

Nucleoside, XIV¹⁾

Zur Synthese des 4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin-*N*-8- β -D-ribofuranosids — ein strukturanaloges Nucleosid des Adenosins

Manfred Ott^{*)} und Wolfgang Pfeiderer^{*}

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz, D-7750 Konstanz, Postfach 733

Eingegangen am 24. September 1973

Zur Darstellung verschieden substituierter 2- und 4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin-*N*-8- β -D-ribofuranoside wird eine neue Variante der „Silyl-Methode“ beschrieben, die in der Lewis-Säure katalysierten Schmelzkondensation von 7-(Trimethylsilyloxy)pteridinen **11–18** mit 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (**20**) besteht. Die Reaktion verläuft unter sterischer Kontrolle und führt zu β -Ribosiden **21–38**, wobei die Anwesenheit von Elektronendonatorsubstituenten in 2-Stellung des Pteridinringes eine *N*-8-Substitution zusätzlich günstig beeinflusst. Zur Sicherstellung der Strukturen der nach chromatographischen Verfahren isolierten neuen Substanzen werden UV-, NMR- und CD-Spektren aufgenommen sowie *pK*-Werte bestimmt.

Nucleosides, XIV¹⁾

Synthesis of 4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridine-*N*-8- β -D-ribofuranoside — A Structural Analogue of Adenosine

The preparation of differently substituted 2- and 4-amino-7-oxo-7,8-dihydropteridine-*N*-8- β -D-ribofuranosides is described using a new variant of the „silyl method“ which involves the Lewis-acid catalysed fusion of 7-(trimethylsilyloxy)pteridines **11–18** with 1-*O*-acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose. The reaction proceeds under steric control and leads to the β -ribosides **21–38**, the presence of electron donating substituents in the 2-position of the pteridine ring favourably influencing a *N*-8 substitution. U. v., n. m. r. and c. d. spectroscopic data as well as *pK*-values were used to elucidate the structures of the new substances, which were isolated by chromatographic techniques.

In einer Reihe von Untersuchungen^{2–5)} haben wir gezeigt, daß Oxopteridine durch Direktglycosidierungen erfolgreich in Nucleoside übergeführt werden können, wobei es uns gelang, Strukturanalogue der Nucleinsäurebausteine Uridin³⁾, Thymidin³⁾, Cytidin⁴⁾ und Guanosen⁵⁾ darzustellen. Um diese Reihe durch das Adenosin-Analogue zu ergänzen, haben wir die Synthese des 4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin-*N*-8- β -D-ribofuranosids (**32**)⁶⁾ und verschiedener Derivate hiervon in Angriff genommen.

^{*)} Teil der Dissertation M. Ott, Univ. Konstanz 1971.

¹⁾ XIII. Mitteil.: W. Pfeiderer, G. Ritzmann, K. Harzer und J. C. Jochims, Chem. Ber. **106**, 2982 (1973).

²⁾ W. Pfeiderer, D. Autenrieth und M. Schraner, Chem. Ber. **106**, 317 (1973).

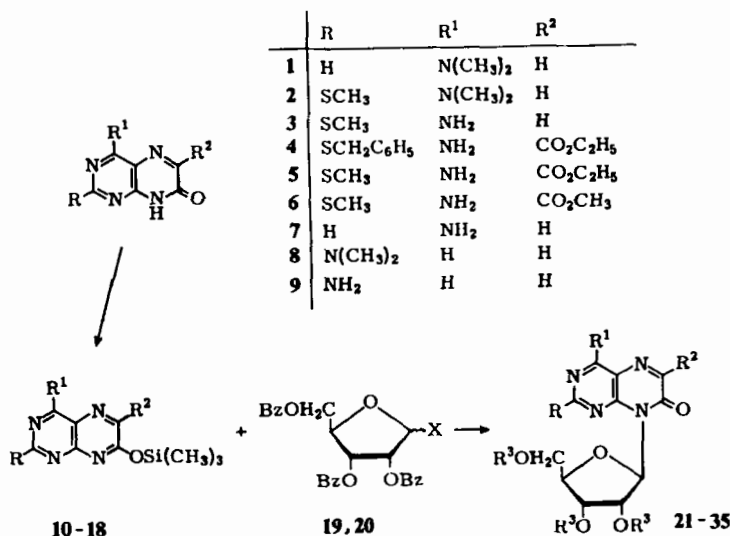
³⁾ G. Ritzmann und W. Pfeiderer, Chem. Ber. **106**, 1401 (1973).

⁴⁾ K. Harzer und W. Pfeiderer, Helv. chim. Acta **56**, 1225 (1973).

⁵⁾ H. Schmid, M. Schraner und W. Pfeiderer, Chem. Ber. **106**, 1952 (1973).

⁶⁾ M. Ott und W. Pfeiderer, Angew. Chem. **83**, 974 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 931 (1971).

Ausgangspunkt war die Umsetzung des 4-Dimethylamino-7-oxo-7,8-dihydropteridins (1) mit Hexamethyldisilazan zum 7-Trimethylsiloxy-Derivat 10 und dessen Reaktion mit 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-brom-D-ribofuranose (19) zunächst in bekannter Weise unter *Wittenburg*-Bedingungen⁷⁾, d. h. in Benzol oder Toluol bei Gegenwart von HgBr₂/HgO als Katalysatoren. Es resultierte ein komplex zusammengesetztes Reaktionsgemisch, aus dem sich selbst durch präparative Schichtchromatographie kein Pteridin-ribosid erhalten ließ.



