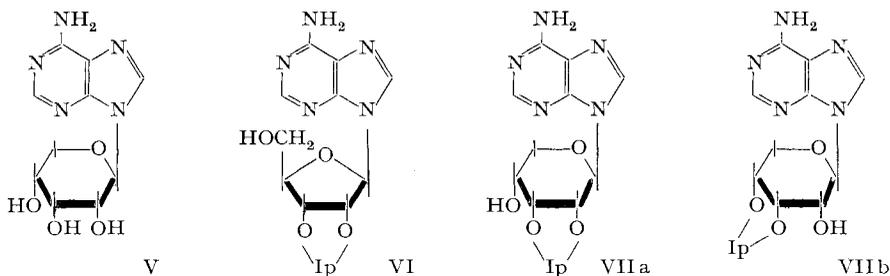
pyriden-D-ribopyranosid (II) eine Substanz, die sich als Methyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosid (III) identifizieren liess. Die Kondensation des Methyl-D-ribopyranosides (I) mit Aceton war also mit einem teilweisen Übergang des pyranoiden Lactolringes in die furanoide Form einhergegangen.



Wir beschlossen, einen analogen Versuch mit einem Nucleosid durchzuführen und wählten als Versuchskörper das erstmals von BADDILEY, KENNER, LYTHGOE & TODD²⁾ synthetisierte 9-(β -D-Ribopyranosyl)-adenin (V).

Bei der Herstellung dieser Verbindung hielten wir uns an ein von DAVOLL & LOWY³⁾ entwickeltes Verfahren, das in der Kondensation von Chlorquecksilber-6-acetamidopurin und Acetochlor-ribose in siedendem Xylol und nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppen mit methanolischem Ammoniak bestand, ersetzten aber Chlorquecksilber-6-acetamidopurin durch Chlorquecksilber-6-benzamidopurin, Acetochlor-ribopyranose durch Acetobrom-ribopyranose, und liessen die Kondensation in Acetonitril statt in Xylol vor sich gehen. Die Schutzgruppen wurden mit methanolischem Natriummethylat abgespalten. Diese Modifikationen führten zu einer beträchtlichen Ausbeutesteigerung (42% statt 16%, bezogen auf die Chlorquecksilberverbindung). Unser Produkt stimmte in bezug auf Analyse und optische Drehung mit dem der früheren Autoren überein, zeigte jedoch einen tieferen Schmelzpunkt (237° statt 254°).

Die Acetonierung des 9-(β -D-Ribopyranosyl)-adenins wurde in Anlehnung an das von LEVENE & TIPSON für die Synthese des 2',3'-O-Isopropyliden-inosins⁴⁾ und des 2',3'-O-Isopropyliden-adenosins⁵⁾ ausgearbeitete Verfahren in Gegenwart von Zinkchlorid durchgeführt. Sie ergab als ausschliessliches Reaktionsprodukt eine Isopropylidenverbindung von der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{23} = -116^\circ$ und vom Smp. 275°, die sich damit als nicht identisch mit 2',3'-O-Isopropyliden-adenosin (VI) ($[\alpha]_D^{18} = -65^\circ$, Smp. 220°⁶⁾) oder dessen α -Anomerem⁷⁾ erwies.



²⁾ J. BADDILEY, G. W. KENNER, B. LYTHGOE & A. R. TODD, *J. chem. Soc.* 1944, 657.

³⁾ J. DAVOLL & B. A. LOWY, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 1563 (1952).

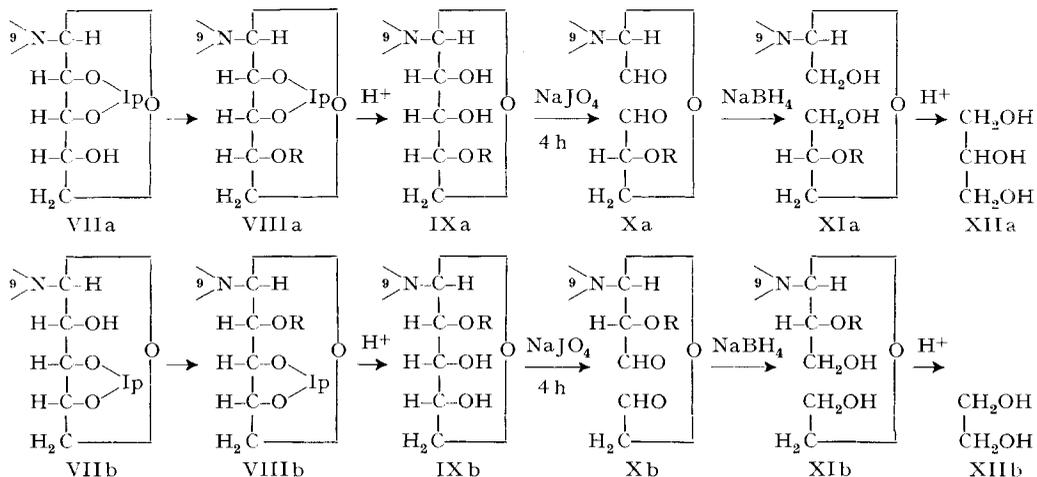
⁴⁾ P. A. LEVENE & R. S. TIPSON, *J. biol. Chemistry* 111, 313 (1935).

⁵⁾ P. A. LEVENE & R. S. TIPSON, *J. biol. Chemistry* 121, 131 (1937).

⁶⁾ J. BADDILEY & A. R. TODD, *J. chem. Soc.* 1947, 648.

⁷⁾ Mit dem α -Anomerem des 2',3'-O-Isopropyliden-adenosins wäre eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{23} = -116^\circ$ nicht vereinbar.

Für die neu gewonnene Isopropylidenverbindung kommen die beiden Formeln eines 9-(2',3'-O-Isopropyliden- β -D-ribosepyranosyl)-adenins (VIIa) oder eines 9-(3',4'-O-Isopropyliden- β -D-ribosepyranosyl)-adenins (VIIb) in Betracht. Um zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu entscheiden, wurde die durch die Formeln VIIa–XIIa bzw. VIIb–XIIb dargestellte Reaktionsfolge durchgeführt, wobei R Mesyl bedeutet und an Stelle des Adeninrestes nur der Stickstoff 9 des Purinkerns angegeben ist.



