

HARRY VENNER und HELMUT ZINNER

Darstellung der 1.3.5-Triacetyl-2-desoxy- β -D-ribofuranose

Aus dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin
und dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock
(Eingegangen am 14. August 1959)

Es wird die Synthese der 1.3.5-Triacetyl-2-desoxy- β -D-ribofuranose beschrieben. Die Struktur wird durch Messung der kernmagnetischen Resonanz unter Vergleich mit den beiden β -D-Ribose-tetraacetaten (1.3.4 bzw. 1.3.5) bewiesen.

Bei der Acetylierung von 2-Desoxy-D-ribose (2-DOR) mit Acetanhydrid in Pyridin bei 0° wurde zuerst von J. DAVOLL und B. LYTHGOE¹⁾ ein 2-DOR-Triacetat als Sirup vom Sdp._{0.1} 180° (Badtemperatur), $[\alpha]_D^{25}$: +52.5° (Chloroform), erhalten, während R. ALLERTON und W. G. OVEREND²⁾ nach der gleichen Methode Kristalle vom Schmp. 98°, $[\alpha]_D^{25}$: -171.8° (Chloroform), isolieren konnten. Der Verbindung wurde ohne direkten Beweis die Pyranosid-Struktur (1.3.4-Triacetat) zugeschrieben.

Vor kurzem haben wir die Synthese von 3.4.5-Triacetyl- bzw. 3.4.5-Tribenzoyl-2-desoxy- α -D-ribose³⁾ beschrieben, die, ausgehend von 2-DOR über geeignete Mercaptale, die Triacetatmercaptale und die Abspaltung des Mercaptanrestes verläuft. Auch die 5-Trityl-2-desoxy- α -D-ribofuranose wurde kürzlich von uns hergestellt⁴⁾.

Bereits seit längerer Zeit haben wir versucht, das im Hinblick auf die Synthese der den natürlichen entsprechenden 2-Desoxy-Nucleoside interessante β -Furanose-triacetat durch direkte Acetylierung von 2-DOR mit Acetanhydrid in Pyridin zu erhalten.

Wie H. ZINNER⁵⁾ bei der D-Ribose zeigen konnte, hängt die Bildung der einzelnen isomeren Acetate auf Grund der Gleichgewichte der verschiedenen Formen in Lösung sehr stark von der Temperatur ab, so daß bei der Acetylierung bei niedriger Temperatur (etwa 0–20°) vorwiegend die β -Pyranosid-Form erhalten wird, während bei höherer Temperatur (über 100°) die β -Furanosid-Form gebildet wird. Die β -Formen kristallisieren im Gegensatz zu den nur als Sirup erhaltenen α -Formen und der Aldehyd-Form gut aus.

Demgemäß haben wir 2-DOR mit Acetanhydrid bei erhöhter Temperatur, aber wegen der Thermolabilität der 2-DOR, nur ganz kurz reagieren lassen und das Gemisch sofort in Eiswasser gegossen. Auch wurden die Reaktionsmengen klein gehalten, um die Temperaturführung so günstig wie möglich zu halten⁶⁾.

Nach der Aufarbeitung konnten zunächst nur Sirupe erhalten werden, von denen einer nach etwa 1½jährigem Aufbewahren die ersten Kristalle lieferte (Abbild. 1). Der Versuch, durch Gegenstromverteilung zum Ziel zu gelangen⁵⁾, lieferte kein be-

¹⁾ J. chem. Soc. [London] **1949**, 2526.

²⁾ J. chem. Soc. [London] **1951**, 1480.

³⁾ H. ZINNER, H. NIMZ und H. VENNER, Chem. Ber. **90**, 2696 [1957]; **91**, 148 [1958].

⁴⁾ H. ZINNER, H. NIMZ und H. VENNER, Chem. Ber. **91**, 638 [1958].

⁵⁾ Chem. Ber. **83**, 153 [1950]; **86**, 817 [1953].

