

LÁSZLÓ VARGHA und JÁNOS KUSZMANN

Über die Synthese neuer Zuckerderivate mit potentieller cytostatischer
Wirksamkeit, VII¹⁾

**2-Chlor-2-desoxy-D-arabinose und -D-ribose.
Eine neue Darstellungsweise der 2-Desoxy-D-ribose**

Aus dem Forschungsinstitut für die pharmazeutische Industrie, Budapest
(Eingegangen am 23. Juli 1962)

Die Synthese von 2-Chlor- bzw. 2-Brom-2-desoxy-D-arabinose und -ribose aus Diacetyl-D-arabinal über die Halogenadditionsprodukte wird beschrieben. Ausgehend von diesen Verbindungen wird eine neue praktische Darstellungsweise der 2-Desoxy-D-ribose ausgearbeitet.

Die 2-Halogen-Derivate von Pentosen interessierten uns als Ausgangsmaterial zur Synthese von 2-Desoxy-pentosen und als Zuckerkomponente von künstlichen Nucleosiden, welche eventuell als Antimetabolite von natürlichen Purin- und Pyrimidinnucleosiden wirken könnten. Besonders lohnend erschienen uns aus beiden Gesichtspunkten die 2-Halogen-2-desoxy-D-ribosen, weil sie gleichermaßen als Derivate der beiden biologisch wichtigen Pentosen, der D-Ribose und der 2-Desoxy-D-ribose angesehen werden können, in denen die zur Phosphorylierung und damit zum Einbau in Nucleinsäuren notwendigen 3- und 5-ständigen Hydroxyle natürlicher Konfiguration zur Verfügung stehen.

Zur Synthese von 2-Halogen-2-desoxy-zuckern schien uns die Addition von Halogenen an acetylierte Glykale aussichtsreich, weil man annehmen kann, daß sich das reaktionsfähige Halogen am glykosidischen Kohlenstoffatom gegen verschiedene Gruppen selektiv austauschen läßt. Solche dihalogenierte Zuckerderivate wurden zuerst von E. FISCHER, M. BERGMANN und H. SCHOTTE²⁾ aus Triacetyl-glucal hergestellt. Sie waren zwar uneinheitlich, doch ist es gelungen, aus ihnen einheitliche Verbindungen, darunter eine Desoxy-glucose, zu gewinnen.

Die für unsere Zwecke benötigten Ausgangsstoffe Diacetyl-D-arabinal bzw. 1,2-Dichlor-1,2-didesoxy-diacetyl-D-arabinose werden von A. M. GAKHOKIDZE³⁾ als kristalline Verbindungen beschrieben. Wir können diese Angaben von GAKHOKIDZE jedoch nicht bestätigen, denn wir haben weder das Diacetyl-D-arabinal noch das Dichlor-Derivat kristallin erhalten können. Auch M. GEHRKE und F. X. AICHNER⁴⁾ bzw. J. MEISENHEIMER und H. JUNG⁵⁾ und neuerlich R. E. DERIAZ, W. G. OVEREND, M. STACEY, E. G. FEECE und L. F. WIGGINS⁶⁾ beschreiben das Diacetyl-arabinal als einen leicht beweglichen Sirup.

Wir haben kristallisierte α -Tetraacetyl-D-arabinose oder das rohe Acetylierungsprodukt nach der Methode von M. BÁRCZAI-MARTOS und F. KÖRÖSY⁷⁾ in die Aceto-

¹⁾ VI. Mitteil.: Ö. FEHÉR und L. VARGHA, Acta chim. Acad. Sci. hung., im Druck.

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 509 [1920].

³⁾ Zs. Obscs. Chim. (J. Gen. Chem. U.S.S.R.) 15, 530 [1945]; C. A. 40, 4674 [1946].

⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 918 [1927].

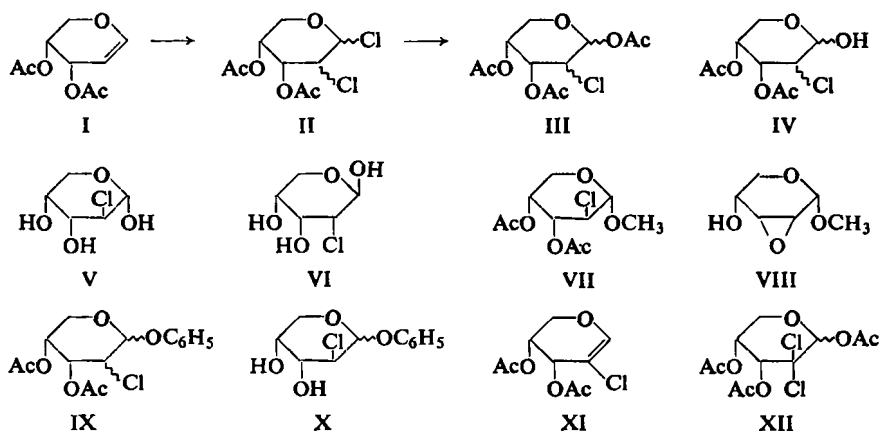
⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 1462 [1927].

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1949, 1879.