Für die Stufen IXa–XIIa bzw. IXb–XIIb stand eine von VISCONTINI, HOCH & KARRER⁸⁾ entwickelte Mikromethode zur Verfügung. Die Reaktionsfolge lieferte Äthylenglycol als Endprodukt, woraus für das Acetonierungsprodukt des 9-(β -D-Ribopyranosyl)-adenins die Struktur VIIb eines 9-(3',4'-O-Isopropyliden- β -D-ribosepyranosyl)-adenins folgt.

Im Gegensatz zur Reaktionsweise des Methyl-D-ribosepyranosides (I) erfolgt also die Acetonierung des 9-(β -D-Ribopyranosyl)-adenins an den Hydroxylgruppen 3' und 4' des Riboserestes und geht ohne Änderung der Lactolring-Struktur vor sich. Als mögliche Ursachen für das unterschiedliche Verhalten der beiden Verbindungen kommen die verschiedene Art und Grösse der glycosidischen Substituenten, sowie die Verschiedenheit der verwendeten Katalysatoren in Frage.

Das 9-(3',4'-O-Isopropyliden-9- β -D-ribosepyranosyl)-adenin (VIIb) besitzt eine freie Hydroxylgruppe in der 2'-Stellung, während die übrigen Hydroxylgruppen geschützt sind, und es war naheliegend, diese Tatsache auszunutzen, um die Synthese eines 2'-Desoxy-ribonucleosides, des 9-(2'-Desoxy- β -D-ribosepyranosyl)-adenins, zu versuchen. Ein mögliches Zwischenprodukt für eine solche Synthese stellt das 9-(2'-O-Mesyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin (IXb, R = Mesyl) dar. In dieser Verbindung sollte die Mesyloxygruppe mit Natriumjodid zur Reaktion gebracht und gegen Jod ausgetauscht werden. Die anschliessende katalytische Hydrierung der Jodverbindung würde dann das Desoxy-ribonucleosid liefern. Nun gelingt bei cyclischen Zuckerderivaten der Austausch einer Sulfonyloxygruppe gegen Jod in der Regel nur dann, wenn sich dieselbe von einer primären Hydroxylgruppe ableitet⁹⁾.

⁸⁾ M. VISCONTINI, D. HOCH & P. KARRER, *Helv.* 38, 642 (1955).

⁹⁾ R. S. TIPSON, *Advances Carbohydrate Chemistry* 8, 107 (1953).

Obwohl aus der Literatur vereinzelte Fälle bekannt sind, wo auch sekundäre, ringständige Mesyloxy- und Tosyloxy-Gruppen sich mit Natriumjodid umsetzen liessen⁹⁾¹⁰⁾, gelang es im Falle des 9-(2'-O-Mesyloxy- β -D-ribofuranosyl)-adenins nicht, die Mesyloxygruppe gegen Jod auszutauschen. Zwar liess die Eliminierung der Mesyloxygruppe sich erzwingen, jedoch ging die Nucleosidmolekel unter den dabei angewandten Bedingungen zugrunde. Analoge Versuche wurden noch mit 9-(2'-O-Mesyloxy-3',4'-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-adenin (VIII b, R = Mesityloxy) und mit 9-(2'-O-Tosyloxy-3',4'-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-adenin (VIII b, R = Tosyloxy) durchgeführt, jedoch hatten auch diese Versuche keinen Erfolg.

Wenn die Isopropylidengruppe des 9-(2'-O-Acetyl-3',4'-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-adenins (VIII b, R = Acetyl) durch zweistündiges Erhitzen in 10-proz. Essigsäure auf dem siedenden Wasserbad abgespalten wird, so resultiert daraus kein einheitliches Produkt, sondern ein Gemisch zweier Verbindungen mit den R_{ad} -Werten¹¹⁾ 0,87 und 0,74. Die beiden Stoffe liessen sich mit Hilfe einer Papierpulversäule isolieren. Ihre Elementaranalysen waren identisch und stimmten für ein Monoacetylderivat des 9-(β -D-Ribofuranosyl)-adenins. Jede der beiden Verbindungen erwies sich als instabil und liess sich in die andere umwandeln. Die Vermutung lag nahe, dass diese Umwandlung auf einer Acetylwanderung beruhe. Demnach ginge also aus der partiellen Hydrolyse des 9-(2'-O-Acetyl-3',4'-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-adenins zunächst eine instabile Acetylverbindung hervor, die sich anschliessend zum Gemisch mit einer zweiten Acetylverbindung isomerisiert. Um zu entscheiden, welche der beiden Acetylverbindungen, ob diejenige vom R_{ad} -Wert 0,87 oder diejenige vom R_{ad} -Wert 0,74, das primäre Produkt der partiellen Hydrolyse des 9-(2'-O-Acetyl-3',4'-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-adenins ist, wurden die folgenden Versuche durchgeführt: Zunächst wurde die Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,87 denselben Bedingungen ausgesetzt, unter denen man die Isopropylidengruppe des 9-(2'-O-Acetyl-3',4'-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-adenins abgespalten hatte. Die Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,87 wurde also in 10-proz. Essigsäure gelöst und auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei trat fortschreitende Umlagerung zur Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 ein. (Gleichzeitig fand auch allmähliche Hydrolyse der Acetylgruppe statt.) In bestimmten Zeitabständen wurden Proben dieser Lösung entnommen und analysiert, wobei der prozentuale Anteil der beiden Acetylverbindungen an ihrer Gesamtmenge festgestellt wurde. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Fig. 1 dargestellt (Kurve I). Der genau gleiche Versuch wurde anschliessend mit der Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 durchgeführt und ergab Kurve II der Fig. 1.

Beide Versuche führten zum selben Endzustand (Fehlergrenze der Analysen: $\pm 2\%$), in welchem sich die Gesamtmenge der Acetylverbindungen aus 22% der Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,87 und 78% der Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 zusammensetzte (Punkt A, Fig. 1)¹²⁾. In einem dritten Versuch wurde eine

¹⁰⁾ D. M. BROWN, D. B. PARIHAR, C. B. REESE & A. TODD, J. chem. Soc. 1958, 3035; D. M. BROWN, D. B. PARIHAR & A. TODD, *ibid.* 1958, 4242.