⁶⁾ Vgl. auch: Biochemical Preparations **4**, 70 [1955], J. Wiley & Sons, Inc., New York, N. Y.

friedigendes Resultat. Es konnten drei optisch zweiachsige Kristallformen unterschieden werden: Basispinakoid (001), Prismen I. und II. Stellung. Die Gleichwertigkeit der Prismenflächen wurde dabei nicht bewiesen. Da die Kristalle narbige Oberflächen besaßen, konnten beim Vermessen nur sehr schlechte Reflexe erhalten werden. Von einer eingehenden Kristalluntersuchung wurde abgesehen. Alle späteren Ansätze wurden mit den zuerst genannten, von Hand ausgelesenen Kristallen angeimpft und lieferten einheitliche Formen. Auf diese Weise gelang es schließlich, 1.3.5-Triacetyl-2-desoxy- β -D-ribofuranose zu erhalten.



Abbild. 1. Verschiedene Kristallformen, erhalten nach Acetylierung von 2-DOR aus einem nicht angeimpften Ansatz (Vergrößerung etwa 1:2)

Diese unterscheidet sich von der bereits von ALLERTON und OVEREND²⁾ beschriebenen 1.3.4-Triacetyl-2-desoxy-D-ribopyranose hinsichtlich des Schmelzpunktes nur wenig, während die Drehwerte, sowohl in Chloroform als auch in Methanol, eine Differenz von etwa 30° zeigen.

Zur Klärung der Struktur wurde die kernmagnetische Resonanz des erhaltenen Acetates vermessen, wobei aus Vergleichsgründen 1.2.3.4- bzw. 1.2.3.5-Tetraacetyl- β -D-ribose mit untersucht wurden. Diese leistungsfähige Methode ist schon vor einiger Zeit zur Untersuchung von Zuckeracetaten herangezogen worden⁷⁾. Dabei zeigten alle untersuchten Pyranose-Acetate auf Grund der unterschiedlichen Konstellation eindeutige „Verschiebungen“ (shift) innerhalb der einzelnen Banden.

Da die Furanosen infolge ihrer Ringstruktur keine Äquatorial-axial-Isomerie aufweisen, wie auch am Kalottenmodell leicht zu ersehen ist, entfallen diese für Pyranosen charakteristischen Bandenaufsplitterungen.

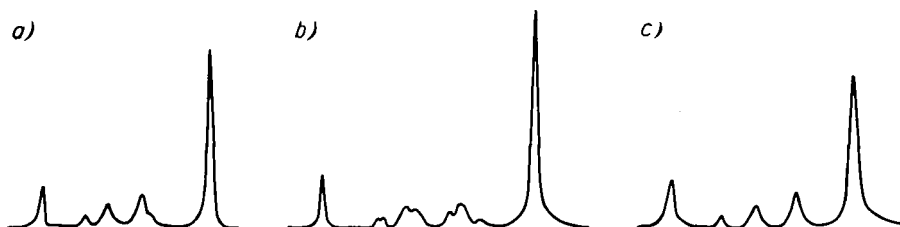
Beim Vergleich der Abbild. 2, a–c, wird deutlich, daß eine Aufsplitterung der Banden 2, 3 und 4 lediglich bei der 1.2.3.4-Tetraacetyl- β -D-ribopyranose zu beobachten ist, während die 1.2.3.5-Tetraacetyl- β -D-ribofuranose sowie das von uns erhaltene 2-DOR-triacetat keine solchen Verschiebungen aufweisen. Dies ist auch nicht der Fall bei Erhöhung der Signalintensität.

Daraus geht eindeutig hervor, daß unser 2-DOR-triacetat Furanosido-Struktur besitzen muß⁸⁾. Für das Vorliegen der β -Struktur spricht schließlich der beobachtete Drehwert von -139° (Chloroform). Die erhaltene 1.3.5-Triacetyl-2-desoxy- β -D-ribo-

⁷⁾ R. U. LEMIEUX, R. K. KULLNIG, H. J. BERNSTEIN und W. G. SCHNEIDER, J. Amer. chem. Soc. 79, 1005 [1957].

