

This article was downloaded by:

On: 27 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## **Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids**

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713597286>

### **Nucleoside, XLV<sup>1</sup>) Synthese von 8- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-Leukopterin**

Leonidas Kiriasis<sup>a</sup>, Wolfgang Pfeleiderer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Fakultät für Chemie, Universität, Konstanz

**To cite this Article** Kiriasis, Leonidas and Pfeleiderer, Wolfgang(1989) 'Nucleoside, XLV<sup>1</sup>) Synthese von 8- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-Leukopterin', *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 8: 7, 1345 — 1358

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/07328318908054339

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/07328318908054339>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

NUCLEOSIDE, XLV<sup>1)</sup>

SYNTHESE VON 8- $\beta$ -D-RIBOFURANOSYL-LEUKOPTERIN

Leonidas Kiriasis und Wolfgang Pfeleiderer

Fakultät für Chemie, Universität Konstanz  
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

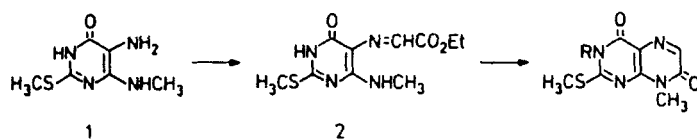
Abstract. Model reactions with 2-methylthiopteridin-4,7(3H, 8H)-diones (3-5) and 4-benzyloxy-8-methyl-2-thiopteridin-7(8H)-one (11) showed that peracid oxidations lead to the corresponding 2-methylsulfonyl-6-oxo derivatives 8, 9, 10 and 12. The structurally analogous pteridine-N-8-ribosides 19-21 and 26 revealed the same behaviour, which allowed the synthesis of 8- $\beta$ -D-ribofuranosylleukopterin (30) from 4-benzyloxy-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-2-methylthio-pteridin-7(8H)-one (26) via the intermediates 27-29. The newly synthesized compounds have been characterized by elemental analysis and UV spectra.

Einleitung. - Durch eingehende Untersuchungen in der Pteridin-nucleosid-Reihe haben wir gezeigt, daß Lumazine<sup>2,3</sup> und Isopterine<sup>4</sup> bevorzugt am N-1 ribosidiert werden und dadurch Strukturanaloge des Uridins, Thymidins und Cytidins erhalten werden können. Ausgehend von Pteridin-7(8H)-onen gelangen die Synthesen der entsprechenden Purin-nucleosid-Analogen, von denen das 4-Amino-8- $\beta$ -D-ribofuranosylpteridin-7(8H)-on<sup>5</sup> dem Adenosin und das 8- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-isoxanthopterin<sup>6</sup> dem Guanosin entspricht. Da sich die Glykosidierungen im allgemeinen direkt unter Anwendung der Hilbert-Johnson-Birkofer-Methode, d.h. durch Umsetzung der trimethylsilylierten Heterocyclen mit Acylribose-Derivaten unter Lewis Säure Katalyse bewerkstelligen lassen, haben wir nun versucht, in analoger Weise das farblose Flügelpigment des Kohlweißlings, das Leukopterin, in sein N-8-Nucleosid zu überführen. Sämtliche Versuche mit Leukopterin selbst verliefen trotz breiter Variation der Reaktionsbedingungen und vielen

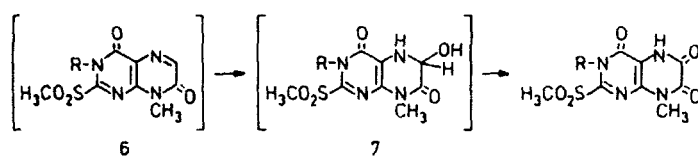
Modifizierungen der Silyl-Methode erfolglos, so daß das Syntheseziel indirekt über geeignet ausgewählte Ausgangssubstanzen angesteuert wurde.

Synthesen. - Aus verschiedenen Modellstudien<sup>7</sup> wußten wir, daß sich in 2-Alkylthio- und 2-Alkylsulfonyl-Pteridinen die Schwefelfunktionen leicht nucleophil austauschen lassen und sich hierdurch ein interessanter Syntheseweg zu Isoxanthopterin- und Leukopterin-Derivaten eröffnet.

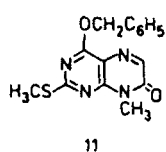
Ausgehend von 5-Amino-6-methylamino-2-methylthio-pteridin-4(3H)-on (1) wurde zunächst über das entsprechende 5-Azomethincarbonester-Derivat 2 durch basenkatalysierte Cyclisierung das 8-Methyl-2-methylthio-pteridin-4,7(3H,8H)-dion (3) in hoher Ausbeute dargestellt. Das analoge vollsubstituierte 3,8-Dimethyl-2-methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-dion (4) wurde nach bekannter Literaturvorschrift<sup>8</sup> gewonnen. Bei der Oxidation von 3 und 4 mit m-Chlorperbenzoesäure wurde insofern ein interessantes Resultat gefunden, als nicht nur in Analogie zur 4-Amino-2-methylthiopteridin-Reihe<sup>7</sup> die Methylthio- in die Methylsulfonyl-Funktion (6) umgewandelt, sondern gleichzeitig auch in 5,6-Position eine Amid-Gruppierung gebildet wurde. Diese Reaktionsfolge beruht sicher darauf, daß nach Überführung der Donator-Gruppe in einen Elektronenakceptor-Substituenten das C-6 Zentrum so elektronendefizient wird, daß sich hier leicht ein kovalentes Hydrat (7) bilden kann, das dann der weiteren Oxidation zum Amid unterliegt.