¹¹⁾ Siehe experimentellen Teil.

¹²⁾ Die Tatsache, dass eine Acetylwanderung zu einem Gleichgewicht der beteiligten Acetylverbindungen führen kann, wurde bereits von B. HELFERICH & W. KLEIN, Liebigs Ann. Chem. 455, 173 (1927), beobachtet.

Probe des 9-(2'-O-Acetyl-3', 4'-O-isopropyliden- β -D-ribosepyranosyl)-adenins in 10-proz. Essigsäure gelöst und zwei Stunden, d. h. bis nach beendeter Abspaltung der Isopropylidengruppe, auf das siedende Wasserbad gestellt. Das daraus resultierende Gemisch der Acetylverbindungen wurde ebenfalls analysiert und zeigte eine Zusammensetzung von 81% der Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,87 und 19% der Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 (Punkt B, Fig. 1). Aus diesen Daten geht hervor, dass

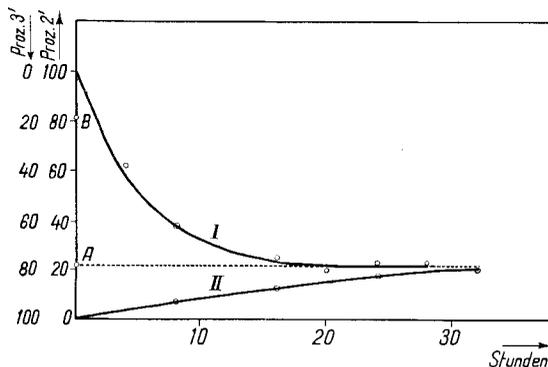
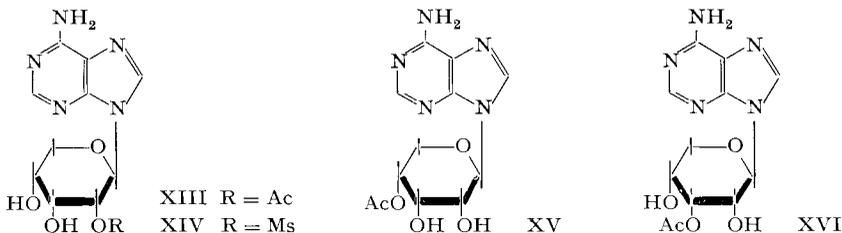


Fig. 1. Acetylwanderung in 10-proz. Essigsäure bei 100°

Kurve I: Umlagerung von 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin in 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin

Kurve II: Umlagerung von 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin in 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin

ein Gemisch der durch den Punkt B angegebenen Zusammensetzung nur von der Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,87 her realisiert werden kann. Die Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,87 stellt daher das primäre Produkt der partiellen Hydrolyse des 9-(2'-O-Acetyl-3', 4'-O-isopropyliden- β -D-ribosepyranosyl)-adenins dar und ist das 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin (XIII).



Für die Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 verbleibt die Formel eines 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenins (XVI) oder eines 9-(4'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenins (XV). Dabei ist zum vornherein eine 3'-Verbindung wahrscheinlicher, wenn man als Zwischenprodukt der Acetylwanderung ein cyclisches Orthoacetat annimmt. Um zu entscheiden, ob die Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 die Hydroxylgruppe in der 3'-Stellung oder in der 4'-Stellung trage, wurde zunächst versucht, mit der Verbindung einen Abbau durchzuführen, wie er für die Konstitutionsermittlung des 9-(3', 4'-O-Isopropyliden- β -D-ribosepyranosyl)-adenins (VII b) benützt worden

war. Für ein 9-(4'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin wäre dabei der durch die Formeln IXa–XIIa (R = Acetyl) dargestellte Verlauf der Reaktionsfolge zu erwarten gewesen. Der Abbau hätte also zum Glycerin geführt. Für ein 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin wäre hingegen infolge des Fehlens einer freien α -Glycolstruktur keine Reaktion mit Perjodat zu erwarten gewesen. In Wirklichkeit lieferte die Abbaufolge ein Gemisch von Glycerin und Äthylenglycol. Auf diesem Wege war

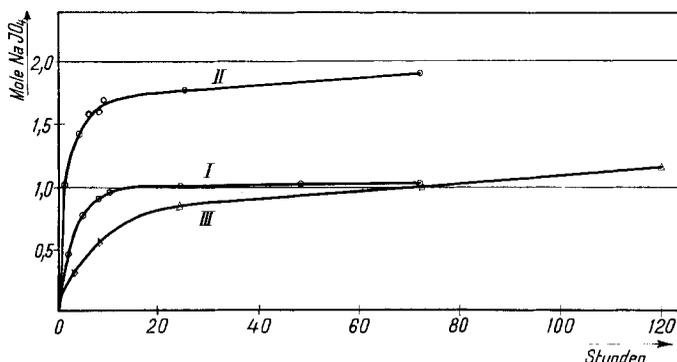


Fig. 2. *Perjodatoxydationen bei 22°*

Kurve I: 9-(2'-O-Mesyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin
 Kurve II: 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin
 Kurve III: 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin

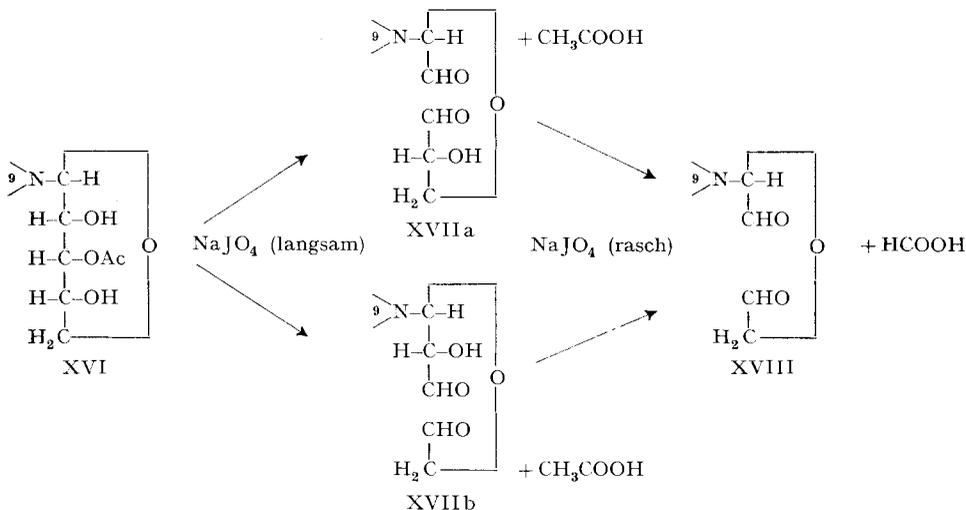
also zunächst nicht weiterzukommen, und es wurde daher beschlossen, das Verhalten der Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 bei der Einwirkung von Perjodat quantitativ zu untersuchen. Zu Vergleichszwecken wurden vorgängig noch die Oxydationskurven des 9-(2'-O-Mesyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenins (XIV) und des 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenins (XIII) aufgenommen. Die Oxydationskurven der drei untersuchten Verbindungen sind in Fig. 2 dargestellt.

Wie zu erwarten, verbrauchte 9-(2'-O-Mesyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin (IX b, R = Mesyl; Kurve I) eine Molekel Perjodat, da es zwei freie vicinale Hydroxylgruppen besitzt. Das 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin (IX b, R = CH₃CO; Kurve II) dagegen hatte in einer Stunde 1,02 Mol. Perjodat verbraucht, wurde dann aber weiteroxydiert und zeigte nach 72 Std. einen Perjodatverbrauch von 1,92 Mol. Zur Messung der Aciditätszunahme wurde eine weitere Probe der Substanz während 76 Std. mit Perjodat oxydiert; die Titration mit Natronlauge ergab alsdann, dass 1,84 Äquivalente Säure vorhanden waren. Diese Ergebnisse sind wohl folgendermassen zu interpretieren: Die freie α -Glycolgruppe des 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenins verbraucht zunächst eine Molekel Perjodat und geht dabei in einen Dialdehyd über, der in den Stellungen 2' und 3' des ursprünglichen Riboserestes das Strukturelement eines an der Hydroxylgruppe acetylierten α -Hydroxyaldehydes besitzt, das weiterhin mit einer Molekel Perjodat reagiert und dabei je eine Molekel Ameisensäure und Essigsäure freigibt. (Dem Angriff der zweiten Molekel Perjodat kann eine Hydrolyse eines Enolacetates vorausgegangen sein, jedoch ist auch ein direkter Angriff des Oxydationsmittels auf die acetylierte α -Hydroxy-aldehyd-Struktur nicht ausgeschlossen, wie die weiteren Ausführungen zeigen werden.)

9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin wird schliesslich zu einem Dialdehyd oxydiert, der identisch sein sollte mit jenem Dialdehyd, der aus der Perjodatoxydation des freien 9-(β -D-Ribofuranosyl)-adenins hervorgeht. Die Identität dieser beiden Dialdehyde konnte durch den folgenden Versuch bestätigt werden: Die Perjodatoxydation des 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenins und diejenige des 9-(β -D-Ribofuranosyl)-adenins wurden polarimetrisch verfolgt. Dabei ergab sich beim 9-(β -D-Ribofuranosyl)-adenin nach 4 Std. ein Wert der spezifischen Drehung von $[\alpha]_D^{23} = +37^\circ \pm 3^\circ$ und beim 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin nach 120 Std. ein solcher von $[\alpha]_D^{23} = +38^\circ \pm 4^\circ$.

Der Vergleich der Perjodatoxydation der Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 (Kurve III der Fig. 2) mit derjenigen des 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenins (Kurve II) zeigt, dass die Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 sehr viel langsamer oxydiert wird als 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin. Die letztere Verbindung verbrauchte innerhalb einer Stunde 1,02 Mol. Perjodat, die erstere innerhalb 72 Std. 1,01 Mol. Bei der weiteren Verfolgung der Oxydation der Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 zeigte es sich, dass die Verbindung nach mehreren Wochen einen Perjodatverbrauch in der Grössenordnung von 2 Mol. erreichte (1,79 Mol. nach 28 Tagen und 2,16 Mol. nach 47 Tagen). Ein zur Bestimmung der Aciditätszunahme durchgeführter Versuch ergab, dass nach 72stündiger Oxydation 1,2 Äquivalente Säure vorhanden waren.

Wesentlich für die Strukturbestimmung der Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 ist die gegenüber dem 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin stark verlangsamte Oxydation, denn dadurch wird die Struktur XV eines 9-(4'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenins ausgeschlossen. Die letztere Verbindung besitzt eine freie



vicinale Glycolgruppierung und eine dieser benachbarte Acetoxygruppe wie 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin (XIII). Ihre Oxydationsgeschwindigkeit müsste daher von der gleichen Grössenordnung sein wie beim 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin. Dies ist aber bei der Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 nicht der Fall,

und es bleibt für diese Verbindung nur die Formel XVI eines 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenins übrig. Eine Verbindung dieser Art wird also, trotz gegenteiliger Erwartung, von Perjodat angegriffen. Dabei ist anzunehmen, dass die Oxydation gleichzeitig über die durch die Formeln XVI–XVIIa–XVIII und XVI–XVIIb–XVIII beschriebenen Reaktionswege abläuft. Auf jedem dieser beiden Wege besteht der erste Schritt in der Oxydation eines vicinalen Glycols, dessen eine Hydroxylgruppe acetyliert ist. Hieran schliesst sich die Oxydation einer freien α -Hydroxyaldehyd-Struktur. Dass die Reaktion diesen verzweigten Verlauf nimmt, wird durch die Tatsache bestätigt, dass der oben beschriebene Abbau der Acetylverbindung vom R_{ad} -Wert 0,74 ein Gemisch von Glycerin und Äthylenglycol liefert.