⁷⁾ Nature [London] 165, 369 [1950].

bromverbindung übergeführt und diese ohne Isolierung nach der von HELFERICH⁸⁾ modifizierten allgemeinen Methode in 3,4-Diacetyl-D-arabinal (I) umgewandelt. Auf diese Weise erhielten wir es nach Vak.-Destillation als farblosen, leicht beweglichen Sirup in 70- bzw. aus dem Rohprodukt in 45-proz. Ausbeute (auf D-Arabinose berechnet).

Das durch Addition von Chlor an Diacetyl-arabinal (I) erhaltene 1,2-Dichlor-Derivat II ist ein viscoser wasserklarer Sirup, der sich beim Stehenlassen allmählich zersetzt. Das analoge Dibrom-Derivat stellt ebenfalls einen Sirup dar, etwas zersetzlicher als das Dichlor-Derivat.



Das Halogen am glykosidischen Kohlenstoffatom erwies sich erwartungsgemäß sehr reaktionsfähig, es ließ sich in Gegenwart der entsprechenden Silberverbindungen leicht gegen Hydroxyl, Acetoxyl und Methoxyl austauschen, während sich das Halogen an C-2 gegenüber Substitutionsreaktionen ziemlich widerstandsfähig verhielt.

1. AUSTAUSCH DES 1-STÄNDIGEN CHLORS GEGEN ACETOXYL UND HYDROXYL

In Eisessig in Gegenwart von Silberacetat erhielten wir einen destillierbaren Sirup, nach der Analyse ein Gemisch von Verbindungen des Typs III. In Chloroform mit Wasser und Silbercarbonat entstand ebenfalls ein sirupöses Produkt (IV). Weil diese Sirupe allen Kristallisationsversuchen widerstanden, wurden sie mit $n/10$ HCl hydrolysiert. Der erhaltene Sirup ließ sich durch mühsame fraktionierte Kristallisation in zwei isomere 2-Chlor-2-desoxy-pentosen mit folgenden physikalischen Konstanten auftrennen:

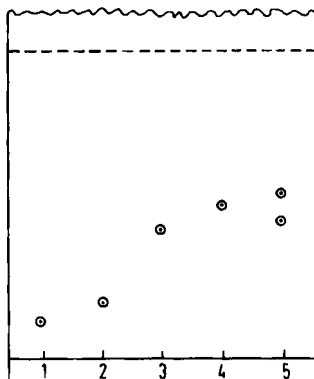
Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$ (in Wasser, $c = 2.0$)	
	Anfangs-drehung	Gleichgewichts-drehung
135°	-104°	→ -126°
152°	-17°	→ -14°
D-Arabinose		-105°
D-Ribose		-23.7°

⁸⁾ B. HELFERICH, E. N. MULCAHY und H. ZIEGLER, Chem. Ber. **87**, 233 [1954].

Auf Grund der Drehwerte kann man annehmen, daß die Substanz vom Schmp. 135° die α -2-Chlor-2-desoxy-D-arabinose (V), diejenige vom Schmp. 152° die β -2-Chlor-2-desoxy-D-ribose (VI) ist. Diese Annahme wird durch Vergleich der R_F -Werte der beiden 2-Chlor-2-desoxy-pentosen mit denen der D-Arabinose und D-Ribose (Abbild.) unterstützt und durch weiter unten beschriebene Versuche bestätigt. Die beiden Isomeren entstehen etwa im Verhältnis 1 : 3,5—4 zu Gunsten der 2-Chlor-2-desoxy-D-arabinose.

Papierchromatogramm von
D-Arabinose- und D-Ribosederivaten

	R_F
1. D-Arabinose	0.105
2. D-Ribose	0.180
3. 2-Chlor-2-desoxy-D-arabinose (Schmp. 135°)	0.422
4. 2-Chlor-2-desoxy-D-ribose (Schmp. 152°)	0.493
5. 2-Brom-2-desoxy-D-arabinose, 2-Brom-2-desoxy-D-ribose	0.445 0.528



Analog stellten wir aus dem Gemisch der 1,2-Dibromverbindungen das sirupöse Gemisch der 2-Brom-2-desoxy-D-arabinose und -D-ribose dar, vermochten es jedoch nicht zu trennen. Auch in diesem Falle wird dem auf dem Papier langsamer wandernden Isomeren die D-Arabinose-Konfiguration zuerteilt (Abbild.).

2. GLYKOSIDE DER 2-CHLOR-2-DESOXY-PENTOSEN

Das 1-ständige Chloratom der 1,2-Dichlor-3,4-diacetyl-1,2-didesoxy-pentosen (II) ließ sich in Methanol in Gegenwart von Silbercarbonat leicht gegen Methoxyl austauschen. Man erhielt einen i. Vak. destillierbaren Sirup, der beim Stehenlassen teilweise kristallisierte (Ausb. 45%). Die abgetrennte, einheitliche Substanz (VII) lieferte nach der Hydrolyse mit n HCl 2-Chlor-2-desoxy-D-arabinose (V, Schmp. 135°). Das in der Mutterlauge gebliebene Isomere vom Ribosetyp konnte nicht kristallisiert erhalten werden.