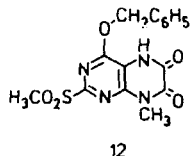
	R
3	H
4	CH <sub>3</sub>
5	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>



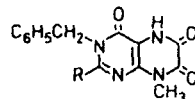
	R
8	H
9	CH <sub>3</sub>
10	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>



11



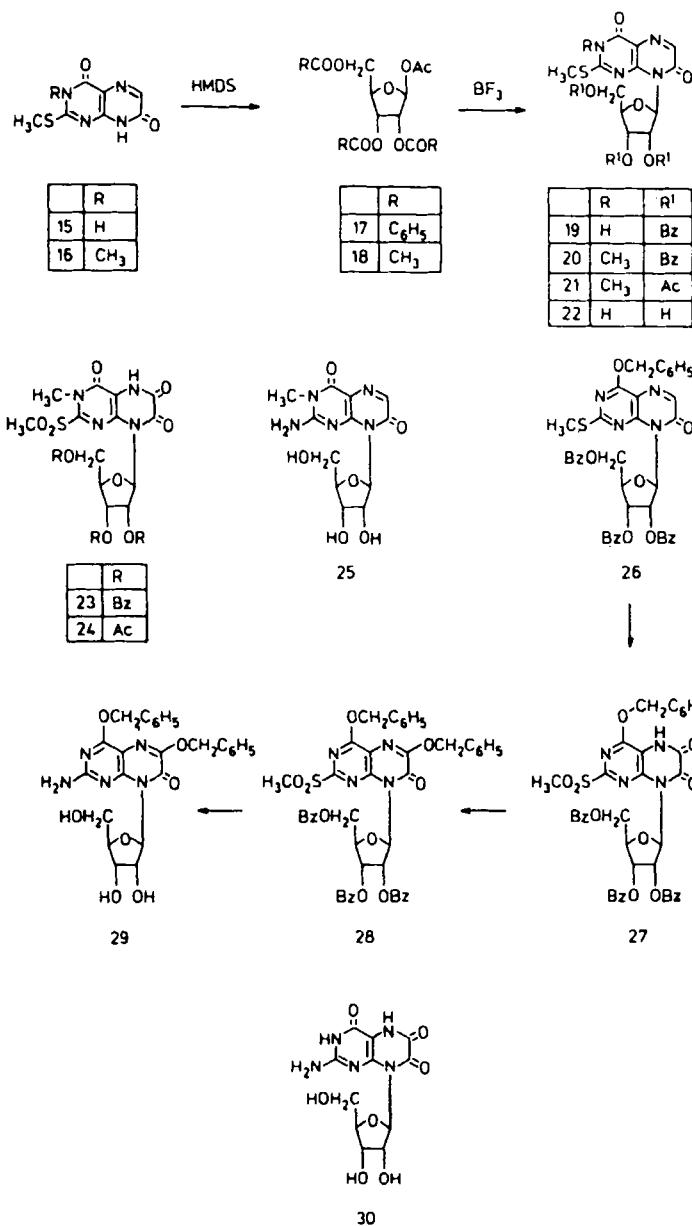
12



	R
13	OCH <sub>3</sub>
14	OH

Bei der Benzylierung von 3 mit Benzylbromid in Gegenwart von Silbercarbonat resultierte das erwartete Isomergemisch von 3-Benzyl-8-methyl-2-methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-dion (5) und 4-Benzyl-8-methyl-2-methylthiopteridin-7(8H)-on (11), die beide das gleiche Reaktionsverhalten bei der Persäure-Oxidation zeigen und in hoher Ausbeute in die entsprechenden 2-Methylsulfonylpteridin-6,7(5H,8H)-dione 10 und 12 übergehen. Das Vorhandensein einer zusätzlichen Amidfunktion im Pyrazin-Teil der Moleküle schwächt wohl die Reaktivität der Methylsulfonyl-Gruppe nur unwesentlich ab, da der nucleophile Austausch mittels Methanolats glatt zur 2-Methoxy-Verbindung (13) und die alkalische Verseifung zum 2-Hydroxy-Analogen (14) führt.