Abschliessend noch eine Bemerkung zum Verhalten des 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenins beim Schmelzen: Obwohl die Verbindung sehr schön kristallisierte und sich papierchromatographisch als einheitlich erwies, zeigte sie auch nach mehrmaliger Umkristallisation ein Schmelzintervall von ungefähr 140–170°. Eine Erklärungsmöglichkeit für das Fehlen eines scharfen Schmelzpunktes besteht in der Annahme, dass die Substanz beim Sintern oder beim beginnenden Schmelzen bereits eine Acetylwanderung erfährt (vielleicht unter dem katalytischen Einfluss der alkalischen Glaswand), und dass das daraus resultierende Gemisch von zwei Verbindungen Anlass zu einem Schmelzintervall gibt. Diese Annahme wird gestützt durch das Ergebnis eines Versuches, bei dem eine Probe des 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenins im Schmelzpunktrohr auf 170° erhitzt und nachher papierchromatographisch untersucht wurde. Es zeigte sich, dass ein Gemisch von 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin und 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribosepyranosyl)-adenin vorlag, in welchem die letztere Verbindung überwog.

Der FRITZ HOFFMANN-LA ROCHE-STIFTUNG danken wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden in offenen Kapillarröhrchen bestimmt und sind unkorrigiert. Bei der papierchromatographischen Untersuchung der Adeninderivate diente eine «Mineral-light»-Lampe zur Feststellung der Flecke. Die mitgeteilten R_{ad} -Werte beziehen sich auf die Papierchromatographie mit wassergesättigtem Butanol als Lösungsmittel und Adenin als Vergleichssubstanz.

9-(β -D-Ribopyranosyl)-adenin: 20 g Chlorquecksilber-6-benzamidopurin¹³⁾ wurden in einer Lösung von Acetobromribosepyranose¹⁴⁾ (aus 17,4 g, entsprechend 1,3 Mol. Tetraacetylribosepyranose, gewonnen) in 800 ml trockenem Acetonitril suspendiert und das Ganze 1,25 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Acetonitril entfernte man hierauf im Vakuum und nahm den Rückstand in Chloroform auf. Die Chloroformlösung wurde mit 100 g 30-proz. Kaliumjodidlösung ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde im Vakuum entfernt, und man erhielt das rohe Kondensationsprodukt als blassgelbe, glasige Masse. Diese wurde in 200 ml abs. Methanol gelöst, mit einer Lösung von 1,2 g Natrium in 300 ml abs. Methanol versetzt und $\frac{1}{4}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Das Methanol entfernte man hierauf im Vakuum und dampfte den Rückstand zur Verflüchtigung der bei der Entacylierung gebildeten Methylester mit Wasser im Vakuum ein. Die verbleibende dunkelgelbe Masse wurde mit Wasser aufgekocht, mit verdünnter Essigsäure neutralisiert und dann der Kristallisation überlassen. Der ausgeschiedene Kristallbrei wurde abfiltriert und unter Verwendung von etwas Norit umkristallisiert. 9-(β -D-Ribopyranosyl)-adenin kristallisierte in farblosen, langgestreckten, dünnen

¹³⁾ J. DAVOLL & B. A. LOWY, J. Amer. chem. Soc. 73, 1650 (1951).

¹⁴⁾ P. A. LEVENE & R. S. TIPSON, J. biol. Chemistry 92, 109 (1931); M. VISCONTINI, R. HOCHREUTER & P. KARRER, Helv. 36, 1777 (1953).

Blättchen. Die Substanz enthält eine Molekel Kristallwasser. Ausbeute: 5 g (42%, bezogen auf Chlorquecksilber-6-benzamidopurin). Smp. 237° (Zers.). $[\alpha]_D^{23} = -38^\circ$ ($c = 0,34$ in Wasser). (Die spezifische Drehung bezieht sich auf das wasserfreie Produkt.) UV.-Spektrum in Äthanol: λ_{\min} : 226 μ ($\epsilon = 1880$); λ_{\max} : 259 μ ($\epsilon = 15140$). Zur Analyse wurde die Substanz 16 Std. bei 0,01 Torr und 20° getrocknet.

$C_{10}H_{13}O_4N_5, H_2O$ (285,26) Ber. C 42,10 H 5,30 N 24,55% Gef. C 42,20 H 5,48 N 24,73%

9-(3',4'-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenin: 3 g wasserfreies Zinkchlorid wurden zu 30 ml trockenem Aceton gefügt. Geringe Mengen ungelösten Materials wurden durch Filtration entfernt. Dann setzte man 1,0 g 9-(β -D-Ribofuranosyl)-adenin zu, das durch 4-stdg. Erhitzen auf 140° im Hochvakuum von seinem Kristallwasser befreit worden war. Das Gemisch wurde 4 Std. unter Rückfluss gekocht, worauf das Aceton im Vakuum entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet wurde. Man schüttelte mit 80 ml trockenem Äther, filtrierte den flockigen Rückstand ab und löste ihn in 100 ml Wasser. Dann fügte man heiss gesättigte Bariumhydroxydlösung so lange zu, bis der anfänglich gebildete Niederschlag von Zinkhydroxyd wieder gelöst war. In diese Lösung wurde bis zur neutralen Reaktion Kohlensäure eingeleitet. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den Rückstand extrahierte man 40 Std. mit trockenem Aceton in einem SOXHLET-Apparat und entfernte hernach aus dem Extrakt das Aceton im Vakuum. Der Rückstand kristallisierte aus heissem Äthanol in dünnen Blättchen. Ausbeute: 800 mg (70%). Smp. 275° (Zers.). $[\alpha]_D^{23} = -116^\circ$ ($c = 0,34$ in Wasser). UV.-Spektrum in Äthanol: λ_{\min} : 226 μ ($\epsilon = 1930$); λ_{\max} : 259 μ ($\epsilon = 13940$). Zur Analyse wurde die Substanz 16 Std. bei 0,01 Torr auf 90° erhitzt.