⁸⁾ Über die Untersuchung der kernmagnetischen Resonanz an diesen und anderen Zuckeracetaten soll später ausführlich berichtet werden.

furanose entspricht somit der in den natürlichen 2-Desoxy-Nucleosiden vorkommenden isomeren Form und soll zu deren Synthese verwendet werden, wodurch ein weiterer Konstitutionsbeweis geführt werden kann.



Abbild. 2. Aufnahmen des kernmagnetischen Resonanzspektrums verschiedener Zuckeracetate. Die erste Bande von links entspricht überall dem Proton des als Lösungsmittel verwendeten Chloroforms. a) 1.2.3.5-Tetraacetyl- β -D-ribofuranose; b) 1.2.3.4-Tetraacetyl- β -D-ribofuranose; c) 1.3.5-Triacetyl-2-desoxy- β -D-ribofuranose

Wir danken Fr. U. TONNDORF für die Durchführung von Versuchen. Weiterhin sind wir Herrn Dr. PETTIG vom Physikalischen Institut der Universität Jena für die Messung der kernmagnetischen Resonanz, sowie Herrn Dipl.-Mineralogen PROFT vom Mineralogischen Institut der Universität Jena zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1.3.5-Triacetyl-2-desoxy- β -D-ribofuranose: Zu einem siedenden Gemisch von 49.5 ccm frisch destilliertem wasserfreiem Pyridin und 32.4 ccm frisch destilliertem Acetanhydrid gab man 8.88 g trockene 2-Desoxy-ribose und ließ kurz unter Rückfluß aufsieden; das Reaktionsgemisch wurde dann sofort in kaltes Wasser gegossen und 10 solcher Ansätze vereinigt.

Die wäßr. Phase wurde zwölfmal mit je 300 ccm Chloroform extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser je zweimal ausgeschüttelt. Das Chloroform wurde zur Entfernung des Wassers über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren und Entfärben mit wenig Aktivkohle eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 80 ccm Methanol aufgenommen, so daß ein nicht zu dicker Sirup erhalten wurde.

Beim Animpfen kristallisierte nach 14 Tagen bis 4 Wochen das 2-Desoxy-D-ribofuranosid-triacetat aus. Die Kristallisation schritt nur langsam voran, und die Mutterlaugen lieferten über 2 Jahre hinweg immer noch Kristalle, so daß wir nur eine vorläufige Ausbeute angeben können. Sie betrug nach mehrmaligem Waschen mit kleinen Mengen kaltem Methanol 3.6 g (2.0% d. Th.), Schmp. 98–99°.

$[\alpha]_D^{20}$: -139.4° ($c = 0.93$, in Chloroform, 2 dm), $[\alpha]_D^{20}$: -161.2° ($c = 0.60$, in Methanol)

$C_{11}H_{16}O_7$ (260.2) Ber. C 50.77 H 6.20 Gef. C 50.41 H 6.20

Als noch keine Impfkristalle zur Verfügung standen, vergingen etwa 1½ Jahre, bis die ersten Kristalle erschienen. Dabei kristallisierte aus einem kleineren Ansatz ein Gemisch der beiden isomeren Formen aus (s. Abbild. 1). Andere parallele Ansätze lieferten ohne Impfung auch in einem Zeitraum von 2 Jahren keine Kristalle. Es wurde versucht, auf diese Weise als Sirup erhaltene 2-Desoxy-ribosid-triacetate durch Gegenstromverteilung zu reinigen.