VII lieferte mit Natriummethylat in Methanol eine schön kristallisierte, chlorfreie Substanz, nach Analyse und Eigenschaften ein 2,3-Anhydro-methyl-pentosid. Es zeigt z. B. die von W. C. J. Ross⁹⁾ zum Nachweis von Epoxyden eingeführte Reaktion mit Natriumthiosulfat. Auch das IR-Spektrum (900, 1250, 3015/cm) steht mit der angenommenen Epoxyd-Struktur im Einklang. Das Epoxyd muß die D-Ribose-Konfiguration haben; da es ferner nach Schmp. ($84-86^{\circ}$) und Drehung ($+164.5^{\circ}$) von dem bekannten 2,3-Anhydro- β -methyl-D-ribopyranosid (Schmp. 46° , $[\alpha]_D^{20}$: -35.8°)¹⁰⁾ verschieden ist, betrachten wir es als das 2,3-Anhydro- α -methyl-D-ribopyranosid (VIII), womit das Ausgangsmaterial VII ebenfalls als α -Glykosid anzusehen ist. Die Bildung dieses Epoxyds beweist einerseits die 2,3-*trans*-, d. h. die Arabinose-

⁹⁾ J. chem. Soc. [London] 1950, 2257.

¹⁰⁾ P. W. KENT, M. STACEY und L. F. WIGGINS, J. chem. Soc. [London] 1949, 1232.

Konfiguration des Glykosids VII bzw. der 2-Chlor-2-desoxy-pentose vom Schmp. 135° (V) und andererseits die überwiegend vorliegende β -Konfiguration des glykosidischen Chloratoms in II, da die Bildung von Glykosiden aus Acetohalogen-Verbindungen allgemein unter Waldenscher Umkehr erfolgt.

Das 1.2-Dibrom-1.2-didesoxy-pentose-Gemisch — erhalten aus Diacetyl-D-arabinal mit Brom — ließ sich mit Methanol und Silbercarbonat ebenfalls in ein Gemisch von sirupösen Methyl-glykosiden überführen, welches nach Abdestillieren i. Vak. teilweise auskristallisierte. Aus der kristallinen Substanz entstand durch Hydrolyse mit Salzsäure papierchromatographisch einheitliche 2-Brom-2-desoxy-D-arabinose.

Etwas komplizierter verlief die Umsetzung der Dichlor-Derivate II mit Natriumphenolat in Benzol. Der erhaltene Sirup ließ sich durch fraktionierte Destillation in zwei Komponenten auftrennen:

1. Fraktion Sdp._{0.4} 80–95°, Ausb. 50%
2. Fraktion Sdp._{0.4} 160–165°, Ausb. 40%.

Die Analyse der 2. Fraktion traf auf das erwartete Phenyl-glykosid-Gemisch IX zu. Diese Fraktion lieferte nach Entacetylierung mit Natriummethylat oder Ammoniak in Methanol ein kristallines Phenylglykosid (X), das nach Hydrolyse mit n_{10} HCl 2-Chlor-2-desoxy-D-arabinose (V) ergab. Daraus folgt die D-Arabinose-Konfiguration von (X), während das entsprechende 2-Chlor-2-desoxy-phenyl-D-ribosid nicht rein isoliert werden konnte.

Die 1. Fraktion, ein wasserklarer, leicht beweglicher Sirup, konnte auf Grund der Analyse 2-Chlor-3.4-diacetyl-D-arabinal (XI) enthalten, entstanden durch Eliminierung von Chlorwasserstoff aus dem Gemisch von II. Diese Annahme wurde experimentell bewiesen, indem die Substanz mit Chlor eine sirupöse Trichlor-Verbindung lieferte, die durch Behandeln mit Silberacetat in Eisessig die kristalline 2.2-Dichlor-1.3.4-triacetyl-2-desoxy-D-arabopyranose (XII) ergab.

3. 2-DESOXY-D-RIBOSE UND DERIVATE

Das kristalline 2-Chlor-3.4-diacetyl-2-desoxy-methyl-D-arabopyranosid (VII) erwies sich bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Katalysatoren als sehr resistent. Raney-Nickel in alkalisch-alkoholischer Lösung führte jedoch zum Ziele. Man erhielt unter gleichzeitiger Entacetylierung und Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff das von KENT und Mitarbb.¹⁰⁾ erwähnte, aber nicht näher charakterisierte 2-Desoxy-methyl-D-ribopyranosid in kristalliner Form und überführte es zur Identifizierung nach Hydrolyse mit 2-proz. Benzoesäure in das kristallisierte Anilid der 2-Desoxy-D-ribose⁶⁾. Dieses Verfahren ist zur präparativen Darstellung von 2-Desoxy-D-ribose geeignet. Zu diesem Zweck hydriert man zweckmäßig das rohe, aus II erhaltene Glykosid-Gemisch, wobei eine optimale Menge und Konzentration der Natronlauge wichtig ist. Vorteilhaft gibt man 3 Moll. Natronlauge in kleinen Portionen allmählich zu. Wenn man die Lauge auf einmal zugibt, fällt die Ausbeute merklich infolge Bildung von 2.3-Anhydro-methyl-D-ribosid (VIII), das nach unseren Versuchen bei der Hydrierung nicht 2-Desoxy-methyl-, sondern 3-Desoxy-methyl-D-ribosid liefert. Die Identität dieser Substanz wurde durch Hydrolyse und Überführung des Hydrolysenproduktes in das bekannte *p*-Nitro-phenylosazon¹⁰⁾ nach-