$C_{13}H_{17}O_4N_5$ (307,31) Ber. C 50,80 H 5,58 N 22,80% Gef. C 50,65 H 5,94 N 22,80%

9-(2'-O-Mesyl-3',4'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenin: 500 mg 9-(3',4'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenin wurden in der Wärme in 6 ml trockenem Pyridin gelöst und auf 0° abgekühlt. Man fügte 0,25 ml (2 Mol.)¹⁵ Mesylchlorid hinzu und liess die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann gab man 20 ml Äthanol zu und dampfte die Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in 2 ml Wasser suspendiert, einige Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen und hierauf abfiltriert. Aus Äthanol erschien das 9-(2'-O-Mesyl-3',4'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenin in kurzen, farblosen Nadeln. Ausbeute: 450 mg (71%). Smp. 244° (Zers.). $[\alpha]_D^{23} = -148^\circ$ ($c = 0,38$ in Pyridin). UV.-Spektrum in Äthanol: λ_{\min} : 226 μ ($\epsilon = 2530$); λ_{\max} : 259 μ ($\epsilon = 15300$). Zur Analyse wurde die Substanz 16 Std. bei 0,01 Torr auf 90° erhitzt.

$C_{14}H_{19}O_6N_5S$ (385,39) Ber. C 43,63 H 4,97 N 18,17% Gef. C 43,51 H 5,28 N 18,08%

9-(2'-O-Mesyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin: 600 mg 9-(2'-O-Mesyl-3',4'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenin wurden in 300 ml 10-proz. Essigsäure gelöst und 3 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Hernach dampfte man im Vakuum zur Trockne ein, löste den glasigen Rückstand in Aceton und stellte die Lösung in den Kühlschrank. 9-(2'-O-Mesyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin kristallisierte in feinen, verästelten, zu Büscheln vereinigten Fasern. Ein mehrfach umkristallisiertes Präparat begann bei 143° zu sintern und schmolz bei 160–165° (Zers.). $[\alpha]_D^{24} = -57^\circ$ ($c = 0,83$ in Wasser). UV.-Spektrum in Wasser: λ_{\min} : 225 μ ($\epsilon = 2100$); λ_{\max} : 259 μ ($\epsilon = 14820$). Zur Analyse wurde die Substanz 2 Std. bei 0,01 Torr auf 120° erhitzt.

$C_{11}H_{15}O_6N_5S$ (345,33) Ber. C 38,26 H 4,38 N 20,28% Gef. C 38,23 H 4,63 N 20,03%

Versuch zum Austausch der Mesyloxygruppe gegen Jod: 100 mg 9-(2'-O-Mesyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin und 400 mg Natriumjodid wurden in 4 ml Acetonylaceton gelöst und einige Std. unter Feuchtigkeitsausschluss auf 100° erhitzt. Dabei trat keine Reaktion ein. Anschliessend erhitzte man die Lösung 8 Std. auf 160°, während welcher Zeit sich 31,6 mg Natriummesylat abschieden (theoretische Menge: 34,2 mg). Die Lösung hatte sich dabei dunkel gefärbt, und ihre papierchromatographische Untersuchung zeigte, dass kein absorbierendes Material mehr vorhanden war. Der gleiche Versuch, bei 130° ausgeführt, ergab bei entsprechend längerer Reaktionszeit ein analoges Resultat.

9-(2'-O-Tosyl-3',4'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenin: 460 mg 9-(3',4'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenin wurden in der Wärme in 6 ml trockenem Pyridin gelöst und auf

0° abgekühlt. Man fügte 570 mg (2 Mol.)¹⁵) Tosylchlorid hinzu und liess die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Anderntags gab man 20 ml Äthanol zu und entfernte hierauf die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde mit einigen ml Wasser versetzt und dann mehrere Std. in die Kälte gestellt. Die wässrige Suspension wurde mit verdünnter Natronlauge neutralisiert, nochmals einige Std. in die Kälte gestellt und dann abfiltriert. Die Substanz kristallisierte aus Äthanol in sechseckigen Prismen. Ausbeute: 380 mg (55%). Smp. 251° (Zers.). $[\alpha]_D^{23} = -161^\circ$ ($c = 0,59$ in Chloroform). UV.-Spektrum in Äthanol: λ_{\min} : 223 m μ ($\epsilon = 11350$), 243 m μ ($\epsilon = 6280$); λ_{\max} : 229 m μ ($\epsilon = 12340$), 262 m μ ($\epsilon = 11560$). Zur Analyse wurde die Substanz 16 Std. bei 0,01 Torr auf 90° erhitzt.

C₂₀H₂₃O₆N₅S (461,48) Ber. C 52,05 H 5,02 N 15,18% Gef. C 52,04 H 5,17 N 15,38%

9-(2'-O-Acetyl-3',4'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenin: 780 mg 9-(3',4'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenin, 2 Std. im Hochvakuum getrocknet, wurden in 20 ml trockenem Pyridin gelöst. Nach Zusatz von 2,5 ml Essigsäureanhydrid liess man das Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Anderntags fügte man 9 ml Äthanol zu und dampfte 1,5 Std. später im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat und dann mit Wasser gewaschen und, nach dem Trocknen mit Natriumsulfat, zur Trockne eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol in grossen, schön ausgebildeten Prismen. Ausbeute: 620 mg (70%). Smp. 266–267° (Zers.). $[\alpha]_D^{24} = -120^\circ$ ($c = 0,45$ in Chloroform). UV.-Spektrum in Äthanol: λ_{\min} : 226 m μ ($\epsilon = 1930$); λ_{\max} : 259 m μ ($\epsilon = 14380$). Zur Analyse wurde die Substanz 16 Std. bei 0,01 Torr auf 90° erhitzt.

