

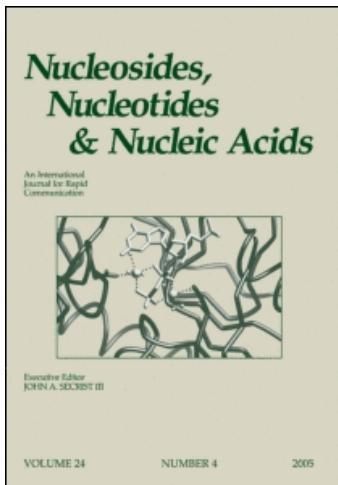
This article was downloaded by:

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, XLV¹) Synthese von 8- β -D-Ribofuranosyl-Leukopterin

Leonidas Kiriasis^a; Wolfgang Pfleiderer^a

^a Fakultät für Chemie, Universität, Konstanz

To cite this Article Kiriasis, Leonidas and Pfleiderer, Wolfgang(1989) 'Nucleoside, XLV¹) Synthese von 8- β -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, XLV¹)
SYNTHÈSE VON 8- β -D-RIBOFURANOSYL-LEUKOPTERIN

Leonidas Kiriasis und Wolfgang Pfleiderer
Fakultät für Chemie, Universität Konstanz
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

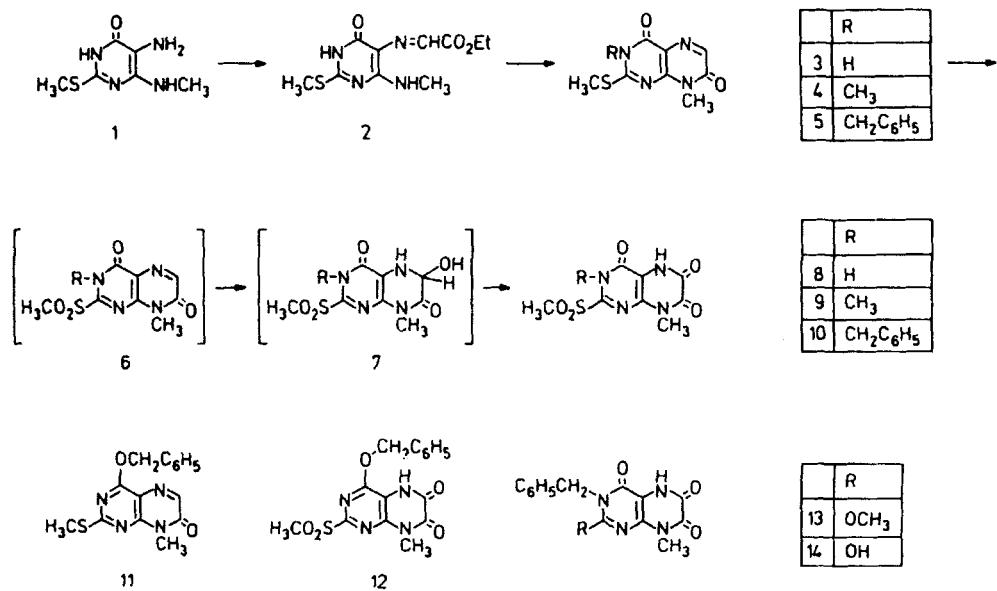
Abstract. Model reactions with 2-methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-diones (3-5) and 4-benzyloxy-8-methyl-2-thiopteridin-7(8H)-one (11) showed that peracid oxidations lead to the corresponding 2-methylsulfonyl-6-oxo derivatives 8, 9, 10 and 12. The structurally analogous pteridine-N-8-ribosides 19-21 and 26 revealed the same behaviour, which allowed the synthesis of 8- β -D-ribofuranosylleukopterin (30) from 4-benzyloxy-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -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^{2,3} und Isoptericine⁴ bevorzugt am N-1 ribosidiert werden und dadurch Strukturanaloge des Uridins, Thymidins und Cytidins erhalten werden können. Ausgehend von Pteridin-7(8H)-onen gelingen die Synthesen der entsprechenden Purin-nucleosid-Analogen, von denen das 4-Amino-8- β -D-ribofuranosylpteridin-7(8H)-on⁵ dem Adenosin und das 8- β -D-Ribofuranosyl-isoxanthopterin⁶ dem Guanosin entspricht. Da sich die Glykosidierungen im allgemeinen direkt unter Anwendung der Hilbert-Johnson-Birkofe-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.