gewiesen. Zur Hydrolyse der gebildeten 2-Desoxy-methyl-riboside (wahrscheinlich ein Gemisch der Anomeren) war es zweckmäßig, eine schwache Säure, wie Benzoesäure, zu wählen, welche nach beendeter Reaktion leicht entfernt werden kann. Die durch Eindampfen der Lösung erhaltene 2-Desoxy-D-ribose ist für die meisten Zwecke genügend rein oder sie kann über das Anilid weiter gereinigt werden. Die Ausbeute beträgt ca. 30% auf Arabinose und 65% auf Diacetyl-arabinal berechnet, während DERIAZ und Mitarbb.⁶⁾ durch Behandlung des Diacetyl-arabinals (I) mit Schwefelsäure 10% erzielten.

An Stelle der Chlor-Verbindung kann auch das Gemisch der 2-Brom-3,4-diacetyl-methyl-pentoside zur Darstellung der 2-Desoxy-D-ribose verwendet werden. In diesem Falle verläuft die Hydrierung etwas schneller, die Ausbeute an 2-Desoxy-D-ribose ist aber kleiner als über die Chlorverbindung.

Wir danken für die Ausführung der Analysen Frau Dr. LENKE SZABÓ und Frau E. LUKÁCS, für die Aufnahme der IR-Spektren Herrn P. SOHÁR verbindlichst.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹¹⁾

Diacetyl-D-arabinal (I): Einer Lösung von 66 g α - oder β -Tetra-acetyl-D-arabopyranose in 100 ccm Eisessig und 5 ccm Acetanhydrid werden in Gegenwart von 10 g rotem Phosphor bei 5–10° unter Rühren zuerst 60 g Brom, dann in 30 Min. 12 ccm Wasser zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 1 Stde. gerührt. Inzwischen löst man 115 g kristallwasserhaltiges Natriumacetat in 350 ccm Wasser, gibt 230 ccm Eisessig, hierauf bei 0° 140 g Zinkstaub und schließlich 6 g Kupfersulfat in 23 ccm Wasser zu. Dieses Gemisch wird während ca. 20 Min. in 4–5 Anteilen unter Rühren bei –10 bis –5° mit der oben bereiteten Suspension von Acetobrom-arabinose versetzt und das Reaktionsgemisch noch 2 Stdn. bei 0° gerührt. Hierauf saugt man den Zinkstaub ab, wäscht mit 50 ccm 50-proz. Essigsäure nach, verdünnt das Filtrat mit Eiswasser auf das 2fache Vol., schüttelt 3 mal mit je 200 ccm Chloroform aus, wäscht die vereinigte Chloroformlösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung säurefrei, trocknet über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und fraktioniert den Rückstand i. Vak. Sdp._{0.05} 76–78°. Ausb. 70%. $[\alpha]_D^{20}$: +265° (in Chlf., $c = 2.0$). Ausb. aus dem rohen, sirupösen Acetylierungsprodukt 45%.

Gemisch von 1,2-Dichlor-3,4-diacetyl-1,2-didesoxy-D-arabopyranose und -D-ribopyranose (II): Eine Lösung von 100 g frisch dest. I in 200 ccm Tetrachlorkohlenstoff wird unter Eiskühlung mit Chlor gesättigt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bei 30° erhält man einen dicken Sirup. Ausb. quantitativ. $[\alpha]_D^{20}$: –126° (in Chlf., $c = 2.0$). A. M. ГАКХО-КИЗЕ³⁾ gibt für eine Substanz vom Schmp. 99–100° $[\alpha]_D^{20}$: –165.8° ohne Nennung des Lösungsmittels an.

$C_9H_{12}Cl_2O_5$ (271.2) Ber. Cl 26.2 Gef. Cl 27.3

Gemisch von 2-Chlor-1,3,4-triacetyl-2-desoxy-D-arabopyranose und -D-ribopyranose (III):

Das Gemisch der Dichlor-Verbindung II wird in der fünffachen Menge Eisessig mit dem gleichen Gewicht Silberacetat auf dem Wasserbade bis zur Beendigung der Reaktion (1 bis 1½ Stdn.), d. h. bis eine filtrierte Probe beim Kochen mit Silbernitrat keinen Niederschlag mehr gibt, erhitzt. Die filtrierte Lösung wird i. Vak. eingedampft, der sirupöse Rückstand durch Eindampfen mit Wasser von Essigsäure möglichst befreit, in Äther aufgenommen, die Ätherlösung filtriert, eingedampft und der Rückstand i. Vak. abdestilliert. Sdp._{0.3} 142–143° Ausb. 85%. $[\alpha]_D^{20}$: –101.2° (in Chlf., $c = 2.0$).