Die Ribosidierungen des 2-Methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-dions (15)<sup>9</sup> und seines 3-Methyl-Derivates 16<sup>8</sup> erfolgte nach bewährter Methode<sup>3</sup> durch Silylierung mittels Hexamethyldisilazan (HMDS) und nachfolgende Reaktion mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-(17) bzw. 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose (18) unter der katalytischen Wirkung von  $\text{BF}_3$ -Etherat als Lewis-Säure. Als Hauptprodukte werden dabei das 8-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-2-methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-dion (19) in 66 % Ausbeute, sein 1-Methyl-Derivat 20 in 75 % und das entsprechende 2,3,5-Tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosid 21 in 53 % Ausbeute gewonnen. Die Verknüpfungsstelle zwischen Aglykon und Zucker ergibt sich in 19 einmal aufgrund der spektralen Ähnlichkeit seines UV-Spektrum mit dem von 20 und zum andern aus dem entsprechenden Spektrenvergleich der Anionen von 22, 3 und 3-Methyl-2-methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-dion.<sup>8</sup> Die  $\beta$ -Konfiguration der glykosidischen Bindungen resultiert aus den angewandten Reaktionsbedingungen, die nach Tipson-Baker<sup>10</sup> eine trans-Beziehung zwischen Aglykon und 2'-O-Acylgruppe erwirken. Die Abspaltung der Benzoyl-Gruppen in 19 gelingt mit methanolischem Ammoniak und führt zum freien 8- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-2-methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-dion (22), während in 20 aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Anion-Bildung zusätzlich die Methylthio-Gruppe ausgetauscht wird und dabei das 3-Methyl-isoxanthopterin-8- $\beta$ -D-ribofuranosid (25) in 83 % Ausbeute entsteht. Die Oxidation von 20 bzw. 21 mittels m-Chlorperbenzoesäure liefert in Ana-



logie zu den Modellsubstanzen das 8-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-(23) bzw. 8-(2,3,5-Tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-3-methyl-2-methylsulfonylpteridin-4,6,7(3H,5H,8H)-trin (24).

Für die Synthese des Leukopterin-nucleosids (30) diente dann 19 schließlich als Ausgangsmaterial. Durch Benzylierung mit Benzylbromid/Silbercarbonat in Benzol gewinnt man hieraus das 4-Benzyloxy-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofurano-

syl)-2-methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-dion (26) in 60 % Ausbeute. Die nachfolgende Persäure-Oxidation läßt das 4-Benzyl-oxy-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-2-methylsulfonylpteridin-4,6,7(3H,5H,8H)-trion (27) in 87 % entstehen. Sämtliche Versuche, in dieser Substanz den 2-Substituenten selektiv in die Amino-Gruppe umzuwandeln, sind bislang fehlgeschlagen, da die zusätzliche Amid-Funktion im Pyrazin-Teil des Moleküls dem nucleophilen Austausch durch Anion-Bildung elektronisch entgegenwirkt. Es wurde deshalb 27 nochmals benzyliert und das 4,6-Bis-benzyloxy-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-2-methylsulfonylpteridin-7(8H)-on (28) in 88 % Ausbeute gewonnen. Die Behandlung mit methanolischem Ammoniak bei Raumtemp. bewirkt jetzt den Austausch der Methylsulfonyl-Gruppe und die gleichzeitige Verseifung der Zuckerbenzoyl-Reste unter Bildung des 2-Amino-4,6-bis-benzyloxy-8- $\beta$ -D-ribofuranosylpteridin-7(8H)-ons (29) in 47 % Ausbeute. Der letzte Schritt der Synthese bestand dann in der hydrogenolytischen Abspaltung der Benzyl-Gruppen mit Pd/C in der Schüttelente und Isolierung des 8- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-leukopterins (30) in 35 % Ausbeute. Die Struktur von 30 gründet sich auf einer Elementaranalyse, dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sowie den pK- und UV-spektroskopischen Vergleichen mit 8-Methylleukopterin.<sup>11</sup> Aus den pK-Werten läßt sich ferner ablesen, daß mit der Einführung der 2-Methylsulfonyl-Gruppe die Acidität der benachbarten Amid-Funktion erwartungsgemäß stark zunimmt, wie Verbindung 8 zeigt. Die strukturelle Verwandtschaft der verschiedenen Verbindungstypen spiegelt sich in den UV-Spektren wider (Tabelle 1), wodurch sich leicht eine Strukturzuordnung speziell der Nucleoside durchführen läßt.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeines. - UV/VIS: Cary Recording Spectrometer, Modell 118, Applied Phys. Corp. und Uvikon 820, Kontron;  $\lambda_{\text{max}}$  in nm (lg  $\epsilon$ ). -  $^1\text{H}$ -NMR: Bruker WM-250 in  $\delta$  (ppm) gegen TMS. - DC: Fertigfolien Kieselgel F 1500 LS 254 und Cellulose F 1440 der Fa. Schleicher & Schüll. Prep. DC: Merck Kieselgel 60 PF<sub>254</sub>. Säulenchromatographie: Merck Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.2 mm. - Schmp.: Büchi, Modell Dr. Tottoli, keine Korrektur.