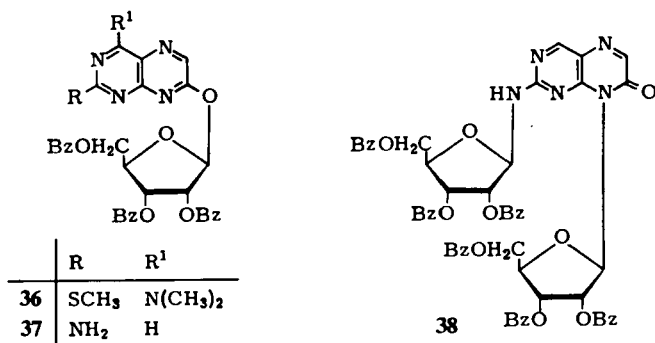
	R	R ¹	R ²
1	H	N(CH ₃) ₂	H
2	SCH ₃	N(CH ₃) ₂	H
3	SCH ₃	NH ₂	H
4	SCH ₂ C ₆ H ₅	NH ₂	CO ₂ C ₂ H ₅
5	SCH ₃	NH ₂	CO ₂ C ₂ H ₅
6	SCH ₃	NH ₂	CO ₂ CH ₃
7	H	NH ₂	H
8	N(CH ₃) ₂	H	H
9	NH ₂	H	H

	R	R ¹	R ²		R	R ¹	R ²	R ³
10	H	N(CH ₃) ₂	H	21	H	N(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅ CO
11	SCH ₃	N(CH ₃) ₂	H	22	H	N(CH ₃) ₂	H	H
12	SCH ₃	NHSi(CH ₃) ₃	H	23	SCH ₃	N(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅ CO
13	SCH ₂ C ₆ H ₅	NHSi(CH ₃) ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	24	SCH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
14	SCH ₃	NHSi(CH ₃) ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	25	SCH ₃	NH ₂	H	C ₆ H ₅ CO
15	SCH ₃	NHSi(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₃	26	SCH ₃	NH ₂	H	H
16	H	NHSi(CH ₃) ₃	H	27	SCH ₂ C ₆ H ₅	NH ₂	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CO
17	N(CH ₃) ₂	H	H	28	SCH ₃	NH ₂	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CO
18	NHSi(CH ₃) ₃	H	H	29	SCH ₃	NH ₂	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅ CO
				30	SCH ₃	NH ₂	CO ₂ CH ₃	H
				31	H	NH ₂	H	C ₆ H ₅ CO
				32	H	NH ₂	H	H
				33	N(CH ₃) ₂	H	H	C ₆ H ₅ CO
				34	NH ₂	H	H	C ₆ H ₅ CO
				35	NH ₂	H	H	H

	X
19	Br
20	OAc

Setzt man dagegen 10 mit 19 in indifferenten Lösungsmitteln wie siedendem Benzol, siedendem Methylenechlorid oder Acetonitril bei Raumtemp. ohne Katalysator⁸⁻¹²⁾ um, so zeigt die chromatographische Verfolgung der Reaktion die Entstehung von

⁷⁾ E. Wittenburg, Chem. Ber. 101, 1095 (1968).



überwiegend einem Hauptprodukt an. Die Umsetzung in siedendem Methylenchlorid erwies sich dabei als am günstigsten, und nach 12 h Kochen konnte das gesuchte 4-Dimethylamino-7-oxo-7,8-dihydropteridin-*N*-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosid) (**21**) nach chromatographischer Isolierung mit 20% Ausbeute gewonnen werden. Schutzgruppenabspaltung nach *Zemplen*¹³⁾ führte dann zum freien Nucleosid **22**.

Beim Versuch, das 4-Dimethylamino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**2**) nach Silylierung (**11**) wiederum mit **19** in Benzol bei Gegenwart von Hg-Salzen zur Reaktion zu bringen, resultierte ein Produkt, dem wir aufgrund seiner Alkalilität, die sich bei der mißlungenen Acylgruppenabspaltung in der Rückbildung des Ausgangsproduktes **2** offenbarte, die Struktur des 4-Dimethylamino-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)pteridins (**36**) zuschreiben müssen. Hierfür spricht ferner die Tatsache, daß sein UV-Spektrum gegenüber dem durch Schmelzkondensation erhaltenen isomeren *N*-8-Ribosid (**23**) eine hypsochrome Verschiebung der langwelligen Bande aufweist, wie sie analog früher schon einmal bei dem Paar 4-Dimethylamino-7-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)- und 4-Dimethylamino-7-oxo-8-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-7,8-dihydropteridin¹⁴⁾ beobachtet wurde.

Die wenig befriedigenden Resultate der Direktglycosidierung von **1** und **2** unter den bislang in der Pteridinreihe²⁻⁵⁾ erfolgreich verlaufenden *Wittenburg*-⁷⁾ bzw. *Hilbert-Johnson*-Bedingungen¹⁵⁾ ließen es sinnvoll erscheinen, weitere Varianten zur Realisierung der Nucleosidsynthesen mit diesen Systemen zu erproben. Es bot sich hier einmal die Schmelzkondensation der Silylverbindungen mit den Halogenzuckern an, wie sie erstmals von *Bräuninger* und *Koine*¹⁶⁾ im Bereich heterocyclischer Trimethylsilyl-Derivate angewandt und später von *Wittenburg*⁷⁾ mit partiellem Erfolg auf die

8) *M. G. Stout* und *R. K. Robins*, *J. Org. Chem.* **33**, 1219 (1968).

9) *M. W. Winkley* und *R. K. Robins*, *J. Org. Chem.* **33**, 2822 (1968).

10) *M. W. Winkley* und *R. K. Robins*, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 791.

11) *M. Stout* und *R. K. Robins*, *J. Heterocycl. Chem.* **9**, 545 (1972).

12) *C. G. Tindall*, *R. K. Robins*, *R. L. Tolman* und *W. Hutzenlaub*, *J. Org. Chem.* **37**, 3985, (1972).

13) *G. Zemplen*, *A. Geres* und *J. Hadacsy*, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **69**, 1827 (1936).

14) *W. Pfeiderer* und *D. Söll*, *J. Heterocycl. Chem.* **1**, 23 (1964).

15) *G. E. Hilbert* und *T. B. Johnson*, *J. Amer. Chem. Soc.* **52**, 4489 (1930); *J. Pliml* und *M. Prystas*, *Advan. Heterocycl. Chem.* **8**, 115 (1967).

16) *H. Bräuninger* und *A. Koine*, *Arch. Pharmaz.* **296**, 665, 668 (1963); **298**, 641, 644, 708, 712 (1965).

O-Trimethylsilyl-Stickstoffheterocyclen übertragen wurde, und zum ändern erschien die Verwendung vollacylierter Zucker unter saurer Katalyse als interessante Alternative zu den doch relativ instabilen Halogenosen.