$C_{11}H_{15}ClO_7$ (294.7) Ber. C 44.83 H 5.13 Cl 12.03 Gef. C 44.76 H 5.10 Cl 12.11

¹¹⁾ Die Schmpp. sind unkorrigiert.

Gemisch von 2-Chlor-3.4-diacetyl-2-desoxy-D-arabopyranose und -D-ribopyranose (IV): In einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben wird eine Lösung von 135 g 1.2-Dichlor-3.4-diacetyl-1.2-didesoxy-pentose-Gemisch (II) in 200 ccm Tetrachlorkohlenstoff mit 18 ccm Wasser und 100 g Silbercarbonat versetzt, worauf sich die Lösung unter Gasentwicklung erwärmt. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wird das Reaktionsgemisch noch 30 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Falls eine filtrierte Probe mit Silbernitratlösung noch einen Niederschlag ergibt, wird die Lösung nach Zugabe von 20 g Silbercarbonat weiter erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird die filtrierte Lösung i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, wobei die Substanz als klarer Sirup zurückbleibt. $[\alpha]_D^{20}$: -95.0° (in Chlf., $c = 2.0$).

$C_9H_{13}ClO_6$ (252.6) Ber. Cl 14.03 Gef. Cl 14.34

2-Chlor-2-desoxy-D-arabinose (V) und 2-Chlor-2-desoxy-D-ribose (VI): Das Gemisch der 2-Chlor-1.3.4-triacetyl-2-desoxy- (III) oder der 2-Chlor-3.4-diacetyl-2-desoxy-pentosen (IV) wird in der 30fachen Menge n_{10} HCl gekocht, wobei die Substanz allmählich in Lösung geht. Das Kochen wird danach noch 30 Min. fortgesetzt und hierauf die heiße Lösung mit Silbercarbonat neutralisiert. Dann leitet man in die filtrierte, noch warme Lösung zur Entfernung des gelösten Silbers Schwefelwasserstoff ein und dampft sie nach Behandeln mit Kohle und Filtrieren i. Vak. ein. Der nach wiederholtem Eindampfen mit absol. Äthanol entwässerte Sirup erstarrt beim Stehenlassen teilweise. Die Kristalle werden mit absol. Äthanol filtriert und nachgewaschen. Nach Eindampfen der Mutterlauge gewinnt man wieder Kristalle, deren Mutterlauge nach Eindampfen, Lösen des Rückstandes in wenig Dioxan und Zugabe von Chloroform noch weitere Mengen liefert. Die Ausb. erreicht so 70%. Zur Trennung dieser rohen Gemische kann man folgendermaßen verfahren: Liegt der Drehwert des Rohprodukts unter -100° , so kristallisiert man es 2–3 mal aus der 3fachen Menge Dioxan um. Die so erhaltene reine 2-Chlor-2-desoxy-D-arabinose (V) schmilzt bei 135° , $[\alpha]_D^{20}$: -126.0° (in Wasser, $c = 2.0$). Beträgt der Drehwert des Rohprodukts über -80° , so gewinnt man beim Umkristallisieren aus der 5fachen Menge Dioxan hauptsächlich 2-Chlor-2-desoxy-D-ribose (VI), die sich durch wiederholtes Umkristallisieren aus der 15fachen Menge Dioxan reinigen läßt. Schmp. 152° . $[\alpha]_D^{20}$: -14.0° (in Wasser, $c = 2.0$).

Allgemein kann man so verfahren, daß man das Rohprodukt bei $40-50^\circ$ wiederholt mit der 2fachen Menge Dioxan auszieht und die Zucker aus den Auszügen mit Chloroform fällt. Die ersten Fraktionen enthalten mehr Chlor-arabinose, die letzteren mehr Chlor-ribose.

$C_5H_9ClO_4$ (168.6) Ber. C 35.65 H 5.35 Cl 21.00

Chlor-arabinose Gef. C 35.64 H 5.43 Cl 20.98

Chlor-ribose Gef. C 35.73 H 5.55 Cl 21.04

2-Chlor-3.4-diacetyl-2-desoxy- α -methyl-D-arabopyranosid (VII) und -ribopyranosid: Man löst das Gemisch der 1.2-Dichlor-3.4-diacetyl-1.2-didesoxy-pentose (II) in dem gleichen Vol. absol. Methanol und gibt $\frac{2}{3}$ Gewichtsteile Silbercarbonat zu. Nachdem die heftige Gasentwicklung nachgelassen hat, wird das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbade erhitzt, bis eine filtrierte Probe keinen Niederschlag mit Silbernitratlösung gibt (ca. 2 Stdn.). Hierauf wird die filtrierte Lösung eingedampft und der Rückstand i. Vak. abdestilliert. Sdp._{0.05} $103-105^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: -84.0° (in Chlf., $c = 2.0$). Ausb. 90%. Beim Stehenlassen erstarrt das sirupöse Gemisch teilweise, es wird mit 95-proz. Äthanol filtriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält einheitliches 2-Chlor-3.4-diacetyl-2-desoxy- α -methyl-D-arabopyranosid (VII) mit 50% Ausb. Schmp. $99-100^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: -59.6° (in Chlf., $c = 2.0$).