Tabelle 1 - Physikalische Daten von Pteridinen  
und Pteridin-nucleosiden

	pK-Wert in H <sub>2</sub> O	UV - Absorptionsspektren		Mole- kül- form	Lösungs- mittel pH
		$\lambda_{\max}$ (nm)	lg $\epsilon$		
<u>3</u>	6.52	223 249 297 344 [356]	4.32 4.05 3.80 4.12 [4.04]	o	MeOH
		228 [247] 297 341 [352]	4.35 [4.03] 3.90 4.16 [4.08]	o	3.0
		219 263 350	4.43 4.10 4.16	-	10.0
<u>4</u>	2.54 9.54	229 298 340	4.42 3.91 4.19	o	6.0
<u>5</u>		228 [250] 299 344 [356]	4.45 [4.08] 3.85 4.17 [4.05]	o	MeOH
<u>8</u>		221 305 [320]	4.38 4.10 [4.04]		MeOH
		221 307 [317]	4.35 4.15 [4.13]	o	0.0
		226 [242] [310] 322	4.42 [4.07] [4.06] 4.08	-	5.0
		227 [330] 345 [360]	4.32 [4.20] 4.23 [4.06]	--	12.0
<u>9</u>		230 [251] 319 [331]	4.36 [3.65] 4.10 [4.04]	o	MeOH
<u>10</u>		231 317 333 [351]	4.40 4.09 4.06 [3.89]	o	MeOH
<u>11</u>		232 248 [328] 338 [350]	4.52 4.16 [4.20] 4.25 [4.15]	o	MeOH
<u>12</u>		220 [296] 303 [318]	4.50 [4.18] 4.20 [4.08]	o	MeOH
<u>13</u>	5.78	301 [342]	4.09 [3.80]	o	MeOH
<u>14</u>		296 327	4.01 3.89	o	MeOH
<u>15</u>		220 [244] 295 339	4.34 [3.94] 3.97 4.18	o	2.1
		215 244 295 336 345	4.31 4.25 3.78 4.08 4.10	-	7.3
<u>16</u>		223 296 339	4.35 3.88 4.12	o	4.2
		246 332	4.66 4.12	-	8.7
<u>19</u>		228 [264] 282 295 349	4.71 [4.01] 3.82 3.79 4.08	o	MeOH
<u>20</u>		228 [260] 282 296 346	4.76 [4.01] 3.83 3.75 4.04	o	MeOH
<u>21</u>		222 [248] [286] 296 347	4.35 [4.02] [3.63] 3.76 4.08	o	MeOH
<u>22</u>		219 253 297 348	4.21 3.92 3.67 3.98	o	MeOH
	6.08	223 [248] [286] 297 345	4.15 [3.87] [3.64] 3.73 4.01	o	4.0
		215 [242] 264 358	4.30 [3.78] 3.95 4.00	-	9.0
<u>23</u>		229 282 318	4.74 3.87 3.95	o	MeOH
<u>24</u>		222 320	4.30 3.93	o	MeOH
<u>25</u>		216 [254] 292 350	4.54 [3.69] 3.93 4.13	o	MeOH
<u>26</u>		225 273 281 328 [350]	4.74 3.82 3.80 4.12 [4.04]	o	MeOH
<u>27</u>		223 283 295	4.75 4.17 4.16	o	MeOH
<u>28</u>		217 230 284 314 339	4.69 4.73 4.09 4.18 3.98	o	MeOH
<u>29</u>		207 235 291 338	4.65 4.17 3.94 4.11	o	MeOH
<u>30</u>		210 [228] 304 [348]	4.19 [4.10] 4.08 [3.74]	o	5.0
	10.71	237 294 345	4.02 3.84 3.80	-	9.3
		207 236 299 355	4.21 4.05 3.90 3.94	--	13.0

[ ] = Schulter; o = Neutrale Molekül; - = Monoanion; -- = Dianion.

5-Ethoxycarbonylmethinazo-6-methylamino-2-methylthio-pyrimidin-4(3H)-on (2). In 100 ml H<sub>2</sub>O werden 3.5 g 5-Amino-6-methylamino-2-methylthiopyrimidin-4(3H)-on (1) suspendiert und bei Raumtemp. 3.0 g Glyoxylsäureethylester-halbacetal unter Rühren zugegeben. Nach 2 h wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, bei 100°C getrocknet und dann aus Etha-

nol umkristallisiert. Man erhält 4.42 g (87 %) gelbliche Kristalle vom Schmp. 221°C.

$C_{10}H_{14}N_4O_3S$  (270.2) Ber.: C, 44.48; H, 5.22; N, 20.73.  
Gef.: C, 44.54; H, 5.24; N, 20.79.

8-Methyl-2-methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-dion (3). In 50 ml 1N Natriummethanolat-Lösung werden 2.7 g (0.01 mol) 2 5 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, in 150 ml Wasser warm gelöst und dann mit Essigsäure schwach angesäuert, wobei ein kristalliner Niederschlag sich abscheidet. Man saugt ab, wäscht mit wenig Wasser, trocknet bei 100°C und erhält so 1.89 g (84 %) eines gelblichen Kristallpulvers vom Schmp. 321°C (Zers.).

$C_8H_8N_4O_2S$  (224.2) Ber.: C, 42.85; H, 3.59; N, 24.99.  
Gef.: C, 42.84; H, 3.61; N, 24.89.