Es zeigte sich, daß **10** beim Zusammenschmelzen mit 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (**20**) bei 140–160°C in Gegenwart von 0.3 Äquivalenten wasserfreiem Zinkchlorid das 4-Dimethylamino-7-oxo-7,8-dihydropteridin-*N*-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosid) (**21**) nach 6 h Reaktionsdauer in 27% Ausbeute liefert. Noch günstiger gestaltete sich die Schmelzkondensationsreaktion zwischen **11** und **20**, denn hier wurden nach 2 h Erhitzen auf 140°C unter der Katalyse von ZnCl₂ 52% 4-Dimethylamino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydropteridin-*N*-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosid) (**23**) gebildet. Die allgemeine Verwendbarkeit dieser Kondensationsbedingungen wird dadurch unterstrichen, daß auch das 4-Amino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**3**), der 4-Amino-2-benzylthio- (**4**) und der 4-Amino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydro-6-pteridincarbonsäure-äthylester (**5**) nach der jeweiligen Bis-silylierung zu **12**–**14** mit **20** unter *N*-8-Ribosidierung (**25**, **27**, **28**) reagieren. Um einen Vergleich zu der in Lösung ablaufenden Friedel-Crafts-katalysierten *N*-Glycosidierung nach Vorbrüggen und Niedballa¹⁷⁾ zu erhalten, haben wir zusätzlich den 2-Methylthio-7-(trimethylsiloxy)-4-(trimethylsilylamino)-6-pteridincarbonsäuremethylester (**15**) mit **20** in Gegenwart von Zinntetrachlorid in Acetonitril bei Raumtemp. umgesetzt und das *N*-8-Ribosid **29** mit 54% Ausbeute isoliert.

Aus der Schmelzkondensation resultierte **28** mit 60% Ausbeute. Bei der Schutzgruppenabspaltung mittels Methylat in Methanol¹³⁾ lieferten **28** und **29** ein identisches Produkt (**30**), da in **28** nicht nur Umesterung an den Zuckerbenzoylresten, sondern auch in der 6-Äthoxycarbonylgruppe erfolgt. Die Ausbeuten lagen in beiden Fällen nicht besonders hoch, wogegen die Entbenzoylierung von **25** zu **26** besonders glatt mit 86% verlief.

Im Bemühen, das Adenosin-analoge 4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin-*N*-8- β -D-ribofuranosid (**32**) zu synthetisieren, mußten wir feststellen, daß nach Überführung des 4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridins (**7**) in das 7-(Trimethylsiloxy)-4-(trimethylsilylamino)pteridin (**16**) die Schmelzkondensation mit **20** bei 160°C in Gegenwart von ZnCl₂ nur zu 16% zum gewünschten Nucleosid **31** führte. Nach Abspaltung der Benzoylschutzgruppen ist somit **32** bislang in einer insgesamt nur recht unbefriedigenden Ausbeute erhalten worden. Wir glauben, daß der ungünstige Reaktionsverlauf in erster Linie auf das Fehlen eines Elektronendonatorsubstituenten in 2-Stellung des Pteridinskelettes zurückzuführen ist, da das 2-Dimethylamino-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**8**) in Form seiner Silylverbindung **17** unter gleichen Bedingungen in der Schmelzkondensationsreaktion das bekannte 2-Dimethylamino-7-oxo-7,8-dihydropteridin-*N*-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosid) (**33**)²⁾ in nahezu quantitativer Ausbeute bildet. Es darf in diesem Zusammenhang allerdings nicht übersehen werden, daß die Dimethylaminogruppe nicht nur ein ausgezeichneter Elektronendonator-substituent ist, sondern auch durch die zweifache Methylsubstitution die Reaktion am exocyclischen sowie den *ortho*-ständigen Ring-*N*-Atomen aus sterischen Gründen

¹⁷⁾ H. Vorbrüggen und U. Niedballa, *Angew. Chem.* **82**, 449 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 461 (1970).

unterbindet und damit eine verstärkte Selektivität in die Amidfunktion im Pyrazin-
teil des Moleküls induziert wird. Geht man nämlich von 2-Amino-7-oxo-7,8-dihydro-
pteridin (9) aus und schmilzt das Bis-trimethylsilyl-Derivat 18 mit 20 und ZnCl_2 bei
150°C zusammen, so wird nach schichtchromatographischer Auftrennung neben 21 %
2-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin-*N*-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranosid) (34),
das in bekannter Weise zum freien Nucleosid 35 entbenzoyliert wurde, noch ein Dirib-
osid der vermutlichen Struktur 38 mit 4.5 % Ausbeute isoliert. Bei der Ribosidierung
von 18 mit 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-bromribofuranose (19) in Benzol unter dem kataly-
tischen Einfluß von HgBr_2/HgO bestand das Reaktionsprodukt aus einem Gemisch
des *N*-8- (34) und 7-*O*-Ribosids (37), die mit 12 bzw. 9 % Ausbeute erhalten wurden.

Aus diesen Befunden wird ersichtlich, daß Art und Stellung von Substituenten einen
genauso bestimmenden Faktor für die Produktbildung darstellen wie die gewählten
Reaktions- und Kondensationsbedingungen. Es lassen sich anhand der bisher erar-
beiteten Fakten auch noch keine allgemeingültigen Regeln aufstellen, die als Basis
für die optimale Bildung bestimmter Reaktionsprodukte gelten könnten.

Abschließend zu den Syntheseexperimenten kann noch erwähnt werden, daß es
prinzipiell auch möglich ist, die freien Pteridine ohne vorherige Silylierung mit Acyl-
zuckern unter saurer Katalyse in einer Schmelzkondensation zur Reaktion zu bringen.
2 reagierte in ersten orientierenden Versuchen mit 20 bei 170°C in Gegenwart von Bis-
(*p*-nitrophenyl)phosphat, das schon von anderen Seiten¹⁸⁻²⁰) als Katalysator für
Nucleosidsynthesen in der Schmelze eingesetzt wurde, mit 15 % Ausbeute zum Nucleo-
sid 23.

Zur Sicherstellung der Strukturen der verschiedenen Reaktionsprodukte und eindeu-
tigen Festlegung der Verknüpfungsstellen von Aglycon und Kohlenhydratrest haben
wir eingehende UV-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Es zeigte sich
auch in dieser Reihe, daß bei Kenntnis der *pK*-Werte, diespektrophotometrisch bestimmt
wurden²¹), aus einem Spektrenvergleich mit authentischen Modellsubstanzen auf der
Basis gleicher Molekülformen eine klare Entscheidung zwischen einer *N*-8- bzw.
7-*O*-glycosidischen Bindung getroffen werden kann (Abb. 1).

Besonders geeignet sind hierfür die entacylierten Nucleoside, da bei ihnen durch
das Fehlen der Benzoylschutzgruppen einmal der hydrophobe Charakter verloren
gegangen ist und zum anderen die Spektren im Bereich von 270 nm weniger verfälscht
sind.