C₁₅H₁₉O₅N₅ (349,34) Ber. C 51,57 H 5,48 N 20,05% Gef. C 51,58 H 5,58 N 19,96%

9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin und 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin: 600 mg 9-(2'-O-Acetyl-3',4'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenin wurden in 60 ml 10-proz. Essigsäure gelöst und 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und letzte Spuren Essigsäure durch mehrmaliges Abdampfen mit Äthanol im Vakuum beseitigt. Der Rückstand wurde in wassergesättigtem Butanol an einer Cellulosepulversäule von 85 cm Länge und 11,3 cm² Querschnitt chromatographiert (Tropfgeschwindigkeit 10 ml/Std.). Es wurden Fraktionen zu 500 Tropfen, entsprechend 14 ml, aufgefangen. Die einzelnen Anteile wurden im UV. geprüft und die absorbierendes Material enthaltenden Fraktionen papierchromatographisch identifiziert. Gläser 10 bis 18 enthielten 9-(2'-O-Acetyl-3',4'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenin, Gläser 23 bis 30 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin und Gläser 41 bis 52 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin.

a) Die vereinigten Fraktionen 10–18 wurden im Vakuum eingedampft und lieferten 140 mg Ausgangsmaterial zurück.

b) Die vereinigten, das 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin enthaltenden Fraktionen 23–30 wurden ebenfalls im Vakuum eingedampft. Sie ergaben 290 mg eines farblosen Glases, das aus Aceton in Büscheln feiner Nadeln kristallisierte¹⁶⁾. Die Verbindung enthält eine Molekel Kristallaceton. $R_{ad} = 0,87$. $[\alpha]_D^{23} = -32^\circ$ ($c = 0,69$ in Wasser). (Die spezifische Drehung bezieht sich auf das acetonfreie Produkt.) UV.-Spektrum in Wasser: λ_{\min} : 226 m μ ($\epsilon = 2150$); λ_{\max} : 259 m μ ($\epsilon = 15430$). Zur Analyse wurde die Substanz 10 Std. bei 0,01 Torr und 20° getrocknet.

C₁₂H₁₅O₅N₅·(CH₃)₂CO (367,36) Ber. C 49,04 H 5,76 N 19,07% Gef. C 48,98 H 6,03 N 19,29%

20-stdg. Erhitzen auf 120° bei 0,01 Torr lieferte die *acetonfreie Verbindung*.

C₁₂H₁₅O₅N₅ (309,28) Ber. C 46,60 H 4,89 N 22,65% Gef. C 46,34 H 5,10 N 22,43%

c) Die vereinigten, das 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin enthaltenden Fraktionen 41–52 wurden im Vakuum eingedampft. Das resultierende Glas (80 mg) kristallisierte aus Äthanol in langen, schmalen, zu Büscheln vereinigten Prismen. Smp. 209° (Zers.). $R_{ad} = 0,74$. $[\alpha]_D^{23} =$

¹⁵⁾ Mesylierung bzw. Tosylierung des 9-(3',4'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenins mit 1,1 Mol. Mesylchlorid bzw. Tosylchlorid führte zu völlig ungenügenden Ausbeuten.

¹⁶⁾ Betreffend den Schmelzpunkt siehe theoretischen Teil.

-9° ($c = 0,53$ in Wasser). UV.-Spektrum in Wasser: λ_{\min} : $226 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 2870$); λ_{\max} : $259 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 15650$). Zur Analyse wurde die Substanz 16 Std. bei $0,01$ Torr auf 90° erhitzt.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}_5$ (309,28) Ber. C 46,60 H 4,89 N 22,65% Gef. C 46,55 H 5,14 N 22,88%

Untersuchung der Acetylwanderung: Zur quantitativen Untersuchung der gegenseitigen Umlagerung des 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenins und des 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenins in 10-proz. Essigsäure auf dem siedenden Wasserbad trug man in bestimmten Zeitintervallen 400–600 γ des in Umlagerung begriffenen Gemisches auf einen ca. 25 cm breiten Bogen WHATMAN-1-Papier auf, der vorher mit normaler Salzsäure und destilliertem Wasser gewaschen worden war. Das Gemisch der Acetylverbindungen, das stets eine gewisse Menge an 9-(β -D-Ribofuranosyl)-adenin enthielt, wurde absteigend mit 99% wassergesättigtem Butanol+1% Eisessig chromatographiert (Laufzeit: 16 Std.). Die die Acetylverbindungen enthaltenden Zonen wurden ausgeschnitten und mit 5 ml destilliertem Wasser eluiert. Ein gleich breiter, leerer Streifen desselben Papierbogens wurde ebenfalls mit 5 ml destilliertem Wasser eluiert. Von den Eluatensubstanzen bestimmte man, unter Umständen nach geeigneter Verdünnung, die Extinktion bei $259 \text{ m}\mu$ und berechnete daraus und aus den bekannten molaren Extinktionskoeffizienten die Konzentration der Lösungen, wobei die Extinktion des Eluates vom leeren Streifen als Blindwert diente. Aus den Konzentrationen der Lösungen liess sich der prozentuale Anteil jeder der beiden Acetylverbindungen an ihrer Gesamtmenge ermitteln. Die Fehlergrenze betrug $\pm 2\%$. Auf die gleiche Weise wurde auch das aus der partiellen Hydrolyse des 9-(2'-O-Acetyl-3',4'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-adenins durch 2-stdg. Erhitzen in 10-proz. Essigsäure auf dem siedenden Wasserbad hervorgehende Gemisch der Acetylverbindungen untersucht.

Perjodatoxydationen: Ungefähr 0,05 mMol der zu oxydierenden Substanz wurden genau abgewogen, in Wasser gelöst und in einen 50-ml-Messkolben gebracht, in welchem sich 40 ml einer ungefähr 0,005 M Lösung von Natrium-metaperjodat befanden. Den Messkolben füllte man anschliessend mit Wasser auf 50 ml auf. In bestimmten Zeitintervallen wurden 5 ml dieser Lösung entnommen und mit 5 ml Borax-Borsäure-Puffer (durch Auflösen von 2,5 g Borsäure in 100 ml gesättigter Boraxlösung hergestellt) und einer Spatelspitze Kaliumjodid versetzt. Man liess 10 Min. stehen und titrierte nachher das ausgeschiedene Jod mit 0,01N Natriumarsenit. Zur Bestimmung des Blindwertes brachte man 40 ml der erwähnten, ungefähr 0,005M Natrium-metaperjodatlösung in einen 50-ml-Messkolben und füllte mit Wasser bis zur Marke auf. Im übrigen wurde gleich wie oben verfahren. Aus der Differenz des Arsenitverbrauchs von Blindprobe und Substanzprobe konnte die bis zu einem bestimmten Zeitpunkt verbrauchte Perjodatmenge berechnet werden.