3-Benzyl-8-methyl-2-methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-dion (5). In 200 ml Benzol werden 3.0 g 3 und 3.0 g Silbercarbonat suspendiert und dann 1 h unter Rühren am Rückfluß gekocht. Anschließend wird auf 60°C abgekühlt, 3 ml Benzylbromid zugegeben und bei dieser Temperatur im Ölbad 24 h gerührt. Man filtriert vom Ungelösten ab, engt das Filtrat zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in wenig Chloroform auf und chromatographiert über eine Kieselgel-Säule (40x3 cm) mit  $CHCl_3$ . Die erste Produktfraktion besteht aus Verbindung 11 und danach folgt das Reaktionsprodukt 5. Diese Fraktion wird eingengt, der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert, wobei man 0.6 g (15 %) farblose Kristalle vom Schmp. 219-221°C erhält.

$C_{15}H_{14}N_4O_2S$  (314.3) Ber.: C, 57.32; H, 4.49; N, 17.83.  
Gef.: C, 57.07; H, 4.44; N, 17.85.

8-Methyl-2-methylsulfonylpteridin-4,6,7(3H,5H,8H)-trion (8). In 200 ml  $CHCl_3$  werden 0.45 g (2 mmol) 3 suspendiert und dann 1.4 g m-Chlorperbenzoesäure zugegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird gesammelt und ergibt nach Umkristallisation aus 40 ml Wasser 0.4 g (74 %) farblose Kristalle vom Schmp. 270°C.

$C_8H_8N_4O_5S$  (272.2) Ber.: C, 35.29; H, 2.96; N, 20.58.  
Gef.: C, 35.64; H, 2.91; N, 20.70.



3,8-Dimethyl-2-methylsulfonylpteridin-4,6,7(3H,5H,8H)-trion (9). In 200 ml abs.  $\text{CHCl}_3$  werden 0.24 g (1 mmol) 4 gelöst, dann 0.76 g m-Chlorperbenzoesäure zugegeben und anschließend bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Man engt dann zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 20 ml Ether, rührt 1 h und saugt dann den Niederschlag ab. Man gewinnt so 0.376 g (96 %) analysenreines Produkt, das nach Umkristallisation aus Ethanol einen Schmp. von 308–310°C (Zers.) zeigt.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  (286.2) Ber.: C, 37.76; H, 3.52; N, 19.57.  
Gef.: C, 37.98; H, 3.50; N, 19.34.

3-Benzyl-8-methyl-2-methylsulfonylpteridin-4,6,7(3H,5H,8H)-trion (10). In 200 ml abs.  $\text{CHCl}_3$  werden 3.14 g (0.01 mol) 5 gelöst, 7.5 g m-Chlorperbenzoesäure zugegeben und dann 24 h bei Raumtemp. gerührt. Man engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand durch Rühren mit 100 ml Ether, saugt ab und erhält nach Trocknen 3.2 g (88 %) chromatographisch reine Kristalle. Ein Teil wird aus Ethanol/ $\text{H}_2\text{O}$  umkristallisiert und zeigt einen Schmp. ab 258°C (Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  (362.3) Ber.: C, 49.72; H, 3.89; N, 15.46.  
Gef.: C, 49.45; H, 3.82; N, 14.89.

4-Benzyl-8-methyl-2-methylthiopteridin-7(8H)-on (11). Die erste Produktfraktion der Aufarbeitung von 5 wird zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Ether umkristallisiert, wobei 1.4 g (33 %) farblose Kristalle vom Schmp. 170°C erhalten werden.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (314.3) Ber.: C, 57.32; H, 4.49; N, 17.83.  
Gef.: C, 57.46; H, 4.48; N, 17.85.

4-Benzyl-8-methyl-2-methylsulfonylpteridin-6,7(5H,8H)-dion (12). In 50 ml abs.  $\text{CHCl}_3$  werden 1.0 g (0.003 mol) 11 gelöst, dann 2.5 g m-Chlorperbenzoesäure zugegeben und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und liefert nach Trocknen bei 100°C 1.035 g (90 %) farblose Kristalle vom Schmp. 251°C.

$C_{15}H_{14}N_4O_5$  (362.3) Ber.: C, 49.72; H, 3.89; N, 15.46.  
Gef.: C, 49.68; H, 3.82; N, 15.31.

3-Benzyl-2-methoxy-8-methylpteridin-6,7(5H,8H)-dion (13).

In 10 ml 1N Natriummethanolat werden 0.362 g (1 mmol) 10 suspendiert und 2 Tage bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 20 ml  $H_2O$  versetzt und dann mit Essigsäure schwach angesäuert. Der kristalline Niederschlag wird gesammelt und liefert nach Umkristallisation aus 30 ml Ethanol 0.2 g (64 %) farblose Kristalle vom Schmp. ab 270°C (Zers.).

$C_{15}H_{14}N_4O_4$  (314.2) Ber.: C, 57.33; H, 4.46; N, 17.83.  
Gef.: C, 57.31; H, 4.63; N, 17.62.