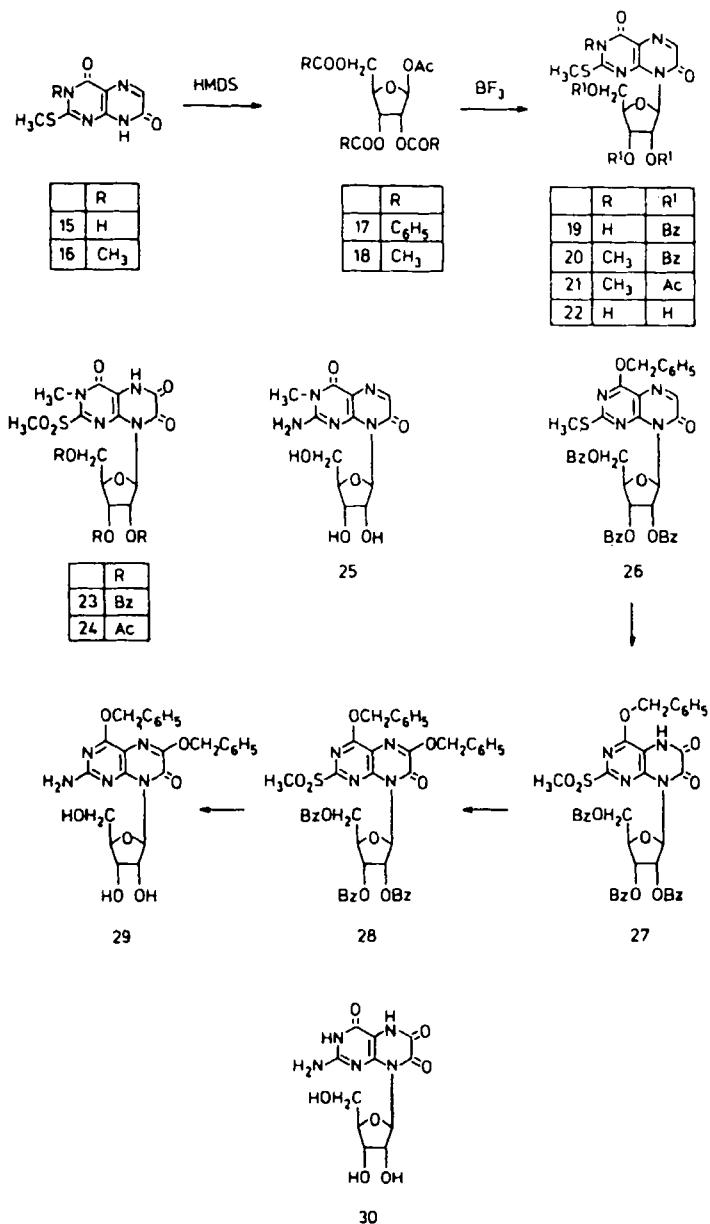
Synthesen. - Aus verschiedenen Modellstudien⁷ wußten wir, daß sich in 2-Alkylthio- und 2-Alkylsulfonyl-Pteridinen die Schwefelfunktionen leicht nucleophil austauschen lassen und sich hierdurch ein interessanter Syntheseweg zu Isoxanthopterin- und Leukopterin-Derivaten eröffnet.

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 Literaturvorschrift⁸ gewonnen. Bei der Oxidation von 3 und 4 mit *m*-Chlorperbenzoësäure wurde insofern ein interessantes Resultat gefunden, als nicht nur in Analogie zur 4-Amino-2-methylthiopteridin-Reihe⁷ 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 Elektronenacceptor-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.