Sollte für den Vergleich eine Modellsubstanz wie etwa das 4-Dimethylamino-7-
methoxy-2-methylthiopteridin fehlen, so kann hierfür auch das Monoanion der
entsprechenden 7-Oxo-7,8-dihydro-Verbindung herangezogen werden, da die spek-
troskopische Beeinflussung des Pteridinsystems durch eine 7-Methoxygruppe bzw.
einen negativen Sauerstoff im allgemeinen sehr ähnlich und auf jeden Fall gleichge-
richtet ist. 24 zeigt so große Ähnlichkeit sowohl im Kation als auch Neutralmolekül

¹⁸) T. Hashizume und H. Iwamura, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3095.

¹⁹) F. A. Lehmkühl, J. T. Witkowski und R. K. Robins, *J. Heterocycl. Chem.* **9**, 1195 (1972).

²⁰) J. T. Witkowski, R. K. Robins, R. W. Sidwell und L. N. Simon, *J. Med. Chem.* **15**, 1150 (1972).

²¹) A. Albert und E. P. Serjeant, *Ionization Constants of Acids and Bases*, S. 69, Methuen + Co., Ltd. London 1962.

Tab. I. Physikalische Daten von Pteridin-glycosiden

-pteridin	pK-Werte in H ₂ O 20°C	λ_{\max} (nm)	UV-Absorptionsspektren		Ig ϵ	pH-Wert	Molekül- art *)
4-Dimethylamino-8-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-	2.10 ± 0.14	236 247 [260] 305 303	338 [353]	4.21 4.22 4.14 [4.06]	4.06 3.91 [3.80] 4.06 3.78 4.01	0.0 5.0	+ 0
4-Dimethylamino-7-methoxy-	2.00 ± 0.2	222 250 238 262 227 [265] [295]	341 345 360 365	4.02 4.21 4.16 4.76	[3.68] 4.14 4.18 4.18 4.27 [4.22] [3.82]	0.0 6.0 Methanol	+ 0 0
4-Dimethylamino-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7,8-dihydro- (21)	1.90 ± 0.1	236 248 217 252 [272] 299	340 [358] 367	4.18 4.16 4.24 4.19 [4.00]	4.06 3.84 3.76 3.71 3.95	0.0 4.0	+ 0
4-Dimethylamino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydro- (2)	2.24 ± 0.12 7.78 ± 0.1	232 [255] 272 278 275 346	345 361	4.04 [4.05] 4.48 4.22	4.18 4.06 4.16 4.13 4.17 4.19 [4.15] 4.15 [3.88]	0.0 6.0 10.0 --1.0 4.0	- 0 - - 0
4-Dimethylamino-8-methyl-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydro-	0.78 ± 0.2	239 224 249 278 [320]	343 364	4.38 4.57 4.03 4.25	4.17 4.19 4.15 4.15	4.0	0
4-Dimethylamino-2-methylthio-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7,8-dihydro- (23)		224 277 281 313	371	4.77 4.29 4.31 3.88	4.13 4.13	Methanol	0

Tab. 1 (Fortsetzung)

-pteridin	pK-Werte in H ₂ O 20°C	λ _{max} (nm)			UV-Absorptionsspektren			lg ε	pH-Wert	Molekül- art *)
		228	280	356	4.54	4.12	3.97			
4-Dimethylamino-2-methylthio-7-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)- (36)	0.35 ± 0.2	235 [250] [270] 220 [255] 282 [318]	315 349	372	4.23 [4.21] [4.12] 4.44 [4.08] 4.21 [3.85]	4.14 4.12	4.01	-2.0 6.0	+	0
4-Dimethylamino-2-methylthio-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydro- (24)	1.43 ± 0.1 7.38 ± 0.04	230 [250] 218 265 236 256 [330] 225 272	305 335 345	352 357	4.24 [4.04] 4.46 4.17 4.56 4.27 4.69 4.25	4.11 4.14 4.18 4.16 4.13	4.09 4.13	0.0 5.0 10.0 Methanol	+	0
4-Amino-2-methylthio-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydro- (25)	1.08 ± 0.1	233 [258] 212 [240] 262	307 342 [355] 348	375	4.32 [4.11] 4.44 [3.97] 4.14	4.11 4.14 4.13	[4.03]	0.0 4.0	+	0
4-Amino-6-äthoxycarbonyl-2-benzylthio-7-oxo-7,8-dihydro- (4)		218 270	375	375	4.57 4.24	4.28	4.28	Methanol	0	
4-Amino-6-äthoxycarbonyl-2-benzylthio-7-oxo-8-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydro- (27)		223 273	384	384	4.80 4.25	4.24	4.24	Methanol	0	

Tab. 1 (Fortsetzung)

-pteridin	pK-Werte in H ₂ O 20°C	UV-Absorptionsspektren				pH-Wert	Molekül- art *)
		λ_{\max} (nm)	lg ϵ				
4-Amino-6-äthoxy- carbonyl-2-methyl- thio-7-oxo-7,8- dihydro- (5)	0.93 ± 0.02 6.94 ± 0.01	[226] 236 217 273 208 242 268	367 384 366	[4.28] 4.32 4.68 4.33 4.59 4.30	3.99 4.30 4.34 4.24	-1.0 4.0 9.0	+ 0 -
4-Amino-6-äthoxy- carbonyl-2-methyl- thio-7-oxo-8- (2,3,5-tri-O- benzoyl- β -D-ribo- furanosyl)-7,8- dihydro- (28)		223 272	385	4.72 4.22	4.21	Methanol	0
4-Amino-6-methoxy- carbonyl-2-methyl- thio-7-oxo-8- (2,3,5-tri-O- benzoyl- β -D-ribo- furanosyl)-7,8- dihydro- (29)		223 272	387	4.74 4.26	4.25	Methanol	0
4-Amino-6-methoxy- carbonyl-2-methyl- thio-7-oxo-8- (2,3,5-tri-O- benzoyl- β -D-ribo- furanosyl)-7,8- dihydro- (30)	0.57 ± 0.1	[227] 238 221 [243] 273	307 374 388	[4.24] 4.32 4.45 [3.86] 4.15	3.92 4.22 4.28	-1.0 4.0	+ 0
4-Amino-7-oxo-7,8- dihydro- (7)	2.27 ± 0.1 7.52 ± 0.1	[245] 218 249 235 [320] 330 [345]	290 320 [295] 333	[3.94] 4.32 4.00 4.37	4.07 3.96 [3.71] 3.95 [3.96] 3.98 [3.87]	0.0 5.0 10.0	+ 0 -
4-Amino-8-methyl- 7-oxo-7,8-dihydro- 4-Amino-7-oxo-8- (2,3,5-tri-O- benzoyl- β -D-ribo- furanosyl)-7,8- dihydro- (31)	2.15 ± 0.1	226 [250] 222 252 227 [255] [274] [282] 339	292 [317] 328 336	4.30 [4.02] 4.25 4.05 4.68 [4.14] [3.73]	4.01 3.89 3.96 3.86	0.0 5.0 Methanol	+ 0 0