3-Benzyl-2-hydroxy-8-methylpteridin-6,7(5H,8H)-dion (14).

In 10 ml Dioxan werden 0.362 g (1 mmol) 10 und 10 ml 0.5 N KOH gelöst und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man säuert mit Eisessig an, engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 20 ml  $H_2O$  durch leichtes Erwärmen und saugt dann die Kristalle ab. Nach Trocknen bei 100°C werden 0.275 g (91 %) farblose Kristalle vom Schmp. >300°C erhalten.

$C_{14}H_{12}N_4O_5$  (300.2) Ber.: C, 56.00; H, 3.99; N, 18.66.  
Gef.: C, 55.74; H, 4.01; N, 18.50.

2-Methylthio-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-pteridin-4,7(3H,8H)-dion (19). In 40 ml Hexamethyldisilazan (HMDS) werden 8.4 g (40 mmol) 2-Methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-dion (15)<sup>9</sup> 4 h unter Rückfluß gekocht. Man destilliert das überschüssige HMDS im Vakuum ab, nimmt den Rückstand in 50 ml  $CH_2Cl_2$  auf, versetzt dann mit 20.5 g 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose (17) und tropft anschließend langsam 40 ml  $BF_3$ -Etherat bei Raumtemp. zu. Nach 4 h Rühren wird mit 350 ml  $CH_2Cl_2$  verdünnt und die Reaktionslösung langsam in 1 l gesättigte  $NaHCO_3$ -Lösung eingegossen. Die entstehende Emulsion wird 30 min gerührt, dann das  $CH_2Cl_2$  abgezogen, wobei sich in der wässrigen Phase ein Niederschlag abscheidet. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und suspendiert dann den Niederschlag nochmals in 500 ml 80°C warmem  $H_2O$ . Man läßt abkühlen, sammelt den Niederschlag und trocknet im

Vakuum bei 50°C, wobei 21.5 g (82 %) chromatographisch reines Rohprodukt anfällt. Zur weiteren Reinigung wird 1 g Rohprodukt in 50 ml  $\text{CHCl}_3$  gelöst, mit 50 ml 0.5 N HCl gewaschen, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und dann das Filtrat auf ein kleines Volumen eingeeengt. Man gibt auf eine Kieselgelsäule (30x2.3 cm) und entwickelt mit  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (20/1). Die Produktfraktion wird eingeeengt, der Rückstand aus 50 ml EtOH umkristallisiert, wobei 0.805 g farblose Kristalle anfallen, die ab 130°C langsam Sintern und bei 200°C geschmolzen sind.

$\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$  (654.6) Ber.: C, 60.55; H, 4.00; N, 8.56.  
Gef.: C, 60.29; H, 4.13; N, 8.51.

3-Methyl-2-methylthio-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-pteridin-4,7(3H,8H)-dion (20). In 25 ml HMDS werden 3.0 g (13 mmol) 3-Methyl-2-methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-dion (16)<sup>8</sup> bei 140°C Ölbad-Temp. 15 h erhitzt. Das überschüssige HMDS wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, 7.0 g 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose (17) zugegeben und dann unter Rühren bei Raumtemp. 15 ml  $\text{BF}_3$ -Etherat langsam zugetropft. Nach 2 h wird die Reaktionslösung mit 200 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung behandelt, die organische Phase abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und dann im Vakuum eingeeengt, wobei ein gelblicher Schaum erhalten wird. Man löst in 5 ml  $\text{CHCl}_3$ , gibt auf eine Kieselgelsäule (20x10 cm) und entwickelt mit  $\text{CHCl}_3$ . Nach ca. 3 l Vorlauf wird die Produktfraktion erhalten, die nach Einengen 6.65 g (75 %) amorphen farblosen Feststoff vom Schmp. 109–111°C liefert.

$\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$  (668.7) Ber.: C, 61.07; H, 4.20; N, 8.38.  
Gef.: C, 61.11; H, 4.25; N, 8.11.

3-Methyl-2-methylthio-8-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-pteridin-4,7(3H,8H)-dion (21). In 25 ml HMDS werden 4.0 g (18 mmol) 16 5 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das überschüssige HMDS im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, 5.7 g 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl-β-D-ribofuranose (18) zugegeben und dann un-

ter Rühren bei Raumtemp. 20 ml  $\text{BF}_3$ -Etherat langsam zugetropft. Nach 2 h wird die Reaktionslösung mit 200 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung geschüttelt, die organische Phase abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und dann zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in wenig  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen, auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit  $\text{CHCl}_3$  chromatographiert. Die Produktfraktion liefert nach Einengen und Trocknen 4.6 g (53 %) eines farblosen, amorphen Feststoffes vom Schmp.  $141^\circ\text{C}$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$  (482.4) Ber.: C, 47.30; H, 4.60; N, 11.61.  
Gef.: C, 47.33; H, 4.49; N, 11.32.