1.3.4-Triacetyl-2-desoxy- β -D-ribofuranose: Aus den oben erwähnten Mutterlaugen der Kleinansätze konnten kleinere Mengen des Pyranosid-triacetates mechanisch ausgelesen werden; andererseits wurden etwas größere Mengen nach ALLERTON und OVEREND²⁾ dargestellt. Es erwies sich jedoch als vorteilhaft, bei etwa 37° zu arbeiten. Die nach den beiden Methoden

erhaltenen Kristalle waren hinsichtlich Schmelzpunkts ($90-91^\circ$) und Drehung identisch. $[\alpha]_D^{20}$: -166.6° ($c = 1.02$, in Chloroform); $[\alpha]_D^{20}$: -184.7° ($c = 0.72$, in Methanol).

Reinigung durch Gegenstromverteilung: Ein Lösungsmittelgemisch aus 240 ccm Methanol, 210 ccm Chloroform, 105 ccm Benzin ($90-100^\circ$) und 66 ccm Wasser wurde gut geschüttelt und 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen; dann war vollständige Sättigung beider Phasen eingetreten. Beide Phasen wurden getrennt, in 20 ccm Unterphase wurde 1 g des Desoxyribose-triacetat-Sirups gelöst und mit 20 ccm Oberphase 3 Min. geschüttelt. Die Absatzzeit betrug 60–70 Min. Die Oberphasen wurden auf 25 ccm ergänzt und der Drehwert im 1-dm-Rohr (Methanol) gemessen. Dabei ergab sich in einer dreistufigen, von Hand vorgenommenen Ausschüttelung eine Verteilung mit folgenden Werten:

- I. Oberphase: -0.023° , Unterphase: -0.720°
- II. Oberphase: -0.138° , Unterphase: -0.720°
- III. Oberphase: -0.088° , Unterphase: -0.339°

Die Übertragung dieser Methodik auf eine hundertstufige vollautomatische Verteilungsapparatur schlug fehl, da dort keine einwandfreie Phasentrennung zu erreichen war.

Die Messung der kernmagnetischen Resonanz erfolgte bei Raumtemperatur mit einem im Physikalischen Institut der Universität Jena gebauten Gerät. Etwa 50-proz. Lösungen von 1.2.3.5-Tetraacetyl- β -D-ribofuranose, 1.2.3.4-Tetraacetyl- β -D-ribofuranose und 1.3.5-Triacetyl-2-desoxy- β -D-ribofuranose in Chloroform wurden bei einer Frequenz von 30 MHz, einer Feldstärke von 7050 Gauß und einem Auflösungsvermögen von $\text{ca. } 1 \times 10^7$ gemessen. Die als Vergleich benutzten Riboseacetate waren kristallisiert, so daß jeweils ein einzelner genau definierter Kristall für jede der beiden Messungen verwendet wurde. Das gleiche war bei dem 2-DOR-Acetat der Fall; unser größter Kristall wog 108 mg. Sie entsprachen hinsichtlich Schmelzpunkt und optischer Drehung den unter 1. c.⁵⁾ genannten Werten.

HARRY VENNER

Synthese der den natürlichen entsprechenden 2-Desoxy-Nucleoside des Adenins, Guanins und Hypoxanthins

Aus dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 14. August 1959)

Die Synthese der 2-Desoxy-Nucleoside des Adenins, Guanins und Hypoxanthins wird beschrieben. Auf Grund des Syntheseweges aus dem entsprechenden 2-Desoxy-riboseacetat sowie den optischen und papierchromatographischen Eigenschaften ergibt sich Identität mit den durch Abbau aus natürlichem Material gewonnenen 2-Desoxy-Nucleosiden.

Es war naheliegend, die von uns erhaltene 1.3.5-Triacetyl-2-desoxy- β -D-ribofuranose¹⁾ für die Synthese von 2-Desoxy-Nucleosiden einzusetzen, um die den natürlichen entsprechenden Glykoside zu erhalten. Als Syntheseweg wurde die zuerst von E. FISCHER

¹⁾ H. VENNER und H. ZINNER, Chem. Ber. **93**, 137 [1960], vorstehend.