Tab. 1 (Fortsetzung)

-pteridin	pK-Werte in H ₂ O 20°C	UV-Absorptionsspektren				lg ε	pH-Wert	Molekül- art *)	
		λ _{max} (nm)							
4-Amino-7-oxo-8-β-D- ribofuranosyl-7,8- dihydro- (32)	1.74 ± 0.01	223 [248] 218 249	283 293 [295]	322 [345]	4.26 [4.00] 4.38 4.00	3.89 3.95 [3.70]	3.81 [3.65]	0.0 7.0	+ 0
2-Amino-7-oxo-7,8- dihydro- (9)	1.50 ± 0.1 7.50 ± 0.1	222 258 233 341 225 269	290 341	322 341	4.46 4.11 3.88 4.54 4.54 3.74	3.69 4.22 4.22 4.02	4.01	-0.89 4.0 10.0	+ 0 -
2-Amino-8-methyl-7- oxo-7,8-dihydro-	2.05 ± 0.06	226 261 [233]	291 341	323 341	4.48 4.13 [3.86]	4.02 4.22	4.02	-0.89 7.0	+ 0
2-Amino-7-oxo-8- (2,3,5-tri-O-benzoyl- β-D-ribofuranosyl)- 7,8-dihydro- (34)		227	274 282 342	342	4.93	3.98 3.98 4.23	4.23	Methanol	0
2-Amino-7-oxo-8-β-D- ribofuranosyl-7,8- dihydro- (35)	1.88 ± 0.1	223 261 [270] 213 [238]	290 342	322 342	4.40 3.98 [3.96] 4.34 [4.04]	3.69 4.17	4.00	0.0 4.0	+ 0
2-Amino-7-(2,3,5-tri- O-benzoyl-β-D-ribo- furanosyloxy)- (37)		232	272	355	4.07	3.95	3.89	Methanol	0
7-Oxo-8-(2,3,5-tri- O-benzoyl-β-D-ribo- furanosyl)-2-(2,3,5- tri-O-benzoyl-β-D- ribofuranosylamino)- 7,8-dihydro- (38)		228	274 282 342	342	4.93	3.98 3.98 4.23	4.23	Methanol	0

*) + = Monokation; 0 = Neutralmolekül; - = Monoanion
[] Schulter

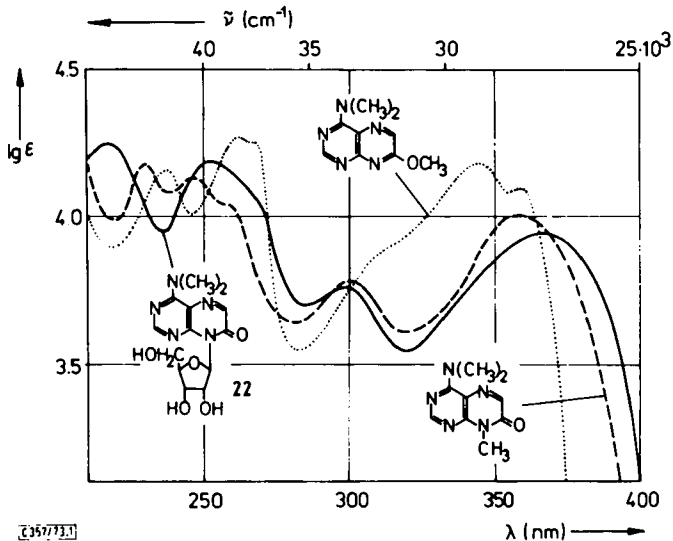


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren der Neutrale Moleküle von 4-Dimethylamino-8-methyl-7-oxo-7,8-dihydro- (pH 5.0) — — —, 4-Dimethylamino-7-methoxy- (pH 6.0) ····· und 4-Dimethylamino-7-oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (22) (pH 4.0) ———

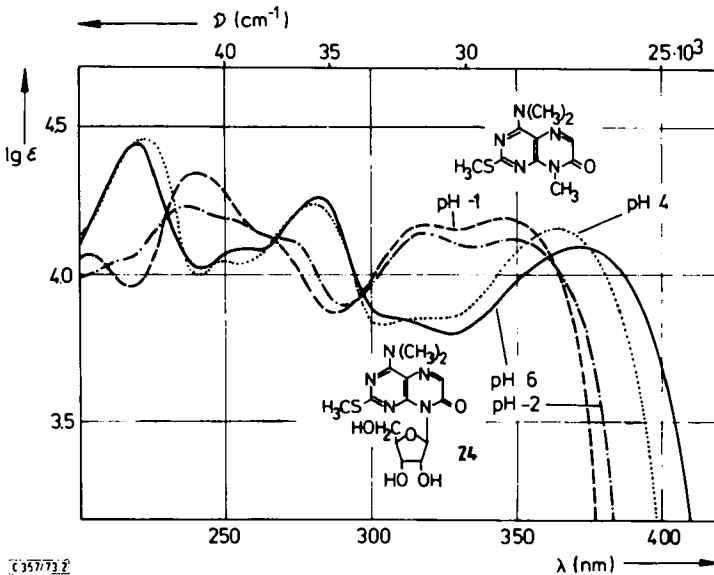


Abb. 2. UV-Absorptionsspektren der Monokationen und Neutrale Moleküle des 4-Dimethylamino-8-methyl-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydro- (pH -1.0) — — —; pH (4.0) ····· und 4-Dimethylamino-2-methylthio-7-oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridins (24) (pH -2.0) - - - -; (pH 6.0) ———

mit 4-Dimethylamino-8-methyl-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydropteridin (Abb. 2), wogegen das Methanolspektrum von 36 im Charakter dem Monoanion von 2 gleichkommt (Abb. 3).