2-Methylthio-8- $\beta$ -D-ribofuranosylpteridin-4,7(3H,8H)-dion (22). In 100 ml gesättigtem methanolischem Ammoniak werden 0.654 g (1 mmol) 19 gelöst und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Man engt dann zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 5 ml Wasser auf und säuert vorsichtig mit Essigsäure an, wobei sich ein kristalliner Niederschlag abscheidet. Nach Trocknen bei  $100^\circ\text{C}$  erhält man 0.265 g (77 %) farblose Kristalle vom Schmp. ab  $200^\circ\text{C}$  (Zers.).

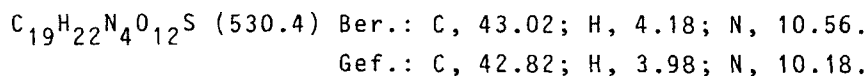
$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (260.3) Ber.: C, 40.10; H, 4.40; N, 15.55. Gef.: C, 40.62; H, 4.41; N, 15.68.

3-Methyl-2-methylsulfonyl-8-(2,3,5-tri-*p*-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pteridin-4,6,7(3H,5H,8H)-trion (23). In 30 ml abs.  $\text{CHCl}_3$  werden 0.668 g (1 mmol) 20 gelöst und nach Zugabe von 0.67 g *m*-Chlorperbenzoesäure 15 h bei Raumtemp. gerührt. Man engt auf ein kleines Volumen ein, gibt auf eine Kieselgelsäule (30x2.5 cm) und chromatographiert mit  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (15/1). Die Produktfraktion wird gesammelt, einrotiert und der Rückstand aus 15 ml EtOH umkristallisiert, wobei 0.428 g (59 %) farblose Kristalle vom Schmp.  $128\text{--}130^\circ\text{C}$  anfallen.

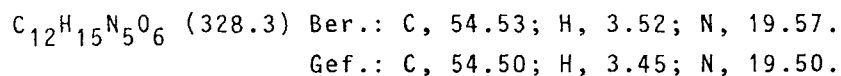
$\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$  (716.7) Ber.: C, 56.98; H, 3.93; N, 7.81.  
Gef.: C, 56.94; H, 3.99; N, 7.52.

3-Methyl-2-methylsulfonyl-8-(2,3,5-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pteridin-4,6,7(3H,5H,8H)-trion (24). In 10 ml abs.  $\text{CHCl}_3$  werden 0.482 g (1 mmol) 21 gelöst, dann 1.0 g *m*-Chlorperbenzoesäure zugegeben und bei Raumtemp. 15 h gerührt.

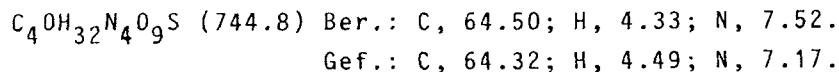
Man engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 20 ml Ether und saugt nach 30 min Rühren den kristallinen Niederschlag ab. Nach Trocknen im Vakuumexsiccator erhält man 0.442 g (83 %) farblose Kristalle vom Schmp. 103-105°C.



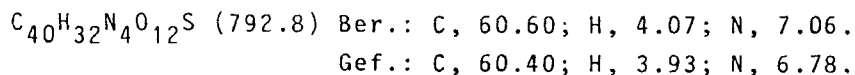
2-Amino-3-methyl-8-β-D-ribofuranosyl-pteridin-4,7(3H, 8H)-dion (25). In 100 ml gesättigtem methanolischem Ammoniak werden 0.668 g (1 mmol) 20 15 h bei Raumtemp. gerührt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit MeOH gewaschen und liefert nach Trocknen 0.285 g (88 %) farblose Kristalle vom Schmp. ab 260°C (Zers.).



4-Benzoyloxy-2-methylthio-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-pteridin-7(8H)-on (26). In 100 ml abs. Benzol werden 6.54 g (0.01 mol) 19 gelöst, dann 7.0 g Silbercarbonat zugegeben und das Gemisch 2 h am Rückfluß erhitzt. Man erniedrigt die Temperatur auf 60°C (Ölbad), gibt 7 ml Benzylbromid zu und rührt bei 60°C 24 h. Dann wird heiß abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingeengt, der Rückstand auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit  $\text{CHCl}_3$  chromatographiert. Nach Einengen und Trocknen der Produktfraktion erhält man 4.46 g (60 %) eines farblos amorphen Feststoffes vom Schmp. 85-87°C.



4-Benzoyloxy-2-methylsulfonyl-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-pteridin-6,7(5H,8H)-dion (27). In 200 ml abs.  $\text{CHCl}_3$  werden 2.0 g (2.7 mmol) 26 gelöst, dann 2.0 g m-Chlorperbenzoesäure zugegeben und 15 h bei Raumtemp. gerührt. Man engt dann zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 100 ml Ether und saugt nach 30 min Rühren den kristallinen Niederschlag ab. Nach Trocknen im Vakuumexsiccator erhält man 1.85 g (87 %) farblose Kristalle vom Schmp. 131-132°C.