Zur Bestimmung der bei der Oxydation freigesetzten Säuren wurden ungefähr 0,06 mMol der Substanz genau abgewogen, in Wasser gelöst und in einen 25-ml-Messkolben gebracht. Dann fügte man 2 ml 0,1M Natrium-metaperjodatlösung zu und füllte mit Wasser bis zur Marke auf. In bestimmten Zeitintervallen wurden 5 ml dieser Lösung entnommen, zur Zerstörung des überschüssigen Perjodats mit einem Tropfen Äthylenglycol versetzt und 5 Min. später mit 0,01N Natronlauge titriert, wobei Phenolphthalein als Indikator diente.

Die Perjodatoxydation von 9-(β -D-Ribofuranosyl)-adenin und von 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin wurde polarimetrisch verfolgt: Ungefähr 0,025 mMol Substanz wurden genau abgewogen, in Wasser gelöst, mit 1 ml 0,1M Natrium-metaperjodatlösung versetzt und auf ein Volumen von 2 ml gebracht. Von dieser Lösung mass man in bestimmten Zeitintervallen die optische Drehung. Für 9-(β -D-Ribofuranosyl)-adenin ergab sich nach 4 Std. ein Wert $[\alpha]_D^{23} = +37^\circ \pm 3^\circ$ und für 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin nach 120 Std. ein Wert $[\alpha]_D^{23} = +38^\circ \pm 4^\circ$. Die spezifischen Drehungen beziehen sich auf die theoretische Menge des aus dem Verbrauch von 2 Mol. Perjodat resultierenden Dialdehyds.

Die Verbindungen 9-(2'-O-Mesyloxy- β -D-ribofuranosyl)-adenin und 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenin wurden mittels einer Mikromethode abgebaut, deren erste Stufe in einer Perjodatoxydation bestand, woran sich eine Natriumborhydrid-Reduktion und eine saure Hydrolyse schloss⁸). Der Abbau des 9-(2'-O-Mesyloxy- β -D-ribofuranosyl)-adenins lieferte Äthylenglycol als Endprodukt, derjenige des 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribofuranosyl)-adenins ein Gemisch von Glycerin und Äthylenglycol.

Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikrolabor unter Leitung von Herrn H. FROHOFER ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Kondensation des 9-(β -D-Ribopyranosyl)-adenins mit Aceton führt zum 9-(3',4'-O-Isopropyliden- β -D-ribopyranosyl)-adenin.

2. Bei den Verbindungen 9-(2'-O-Mesyl- β -D-ribopyranosyl)-adenin, 9-(2'-O-Mesyl-3',4'-O-isopropyliden- β -D-ribopyranosyl)-adenin und 9-(2'-O-Tosyl-3',4'-O-isopropyliden- β -D-ribopyranosyl)-adenin erwies sich der Austausch der Sulfonyloxygruppe gegen Jod als unmöglich.

3. 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribopyranosyl)-adenin und 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribopyranosyl)-adenin lagern sich unter Acetylwanderung gegenseitig ineinander um.

4. Bei der Perjodatoxydation verbrauchen sowohl 9-(2'-O-Acetyl- β -D-ribopyranosyl)-adenin als auch 9-(3'-O-Acetyl- β -D-ribopyranosyl)-adenin je zwei Mol. des Oxydationsmittels, werden also auch an den acetylierten Hydroxylgruppen angegriffen.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

104. Die Synthese von Olivacin, Dihydro-olivacin, Tetrahydro-olivacin, N-Methyl-tetrahydro-olivacin, und die Konstitution von u-Alkaloid D

Aspidosperma-Alkaloide, 7. Mitteilung¹⁾

von J. Schmutz und H. Wittwer

(5. III. 60)

Vor kurzem haben wir für das Alkaloid *Olivacin* die Struktur eines 4,11-Dimethyl-10*H*-pyrido(4,3-*b*)carbazols diskutiert²⁾. Diese Konstitution konnten wir nun durch eine eindeutige Synthese beweisen.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese wählten wir das 2-Methyl-3-amino-benzonitril (I)³⁾, welches den methylierten Ring C des Olivacins darstellt, während seine beiden funktionellen Gruppen den Aufbau des Indol- und Pyridin-Ringes erlauben.

Das Aminonitril I wurde nach einer modifizierten BISCHLER-Synthese⁴⁾ mit 2-Hydroxycyclohexanon kondensiert, wobei nur das Anilinderivat II isoliert werden konnte. Erst bei höherer Temperatur erfolgte unter teilweiser Verharzung in geringerer Ausbeute der Ringschluss von II zum Tetrahydrocarbazol IV.

Wir haben deshalb das 2-Methyl-3-amino-benzonitril (I) in das Hydrazinoderivat III übergeführt und dieses mit Cyclohexanon vermittelt einer BORSCHÉ-Synthese zum 7-Cyano-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol (IV) cyclisiert. Für die Dehydrierung ist das Nitril IV wenig geeignet. Mit Pd-Kohle in Decalin erhielten wir das 1-Methyl-2-cyano-carbazol (VII) nur in schlechter Ausbeute. Wir haben daher das Nitril IV über die Säure V in den Äthylester VI umgewandelt, der sich in guter

¹⁾ 6. Mitteilung: W. I. TAYLOR, N. RAAB, H. LEHNER & J. SCHMUTZ, *Helv.* **42**, 2750 (1959).

²⁾ G. B. MARINI-BETTOLO & J. SCHMUTZ, *Helv.* **42**, 2146 (1959).

³⁾ E. NOELTING, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **37**, 1015 (1904).

⁴⁾ N. A. JONES & M. L. TOMLINSON, *J. chem. Soc.* **1953**, 4114; P. H. CARTER, A. R. KATRITZKY & S. G. P. PLANT, *ibid.* **1955**, 337; J. A. CUMMINS & M. L. TOMLINSON, *ibid.* **1955**, 3475; H.-J. TEUBER & G. STAIGER, *Chem. Ber.* **92**, 2385 (1959).