Bei der Benzylierung von 3 mit Benzylbromid in Gegenwart von Silbercarbonat resultierte das erwartete Isomeren-gemisch von 3-Benzyl-8-methyl-2-methylthiopteridin-4,7(3H,8H)-dion (5) und 4-Benzylxy-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 Amid-Funktion 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)⁹ und seines 3-Methyl-Derivates 16⁸ erfolgte nach bewährter Methode³ 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- β -D-ribofuranose (18) unter der katalytischen Wirkung von BF_3 -Etherat als Lewis-Säure. Als Hauptprodukte werden dabei das 8-(2,3,-5-Tri-O-benzoyl- β -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- β -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.⁸ Die β -Konfiguration der glykosidischen Bindungen resultiert aus den angewandten Reaktionsbedingungen, die nach Tipson-Baker¹⁰ 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- β -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- β -D-ribofuranosid (25) in 83 % Ausbeute entsteht. Die Oxidation von 20 bzw. 21 mittels m-Chlorperbenzoësäure liefert in Ana-



logie zu den Modellsubstanzen das 8-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-(23) bzw. 8-(2,3,5-Tri-O-acetyl- β -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-Benzylxy-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -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-0-benzoyl- β -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-benzylxy-8-(2,3,5-tri-0-benzoyl- β -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 Zuckerkernbenzoyl-Reste unter Bildung des 2-Amino-4,6-bis-benzylxy-8- β -D-ribofuranosylpteridin-7(8H)-ons (29) in 47 % Ausbeute. Der letzte Schritt der Synthese bestand dann in der hydrogennolytischen Abspaltung der Benzyl-Gruppen mit Pd/C in der Schüttelente und Isolierung des 8- β -D-Ribofuranosyl-leukopterins (30) in 35 % Ausbeute. Die Struktur von 30 gründet sich auf einer Elementaranalyse, dem 1 H-NMR-Spektrum sowie den pK- und UV-spektroskopischen Vergleichen mit 8-Methyl-leukopterin.¹¹ 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; λ_{max} in nm (lg ϵ). - 1 H-NMR: Bruker WM-250 in δ (ppm) gegen TMS. - DC: Fertigfolien Kieselgel F 1500 LS 254 und Cellulose F 1440 der Fa. Schleicher & Schüll. Prep. DC: Merck Kieselgel 60 PF₂₅₄. 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 ₂ O	UV - Absorptionsspektren								Mole- külf- form	Lösungs- mittel pH		
		λ_{max} (nm)				lg ε							
3	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	[4.08]	3.90	4.16 [4.08]	o	3.0	
4		219	263		350		4.43	4.10		4.16	-	10.0	
5		229		298	340		4.42		3.91	4.19	o	6.0	
8	2.54 9.54	228	[250]	299	344	[356]	4.45	[4.08]	3.85	4.17 [4.05]	o	MeOH	
		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	
9		230	[251]	319	[331]		4.36	[3.65]	4.10	[4.04]	o	MeOH	
10		231		317	333	[351]	4.40		4.09	4.06 [3.89]	o	MeOH	
11		232	248	[328]	338	[350]	4.52	4.16	[4.20]	4.25 [4.15]	o	MeOH	
12		220		[296]	303	[318]	4.50		[4.18]	4.20 [4.08]	o	MeOH	
13					301	[342]				4.09 [3.80]	o	MeOH	
14				296	327				4.01	3.89	o	MeOH	
15	5.78	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
16	6.47	223		296	339		4.35		3.88	4.12	o	4.2	
				246	332				4.66	4.12	-	8.7	
19		228	[264]	282	295	349	4.71	[4.01]	3.82	3.79	4.08	o	MeOH
20		228	[260]	282	296	346	4.76	[4.01]	3.83	3.75	4.04	o	MeOH
21		222	[248]	[286]	296	347	4.35	[4.02]	[3.63]	3.76	4.08	o	MeOH
22	6.08	219	253		297	348	4.21	3.92		3.67	3.98	o	MeOH
		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
23		229		282	318		4.74		3.87	3.95	o	MeOH	
24		222			320		4.30			3.93	o	MeOH	
25		216	[254]	292		350	4.54	[3.69]	3.93		4.13	o	MeOH
26		225	273	281	328	[350]	4.74	3.82	3.80	4.12	[4.04]	o	MeOH
27		223		283	295		4.75		4.17	4.16		o	MeOH
28		217	230	284	314	339	4.69	4.73	4.09	4.18	3.98	o	MeOH
29		207	235	291		338	4.65	4.17	3.94		4.11	o	MeOH
30	8.08 10.71	210	[228]		304	[348]	4.19	[4.10]		4.08	[3.74]	o	5.0
				237	294	345			4.02	3.84		-	9.3
		207	236	299		355	4.21	4.05	3.90		3.94	--	13.0