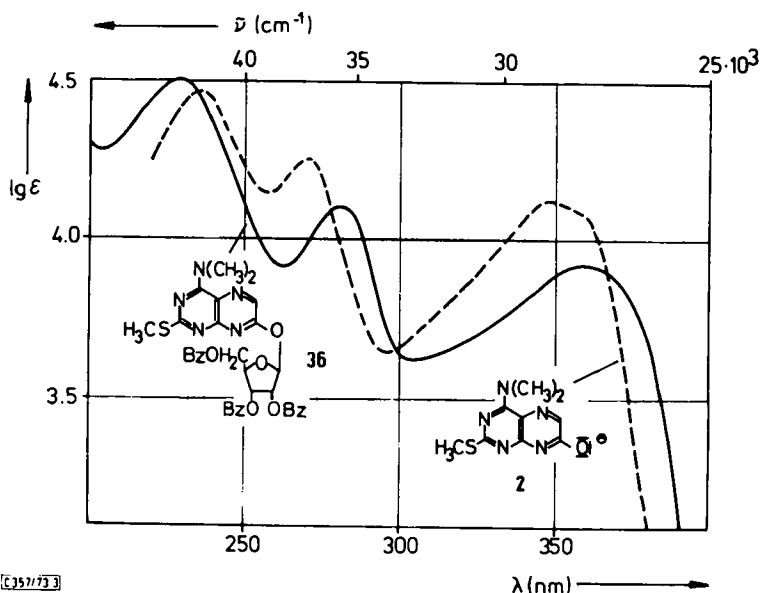


Abb. 3. UV-Absorptionsspektren des Neutalmoleküls von 4-Dimethylamino-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)pteridins (36) — in Methanol und des Monoanions des 4-Dimethylamino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydropteridins (2) (pH 10.0) - - -

Entsprechend läßt sich auch die Konstitution des Adenosin-Analogen 32 sicherstellen (Abb. 4).

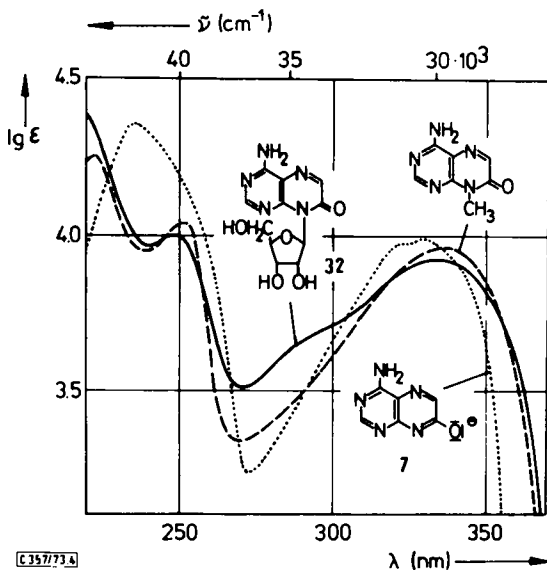


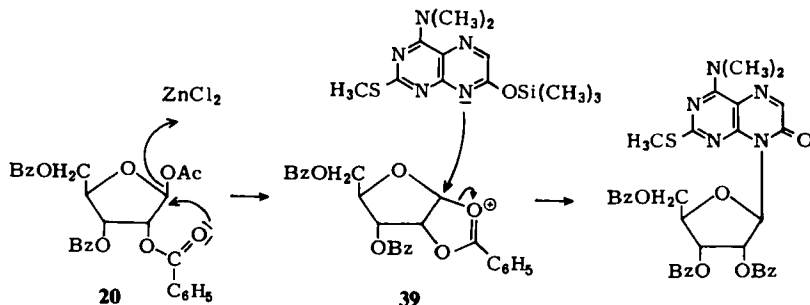
Abb. 4. UV-Absorptionsspektren der Neutalmoleküle von 4-Amino-8-methyl-7-oxo- (pH 5.0) - - - und 4-Amino-7-oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (32) (pH 7.0) — sowie des Monoanions von 4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin (7) (pH 10.0)

Als Kriterium für die Strukturzuordnung in der 2-substituierten 4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin-Reihe kann auch die Tatsache gewertet werden, daß bei einer N-8-Substitution das Maximum der langwelligen Absorptionsbande der zugrundeliegenden 7-Oxo-7,8-dihydro-Verbindung stets bathochrom verschoben wird, eine 7-O-Verknüpfung dagegen mit einer Hypsochromie verbunden ist.

Zur Ermittlung der Stereochemie der glycosidischen Bindungen zogen wir in Analogie zu früheren Untersuchungen²⁻⁵⁾ wiederum die NMR-Spektren der benzylierten N- und O-Nucleoside **21**, **23**, **25**, **27**, **28**, **29**, **31**, **34**, **36** und **37** in CDCl_3 (Tab. 2) heran. Sie zeigen alle für das von den Zuckerprotonen abgesetzte Anomerenproton ein Singulett-Signal, das durch die Fixierung des Ribofuranoseringes durch die raumerfüllenden Benzoylsubstituenten in einer N-Typ-Konformation²²⁾ und die durch die Karplus-Beziehung²³⁾ zu fordernde *trans*-Anordnung der Substituenten an C-1' und C-2', d. h. eine jeweils β -glycosidische Verknüpfung von Aglycon und Kohlenhydratrest, zustande kommt. Entbenzylierung gibt dem System seine bekannte Flexibilität zurück, und die Signale der anomeren Protonen treten jetzt in DMSO- D_6 in Form von Dubletts mit den üblichen Kopplungskonstanten von $J_{1',2'}$ 3.5–4.0 Hz auf.

Die Zuordnung der übrigen Protonen ist dadurch gekennzeichnet, daß in den benzylierten Nucleosiden stets die 2'- und 3'-H bzw. die 4'- und 5'-H der Ribose in breiten Singulett oder wenig aufgelösten Multipletts zusammenfallen. Bei den freien Nucleosiden zeichnen sich die chemischen Verschiebungen der einzelnen Zuckerprotonen durch eine weit bessere Trennung aus, die vor allem bei Verwendung von $\text{DMSO-}D_6/D_2O$ offenkundig wird (Tab. 2).