$C_{10}H_{15}ClO_6$ (266.7) Ber. C 45.0 H 5.56 Cl 13.3 Gef. C 45.1 H 5.84 Cl 13.4

Die Substanz wurde zur Überführung in 2-Chlor-2-desoxy-D-arabinose (V) bis zur völligen Lösung in der 10fachen Menge n HCl gekocht, die Lösung mit Silbercarbonat neutralisiert,

filtriert und eingedampft. Den Rückstand kristallisierte man aus Dioxan um. Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. 2-Chlor-2-desoxy-D-ribose 135°, $[\alpha]_D^{20}$: -126° (in Wasser, $c = 2.0$).

Das in der Mutterlauge befindliche 2-Chlor-3.4-diacetyl-2-desoxy-methyl-D-ribofuranosid konnte bisher nicht in einheitlichem Zustand gewonnen werden.

2.3-Anhydro- α -methyl-D-ribofuranosid (VIII): Die Lösung von 2.7 g 2-Chlor-3.4-diacetyl-2-desoxy- α -methyl-arabopyranosid (VII) wird in 30 ccm *n*-Methanol. Natriummethyllat-Lösung 3 Tage stehengelassen, hierauf mit Essigsäure neutralisiert und eingedampft. Den Rückstand zieht man mit absol. Essigester aus und dampft die filtrierte Lösung ein. Nach nochmaligem Lösen in Essigester und Filtrieren wird die Lösung eingeengt, das auskristallisierte Rohprodukt filtriert und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 80%. Schmp. 84–86°. $[\alpha]_D^{20}$: $+164.5^\circ$ (in Chlf., $c = 2.0$). Die Substanz rötet eine 0.2 *m* Aceton-Wäbrige (1:1) Natriumthiosulfat-Lösung beim Kochen in 1 Min.

$C_6H_{10}O_4$ (146.1) Ber. C 49.3 H 6.9 CH_3O 21.3 Gef. C 49.3 H 6.7 CH_3O 21.6

Gemisch von 1.2-Dibrom-3.4-diacetyl-1.2-didesoxy-D-arabopyranose und -ribofuranose (II, Br statt Cl): Einem Gemisch von 25 g Diacetyl-D-arabinal (I) und 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff läßt man unter Rühren und Kühlen mit Eis die Lösung von 6.6 ccm Brom in 80 ccm Tetrachlorkohlenstoff allmählich zutropfen. Nach Verschwinden des Broms wird das Lösungsmittel i. Vak. möglichst entfernt, wobei die Substanz als dicker Sirup zurückbleibt. $[\alpha]_D^{20}$: -138° (in Chlf.). Die Substanz zersetzt sich beim Stehenlassen.

Gemisch von 2-Brom-1.3.4-triacetyl-2-desoxy-D-arabopyranose und -ribofuranose (III, Br statt Cl): Eine Lösung von 14.4 g 1.2-Dibrom-3.4-diacetyl-1.2-didesoxy-pentose-Gemisch in 80 ccm Eisessig wird mit 12 g Silberacetat auf dem Wasserbade 30 Min. erwärmt. Die filtrierte Lösung wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung von Silbersalzen filtriert, eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp._{0.8} 160–162°. Ausb. 10 g (76%) gelblicher Sirup. $[\alpha]_D^{20}$: -46.0° (in Chlf., $c = 2.0$).

$C_{11}H_{15}BrO_7$ (339.1) Ber. Br 23.6 Gef. Br 25.0

Gemisch von 2-Brom-2-desoxy-D-arabinose und -D-ribose (V, VI, Br statt Cl): 6.2 g des vorstehenden sirupösen 2-Brom-triacetyl-pentose-Gemisches werden in 165 ccm n_{10} HCl gekocht, wobei die Substanz allmählich in Lösung geht. Danach kocht man noch 30 Min., neutralisiert dann mit Silbercarbonat, filtriert und fällt das gelöste Silber-Ion mit Schwefelwasserstoff aus. Hierauf wird die mit Kohle behandelte filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft und der erhaltene blaßgelbe Sirup (3.3 g, 85%) getrocknet. $[\alpha]_D^{20}$: -82.0° (in Wasser, $c = 2.0$).

$C_5H_9BrO_4$ (213.0) Ber. Br 37.5 Gef. Br 35.1

2-Brom-3.4-diacetyl-2-desoxy- α -methyl-D-arabopyranosid und -ribofuranosid: Zu einer Lösung von aus 25 g Diacetyl-arabinal bereitetem Dibrom-Derivat in 25 ccm Tetrachlorkohlenstoff gibt man 200 ccm Methanol und 25 g Silbercarbonat. Das Gemisch wird auf dem Wasserbade erwärmt, bis eine filtrierte Probe mit Silbernitratlösung keinen Niederschlag mehr gibt. Nach Filtrieren wird die Lösung eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp._{0.4} 140–142°. Ausb. 32 g gelblicher Sirup, ein Gemisch der beiden Isomeren. $[\alpha]_D^{20}$: -58.0° (in Chlf., $c = 1.0$). Wenn man den Sirup in der gleichen Menge Äthanol löst und bis zur beginnenden Trübung Wasser zugibt, scheiden sich allmählich Kristalle aus, die aus Benzol/Petroläther 3 g Substanz vom Schmp. 108–110°, $[\alpha]_D^{20}$: -58.5° (in Chlf., $c = 1.0$), liefern. Das mit Salzsäure erhaltene Hydrolyseprodukt erwies sich papierchromatographisch mit 2-Brom-2-desoxy-D-arabinose identisch.