[] = Schulter; o = Neutralmolekül; - = Monoanion; -- = Dianion.

5-Ethoxycarbonylmethinazo-6-methylamino-2-methylthio-pyrimidin-4(3H)-on (2). In 100 ml H₂O 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 eingeengt, 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-Chlorperbenzoësäure 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. CHCl_3 werden 0.24 g (1 mmol) 4 gelöst, dann 0.76 g m-Chlorperbenzoësäure zugegeben und anschließend bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Man engt dann zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 20 ml Ether, röhrt 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. CHCl_3 werden 3.14 g (0.01 mol) 5 gelöst, 7.5 g m-Chlorperbenzoësäure 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/ H_2O 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-Benzylxy-8-methyl-2-methylthiopteridin-7(8H)-on (11). Die erste Produktfraktion der Aufarbeitung von 5 wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus Ether umkristallisiert, wobei 1.4 g (33 %) farbloser 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-Benzylxy-8-methyl-2-methylsulfonylpteridin-6,7(5H,8H)-dion (12). In 50 ml abs. CHCl_3 werden 1.0 g (0.003 mol) 11 gelöst, dann 2.5 g m-Chlorperbenzoësäure 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 1 N Natriummethanolat werden 0.362 g (1 mmol) 10 suspendiert und 2 Tage bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird zur Trockne eingeengt, 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)⁹ 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 CHCl_3 gelöst, mit 50 ml 0.5 N HCl gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und dann das Filtrat auf ein kleines Volumen eingeengt. Man gibt auf eine Kieselgelsäule (30x2.3 cm) und entwickelt mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20/1). Die Produktfraktion wird eingeengt, 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)⁸ bei 140°C Ölbad-Temp. 15 h erhitzt. Das überschüssige HMDS wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 100 ml CH_2Cl_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 BF_3 -Etherat langsam zugetropft. Nach 2 h wird die Reaktionslösung mit 200 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung behandelt, die organische Phase abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und dann im Vakuum eingeengt, wobei ein gelblicher Schaum erhalten wird. Man löst in 5 ml CHCl_3 , gibt auf eine Kieselgelsäule (20x10 cm) und entwickelt mit 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 CH_2Cl_2 aufgenommen, 5.7 g 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl- β -D-ribofuranose (18) zugegeben und dann un-

ter Röhren bei Raumtemp. 20 ml BF_3 -Etherat langsam zugetropft. Nach 2 h wird die Reaktionslösung mit 200 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung geschüttelt, die organische Phase abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und dann zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in wenig CHCl_3 aufgenommen, auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit CHCl_3 chromatographiert. Die Produktfraktion liefert nach Einengen und Trocknen 4.6 g (53 %) eines farblosen, amorphen Feststoffes vom Schmp. 141°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- β -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°C erhält man 0.265 g (77 %) farblose Kristalle vom Schmp. ab 200°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- β -benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-pteridin-4,6,7(3H,5H,8H)-trion (23). In 30 ml abs. CHCl_3 werden 0.668 g (1 mmol) 20 gelöst und nach Zugabe von 0.67 g m-Chlorperbenzoësäure 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. 128-130°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- β -acetyl- β -D-ribofuranosyl)-pteridin-4,6,7(3H,5H,8H)-trion (24). In 10 ml abs. CHCl_3 werden 0.482 g (1 mmol) 21 gelöst, dann 1.0 g m-Chlorperbenzoësäure zugegeben und bei Raumtemp. 15 h gerührt.