Die übereinstimmende Stereochemie der glycosidischen Bindungen im Sinne von β -Konfigurationen berechtigt auch zu Aussagen bezüglich des Reaktionsmechanismus in kondensierter Phase. Die beschriebenen Schmelzkondensationsreaktionen werden von der 2-Acyloxygruppe der Ribose stereochemisch in der Weise kontrolliert, daß sich aus **20** unter dem Einfluß der Lewis-Säure durch Nachbargruppenbeteiligung als Zwischenprodukt das schon bei den Schwermetallsalz-katalysierten Nucleosidsynthesen postulierte cyclische Acyloxonium-Kation **39** bildet, das dann stereospezifisch gemäß der Tipson-Bakerschen „*trans*-Regel“^{24, 25)} in einem nucleophilen β -Angriff durch das Aglycon weiterreagiert.



²²⁾ C. Altona und M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 8205 (1972); **95**, 2333 (1973).

²³⁾ L. D. Hall, Advan. Carbohyd. Chem. **19**, 51 (1964).

²⁴⁾ R. S. Tipson, J. Biol. Chem. **130**, 55 (1939); B. R. Baker, Ciba-Foundation Symposium, Chemistry and Biology of Purines, S. 120, J. und A. Churchill Ltd., London 1957.

²⁵⁾ H. G. Fletcher, Trans. New York Acad. Sci. Ser. II, **30**, 649 (1968).

Tab. 2. NMR-Daten von Pteridin-glycosiden (δ -Werte in ppm; TMS interner Standard; 60 MHz; in Klammern Protonenzahlen)

	1'-H (1)	$J_{1,2'}$ Hz	2'- + 3'-H (2)	4'- + 5'-H (3)	2-Subst.	4-Subst.	6-Subst. + Zuckerschut- gruppen	Lösungs- mittel
-7-oxo-8-(2,3,5-tri- <i>O</i> - benzoyl- β - <i>D</i> -ribo- furanosyl)-7,8-dihydro- pteridin								
4-Dimethylamino- (21)	7.20 s	<1	6.40 s	4.60 s	8.36 s (1)	3.50 s (6)	7.35-8.00 m (15 + 1)	CDCl ₃
4-Dimethylamino-2- methylthio- (23)	7.20 s	<1	6.35 s	4.84 s	2.52 s (3)	3.50 s (6)	7.43-8.00 m (15 + 1)	CDCl ₃
4-Amino-2-methyl- thio- (25)	7.18 s	<1	6.37 m	4.82 s	2.46 s (3)	6.10 s (2)	7.47-8.03 m (15 + 1)	CDCl ₃
4-Amino-6-äthoxy- carbonyl-2-benzyl- thio- (27)	7.15 s	<1	6.32 m	4.77 m	7.33 bis 8.00 m	6.32 m	4.46 q (2) 1.40 t (3)	CDCl ₃
4-Amino-6-äthoxy- carbonyl-2-methyl- thio- (28)	7.20 s	<1	6.36 s	4.84 s	2.44 s (3)	6.36 s	4.46 q (2) 1.42 t (3)	CDCl ₃
4-Amino-6-methoxy- carbonyl-2-methyl- thio- (29)	7.16 s	<1	6.34 s	4.80 s	2.44 s (3)	6.34 s	4.00 s (3) 7.44-8.00 m (15)	CDCl ₃
4-Amino- (31)	7.16 s	<1	6.40 s	4.80 s	8.38 s (1)	6.40 s	7.44-8.00 m (15 + 1)	CDCl ₃
2-Amino- (34)	7.00 s	<1	6.60 m	4.82 m	6.06 s (2)	8.76 s (1)	7.48-8.00 m (15 + 1)	CDCl ₃
-7-oxo-8- β - <i>D</i> -ribo- furanosyl-7,8- dihydropteridin								
4-Dimethylamino- (22)	6.77 d	3.5	4.69 q	4.29 tp	3.60-3.85 m	8.34 s (1)	3.41 s (6)	7.97 s (1)
4-Dimethylamino- 2-methylthio- (24)	6.74 d	3.5	4.70 q	4.33 tp	3.30-4.00 m	2.60 s (3)	3.45 s (6)	7.88 s (1)
4-Amino-2-methyl- thio- (26)	6.72 d	3.5	4.73 q	4.34 tp	3.50-3.90 m	2.52 s (3)	7.92 s (1)	DMSO-D ₆ / D ₂ O
4-Amino-6-methoxy- carbonyl-2-methyl- thio- (30)	6.73 d	3.5	4.70 q	4.33 tp	3.40-3.90 m	2.55 s (3)	3.90 s (3)	DMSO-D ₆ / D ₂ O
4-Amino- (32)	6.74 d	4.0	4.77 q	4.33 tp	3.45-3.95 m	8.32 s (1)	8.05 s (1)	DMSO-D ₆ / D ₂ O
2-Amino- (35)	6.80 d	4.0	4.88	4.46 tp	3.50-4.00 m	8.80 s (1)	7.94 s (1)	DMSO-D ₆ / D ₂ O

s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; tp = Pseudotriplett; q = Quadruplett; m = Multiplett

Aus vergleichenden Betrachtungen der in Methanol aufgenommenen CD-Spektren (Tab. 3) wird ebenfalls die konstitutionelle Übereinstimmung der hier beschriebenen Nucleoside sichtbar. Es fällt insbesondere die große Ähnlichkeit der Kurvenverläufe der benzoylierten bzw. freien 4-Amino-substituierten 7-Oxo-7,8-dihydropteridin-*N*-8-riboside unter sich auf (Abb. 5 und 6), was für eine nur unwesentliche Beein-

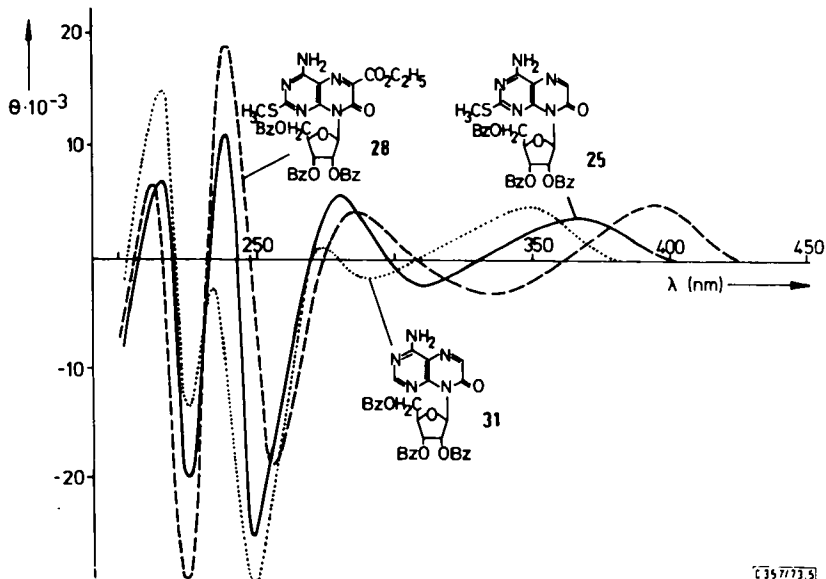


Abb. 5. CD-Spektren von 4-Amino-2-methylthio- (25) ———, 4-Amino-6-äthoxycarbonyl-2-methylthio- (28) - - - und 4-Amino-7-oxo-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (31) ····· in Methanol