4,6-Bis-benzyloxy-2-methylsulfonyl-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pteridin-7(8H)-on (28). In 25 ml abs. Benzol werden 0.793 g (1 mmol) 27 gelöst, 0.55 g Silbercarbonat zugegeben und das Gemisch 2 h am Rückfluß gekocht. Man kühlt auf 60°C, gibt 0.35 g Benzylbromid zu und rührt dann bei einer Ölbad-Temperatur von 60°C 2 h. Anschließend wird heiß filtriert, das Filtrat zur Trockne eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (15x5 cm) mit  $\text{CHCl}_3$  chromatographiert. Die Produktfraktion wird eingeeengt und ergibt nach Trocknen im Vakuumexsiccator 0.71 g (88 %) eines farblosen amorphen Feststoffes vom Schmp. 75°C.

$\text{C}_{47}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$  (882.9) Ber.: C, 63.94; H, 4.34; N, 6.34.

Gef.: C, 63.87; H, 4.36; N, 6.16.

2-Amino-4,6-bis-benzyloxy-8- $\beta$ -D-ribofuranosyl-pteridin-7(8H)-on (29). In 200 ml einer gesättigten methanolischen Ammoniak-Lösung werden 2.1 g (2.4 mmol) 28 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. Anschließend engt man zur Trockne ein, gibt den Rückstand auf eine Kieselgelsäule und entwickelt mit  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (25/1). Die Produktfraktion wird eingeeengt, der Rückstand aus  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1/1) umkristallisiert und dabei 0.511 g (47 %) farblose Kristalle vom Schmp. 285°C erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO): 7.47-7.32 (m, 10H, aromatic H); 6.96 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6.67 (s, 1H, 1'-H); 5.50 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5.27 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5.04 (d, 1H, OH); 4.86 (d, 2H, OH); 4.65 (t, 1H, OH); 4.56 (pt, 1H, 2'-H); 4.27 (m, 1H, 3'-H); 3.73 (m, 1H, 4'-H); 3.64 (m, 1H, 5'-H); 3.45 (m, 1H, 5''-H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_7$  (507.5) Ber.: C, 59.16; H, 4.96; N, 13.80.

Gef.: C, 58.63; H, 5.04; N, 13.65.

2-Amino-8- $\beta$ -D-ribofuranosylpteridin-4,6,7(3H,5H,8H)-trion (Leukopterin-nucleosid) (30). In 50 ml MeOH werden 20 mg Palladium-Aktivkohle in der Schüttelapparatur durch  $\text{H}_2$  aktiviert. Man setzt dann eine Lösung von 0.3 g 29 in 50 ml Dioxan zu und hydriert in der Schüttelente 1 Tag. Es wird dann vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus wenig Wasser umkristallisiert, wobei 0.07 g (35 %) farblose Kristalle vom Schmp. ab 270°C (Zers.) erhalten werden.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_6$ -DMSO): 11.22 (bs, 2H, NH); 6.63 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6.43 (d, 1H, 1'-H); 5.02 (d, 1H, OH); 4.86 (d, 1H, OH); 4.58 (m, 2H, OH, 2'-H); 4.25 (m, 1H, 3'-H); 3.45 (m, 3H, 4'-H), 5'-H).  $\text{D}_2\text{O}$ : 6.42 (d, 1H, 1'-H); 4.50 (m, 1H, 2'-H); 4.20 (pt, 1H, 3'-H); 3.63 (m, 3H, 4'-H, 5'-H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  (336.3) Ber.: C, 39.29; H, 4.20; N, 20.82. Gef.: C, 38.99; H, 4.43; N, 20.56.

Wir danken Frau M. Bischler für die Bestimmung der physikalischen Daten und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

#### L I T E R A T U R

1. XLIV. Mitteil.: Z. Kazimierczuk, H. Lönnberg, J. Vilpo und W. Pfeleiderer, Nucleosides & Nucleotides **8**, (1989).
2. G. Ritzmann und W. Pfeleiderer, Chem.Ber. **106**, 1401 (1973).
3. G. Ritzmann, K. Ienaga und W. Pfeleiderer, Liebigs Ann.Chem. **1977**, 1217.
4. K. Harzer und W. Pfeleiderer, Helv.Chim. Acta **56**, 1225 (1973).
5. R. Harris und W. Pfeleiderer, Liebigs Ann.Chem. **1981**, 1357.
6. H. Schmid, M. Schraner und W. Pfeleiderer, Chem.Ber. **106**, 1952 (1973).
7. L. Kiriasis und W. Pfeleiderer in "Chemistry and Biology of Pteridines", Ed. R. Kisliuk und G.M. Brown, Elsevier, North Holland. New York, **1979**, 49.
8. W. Pfeleiderer, Chem.Ber. **91**, 1671 (1958).
9. Z. Kazimierczuk und W. Pfeleiderer, Chem.Ber. **112**, 1499 (1979).
10. R.S. Tipson, J.Biol.Chem. **130**, 55 (1959); B.R. Baker, Ciba-Foundation Symposium Chemistry and Biology of Purines, S. 120, J. and A. Churchill Ltd., London, 1957.
11. W. Pfeleiderer und M. Rukwied, Chem.Ber. **94**, 118 (1961).

Received December 9, 1988.