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

$C_{19}H_{22}N_4O_{12}S$ (530.4) Ber.: C, 43.02; H, 4.18; N, 10.56.
Gef.: C, 42.82; H, 3.98; N, 10.18.

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.).

$C_{12}H_{15}N_5O_6$ (328.3) Ber.: C, 54.53; H, 3.52; N, 19.57.
Gef.: C, 54.50; H, 3.45; N, 19.50.

4-Benzylxy-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 röhrt bei 60°C 24 h. Dann wird heiß abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingeengt, der Rückstand auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit $CHCl_3$ chromatographiert. Nach Einengen und Trocknen der Produktfraktion erhält man 4.46 g (60 %) eines farblos amorphen Feststoffes vom Schmp. 85-87°C.

$C_{40}H_{32}N_4O_9S$ (744.8) Ber.: C, 64.50; H, 4.33; N, 7.52.
Gef.: C, 64.32; H, 4.49; N, 7.17.

4-Benzylxy-2-methylsulfonyl-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-pteridin-6,7(5H,8H)-dion (27). In 200 ml abs. $CHCl_3$ werden 2.0 g (2.7 mmol) 26 gelöst, dann 2.0 g m-Chlorperbenzoësäure 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 Röhren den kristallinen Niederschlag ab. Nach Trocknen im Vakuumexsiccator erhält man 1.85 g (87 %) farblose Kristalle vom Schmp. 131-132°C.

$C_{40}H_{32}N_4O_{12}S$ (792.8) Ber.: C, 60.60; H, 4.07; N, 7.06.
Gef.: C, 60.40; H, 3.93; N, 6.78.

4,6-Bis-benzyloxy-2-methylsulfonyl-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -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 röhrt dann bei einer Ölbad-Temperatur von 60°C 2 h. Anschließend wird heiß filtriert, das Filtrat zur Trockne eingeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (15x5 cm) mit CHCl_3 chromatographiert. Die Produktfraktion wird eingeengt 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- β -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 eingeengt, 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.

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): 7.47-7.32 (m, 10H, aromatic H); 6.96 (s, 2H, NH_2); 6.67 (s, 1H, 1'-H); 5.50 (s, 2H, CH_2); 5.27 (s, 2H, 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- β -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 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 eingeengt und der Rückstand aus wenig Wasser umkristallisiert, wobei 0.07 g (35 %) farblose Kristalle vom Schmp. ab 270°C (Zers.) erhalten werden.

¹H-NMR (D₆-DMSO): 11.22 (bs, 2H, NH); 6.63 (s, 2H, NH₂); 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). D₂O: 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).

C₁₁H₁₃N₅O₇ · 1/2 H₂O (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. Pfleiderer, Nucleosides & Nucleotides 8, (1989).
2. G. Ritzmann und W. Pfleiderer, Chem.Ber. 106, 1401 (1973).
3. G. Ritzmann, K. Ienaga und W. Pfleiderer, Liebigs Ann.Chem. 1977, 1217.
4. K. Harzer und W. Pfleiderer, Helv.Chim. Acta 56, 1225 (1973).
5. R. Harris und W. Pfleiderer, Liebigs Ann.Chem. 1981, 1357.
6. H. Schmid, M. Schranner und W. Pfleiderer, Chem.Ber. 106, 1952 (1973).
7. L. Kiriasis und W. Pfleiderer in "Chemistry and Biology of Pteridines", Ed. R. Kisliuk und G.M. Brown, Elsevier, North Holland. New York, 1979, 49.
8. W. Pfleiderer, Chem.Ber. 91, 1671 (1958).
9. Z. Kazimierczuk und W. Pfleiderer, 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. Pfleiderer und M. Rukwied, Chem.Ber. 94, 118 (1961).

Received December 9, 1988.