$C_{10}H_{15}BrO_6$ (311.1) Ber. C 38.6 H 4.86 Br 25.7 CH_3O 10.0
Gef. C 38.6 H 4.9 Br 25.2 CH_3O 9.4

Das entsprechende Ribose-Derivat war nicht einheitlich erhältlich.

2-Chlor-3.4-diacetyl-2-desoxy-phenyl-D-arabopyranosid und -ribopyranosid (IX) und 2-Chlor-3.4-diacetyl-D-arabinal (XI): Man löst in 100 ccm absol. Äthanol 6.9 g Natrium, hierauf 29.5 g Phenol und dampft die Lösung so gut wie möglich ein. Der Rückstand wird mit 50 ccm Benzol eingedampft, dann in 500 ccm Benzol suspendiert und die Suspension mit einer Lösung der 1.2-Dichlor-3.4-diacetyl-1.2-didesoxy-pentosen (II) in 500 ccm Benzol, bereitet aus dem Chlorierungsprodukt von 45.5 g Diacetyl-D-arabinal, versetzt. Das Gemisch wird 8 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht, mit Kohle behandelt, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der sirupöse Rückstand destilliert. Man erhält 2 Fraktionen:

1. Frakt.: Sdp._{0.4} 80–95°, Ausb. 36.7 g (50.5%)

2. Frakt.: Sdp._{0.4} 160–165°, Ausb. 29.1 g (40.0%).

Die 1. Frakt. enthält Phenol, es wird durch Waschen ihrer Lösung in 200 ccm Äther mit *n* NaOH und Wasser entfernt, die Lösung eingedampft und der Rückstand destilliert. Man erhält eine wasserklare Flüssigkeit (XI), Sdp._{0.4} 95°, $[\alpha]_D^{20}$: +196.5° (in Chlf., *c* = 2.0).

$C_9H_{11}ClO_5$ (234.6) Ber. Cl 15.11 Gef. Cl 15.07

Die 2. Frakt. wurde noch einmal destilliert und sie erwies sich nach der Analyse als Gemisch von 2-Chlor-3.4-diacetyl-2-desoxy-phenyl-D-arabopyranosid und -ribopyranosid (IX). $[\alpha]_D^{20}$: –16 bis –28° (in Chlf.).

$C_{15}H_{17}ClO_6$ (328.7) Ber. Cl 10.80 Gef. Cl 10.64

1.2.2-Trichlor-3.4-diacetyl-1.2-didesoxy-D-arabopyranose: Eine Lösung von 4.2 g 2-Chlor-3.4-diacetyl-D-arabinal (XI) in 10 ccm Chloroform wird bei 0° mit Chlor gesättigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. unter 40° erhält man die Substanz als Sirup. $[\alpha]_D^{20}$: –50.0° (in Chlf., *c* = 2.0).

$C_9H_{11}Cl_3O_5$ (305.6) Ber. Cl 34.8 Gef. Cl 35.2

2.2-Dichlor-1.3.4-triacetyl-2-desoxy-D-arabopyranose (XII): Man erwärmt eine Lösung von 5 g des vorstehenden Trichlor-Derivats in 15 ccm Eisessig mit 7 g Silberacetat 8 Stdn. auf dem Wasserbade und nach Zugabe von 2 g Silberacetat weitere 8 Stdn. Hierauf wird die filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, filtriert und wieder eingedampft. Der erhaltene gelbe Sirup wird beim Stehenlassen fest, er wird mit Methanol behandelt, abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.5 g. Schmp. 127–130°. $[\alpha]_D^{20}$: –25.4° (in Chlf., *c* = 2.0).

$C_{11}H_{14}Cl_2O_7$ (329.1) Ber. C 40.14 H 4.29 Cl 21.55 Gef. C 40.0 H 4.1 Cl 21.5

2-Chlor-2-desoxy-phenyl-D-arabopyranosid (X): Das sirupöse Gemisch IX wird in der 3fachen Menge 0.25-proz. methanol. Natriummethylatlösung bei 20° über Nacht stehen gelassen. Die nach Eindampfen i. Vak. erhaltene Substanz wird zweimal aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 45%. Schmp. 129–130°. $[\alpha]_D^{20}$: 0° (in Wasser).

$C_{11}H_{13}ClO_4$ (244.7) Ber. C 54.0 H 5.35 Cl 14.50 Gef. C 53.9 H 5.46 Cl 14.64

2-Desoxy- α -methyl-D-ribopyranosid: Zu einer mit Wasserstoff gesättigten Suspension von 12.5 g Raney-Nickel in 200 ccm Äthanol und 1.25 ccm 4*n* NaOH gibt man eine Lösung von 13.4 g (0.05 Mol) 2-Chlor-3.4-diacetyl-2-desoxy- α -methyl-arabopyranosid (VII vom Schmp. 99–100°) in 100 ccm Äthanol. Das Gemisch wird in Wasserstoff-Atmosphäre bei 20° unter gewöhnlichem Druck geschüttelt und viertelstündlich mit 1.25 ccm 4*n* NaOH versetzt. Die Substanz nimmt in ca. 4 Stdn. die ber. Menge Wasserstoff auf. Hierauf wird noch die zur Entacetylierung notwendige Menge 4*n* NaOH (insgesamt 0.15 Mol, 37.5 ccm) zugesetzt und noch 2 Stdn. weitergeschüttelt. Am anderen Morgen neutralisiert man das Filtrat mit *n* HCl gegen Phenolphthalein, dampft i. Vak. ein und bringt den Rückstand 2mal mit wenig absol. Äthanol zur Trockne. Den Rückstand löst man in 50 ccm Aceton, filtriert von ungelöstem

Salz, dampft das Filtrat i. Vak. ein und löst den kristallinen Rückstand aus Essigester um. Ausb. 90–95%. Schmp. 90–93°. $[\alpha]_D^{20}$: +30.3° (in Wasser, $c = 2.0$).

$C_6H_{12}O_4$ (148.2) Ber. CH_3O 20.9 Gef. CH_3O 20.5

2-Desoxy-D-ribose: Ein ungetrenntes Gemisch der 2-Chlor-3,4-diacetyl-2-desoxy-methyl-pentoside wird, wie oben beschrieben, hydriert und entacetyliert. 28 g des erhaltenen Rohproduktes kocht man sodann in 1400 ccm Wasser 30 Min. mit 28 g Benzoesäure. Nach Abkühlen wird die Benzoesäure abfiltriert und die Lösung 3 mal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Die wäßr. Phase wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand durch Eindampfen mit Äthanol entwässert, mit 100 ccm absol. Essigester verrieben und angeimpft. Die auskristallisierte Substanz wird nach 2 Tagen abgesaugt und mit 5% Methanol enthaltendem Essigester gewaschen. Man erhält 19 g (70%) 2-Desoxy-D-ribose vom Schmp. 80–85°, $[\alpha]_D^{20}$: –57.0° (in Wasser, $c = 1.0$). Aus der Mutterlauge läßt sich über das Anilid noch 15% Zucker gewinnen, womit sich die Gesamtausb. auf 85% erhöht. Zu diesem Zweck dampft man die Mutterlauge ein und kocht den Rückstand in 100 ccm absol. Äthanol 4 Stdn. mit 5 ccm Anilin. Die i. Vak. eingeeengte Suspension wird abgekühlt, abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Schmp. 168–170°.

Erhöht man die Konzentration der Lösung bei der Hydrolyse auf das 5fache, so muß die Kochdauer auf 1 Stde. verlängert werden, jedoch verringert sich dabei die Ausb. um einige Prozente.

3-Desoxy- α -methyl-D-ribofuranosid: Eine Lösung von 1.46 g 2,3-Anhydro- α -methyl-D-ribofuranosid (VIII) in 15 ccm absol. Äthanol gibt man zu einer mit Wasserstoff gesättigten Suspension von 3 g Raney-Nickel in 20 ccm absol. Äthanol und schüttelt das Gemisch nach Zugabe von 1 ccm n NaOH in Wasserstoffatmosphäre. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff wird die filtrierte Lösung mit $n/10$ HCl neutralisiert, eingedampft, der Rückstand in absol. Äthanol aufgenommen, die filtrierte Lösung wieder eingedampft und der erhaltene Sirup unter 0.5 Torr bei 115–120° Badtemperatur destilliert. Ausb. 95%. Der erhaltene farblose Sirup zeigt die Ross'sche Reaktion nicht. $[\alpha]_D^{20}$: +125.0° (in Wasser, $c = 1$).

$C_6H_{12}O_4$ (148.2) Ber. CH_3O 20.9 Gef. CH_3O 20.2

Zur Überführung in das bekannte 3-Desoxy-D-ribose-*p*-nitrophenylosazon¹⁰⁾ wurde die Lösung von 0.15 g Glykosid in 10 ccm Wasser in Gegenwart von 0.2 g Benzoesäure 40 Stdn. rückfließend gekocht. Während dieser Zeit fällt das Drehungsvermögen von +1.88 auf –0.04°, und die Lösung enthält papierchromatographisch hauptsächlich 3-Desoxy-D-ribose (R_F 0.386) neben wenig 2-Desoxy-D-ribose (R_F 0.311). Das erhaltene *p*-Nitrophenylosazon schmolz bei 253–254° (Zers.).

Papierchromatographische Untersuchungen: Auf Schleicher & Schüll-Papier 2043/b wurden aus einer 2-proz. wäßr. Lösung 0.002 ccm aufgetragen. Nach aufsteigendem Chromatographieren mit wäßr. *n*-Butanol (24 Stdn., 22°) wurde das bei 100° getrocknete Papier mit wäßr.-butanolischem Anilinphtalat besprüht und 10 Min. bei 105° erwärmt. Die erhaltenen R_F -Werte gibt die Abbild.