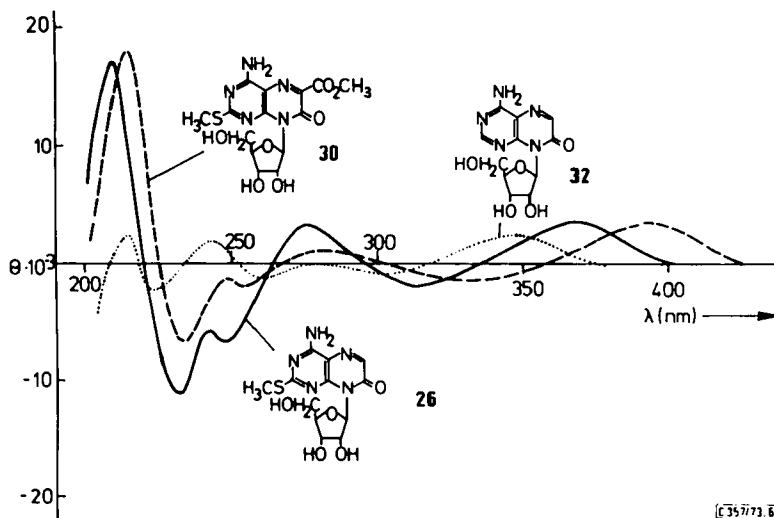


Abb. 6. CD-Spektren von 4-Amino-2-methylthio- (26) ———, 4-Amino-6-methoxycarbonyl-2-methylthio- (30) - - - und 4-Amino-7-oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (32) ····· in Methanol

Tab. 3. CD-Spektren von Pteridin-glycosiden in Methanol [] = Schulter

	λ (nm)		CD-Spektren		θ				
-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin									
4-Amino-2-methylthio- (26)	209	232 242 248 276 313 369	+17000	-11200	-5800	-6700	+3300	-2000	+3350
4-Dimethylamino-2-methylthio- (24)	215	236 [250] 284 322 373	+15400	-9200		[-6300]	+1900	-1600	+3200
4-Amino-6-methoxy-carbonyl-2-methylthio- (30)	214	233 248 254 280 325 392	+18000	-6700	-1300	-2000	+1050	-1600	+3500
4-Amino- (32)	215	223 243 259 275 303 347	+2200	-2400	+1600	-1200	±0	-1000	+2500
4-Dimethylamino- (22)	211	236 249 255 295 312 373	+12400	-10250	-5000	-6000	+1200	-1400	+3200
2-Amino- (35)	[210]	227 247 263 293 318 357	+4800	-14000	-1900	-5100	+1600	+900	+3200
2-Dimethylamino-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin	217	235 255 267 300 325 365	+7500	-24000	-1000	-3600	-500	-1500	+2350
4-Amino-2-methylthio- (25)	215	225 238 248 280 310 367	+7100	-19700	+11300	-26200	+5700	-2500	+3800
4-Dimethylamino-2-methylthio- (23)	215	225 235 252 290 325 370	+5900	-8300	+13800	-24400	+5900	-100	+3950
4-Amino-6-methoxy-carbonyl-2-methylthio- (29)	[210]	225 238 255 280 337 395	+17000	-24800	+19000	-17500	+5900	-4000	+3950
4-Amino-6-äthoxy-carbonyl-2-methylthio- (28)	212	225 238 255 285 335 395	+6700	-28500	+19000	-18500	+4000	-3200	+5000
4-Amino-6-äthoxy-carbonyl-2-benzylthio- (27)	210	225 238 256 288 335 395	+19700	-19000	+21250	-19000	+5900	-3600	+3950
4-Amino- (31)	215	225 234 250 273 290 350	+15000	-13500	-1500	-30700	+1000	-1900	+4750
4-Dimethylamino- (21)	215	225 235 250 290 307 372	+13000	+1500	+17700	-42000	-1700	-2800	+3950
2-Amino- (34)	215	225 240 270 [300] 352	-1750	-28500	+34000	-5000		[+1000]	+7500
2-Dimethylamino- (3)	215	228 242 270 [310] 355	+12600	-4300	+2900	-6700		[-500]	+7100

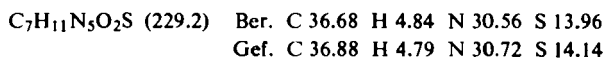
flussung des Systems durch Substituenten in Position 2 und 6 spricht. In Einklang mit früheren Beobachtungen steht auch die Feststellung, daß ersterer Gruppe von Verbindungen wiederum die charakteristische starke Strukturierung des Spektrums vor allem im kurzwelligen Bereich zu eigen ist.

Diese Arbeit wurde in großzügiger Weise von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt. Wir danken diesen Organisationen für ihre Hilfe und der chem. techn. Assistentin, Frau *M. Bischler*, für ihre wertvolle Mitarbeit bei den zahlreichen Bestimmungen der physikalischen Daten.

Experimenteller Teil

Die Aufnahmen der UV-Absorptionsspektren und CD-Spektren wurden mit dem Cary-Recording-Spectrometer, Modell 1115/15 bzw. 1115/60, der Firma Applied Physics Corp., und die Kernresonanzspektren mit einem 60 MHz-Gerät A 60-A der Varian Associates erhalten. Für die chromatographischen Untersuchungen wurden Dünnschichtfolien Polygram SIL G/UV₂₅₄ von Machery-Nagel im System Chloroform/Aceton (9:1) bzw. Papier 2043 b GI der Firma Schleicher & Schüll in den Systemen n-Butanol/5 N Essigsäure (2:1), n-Propanol/1proz. Ammoniak (2:1), 3proz. wäbr. Ammoniumchlorid und 4proz. wäbr. Natriumcitrat verwendet. Die präparative Schichtchromatographie (PSC) erfolgte auf Merck Silicagel PF₂₅₄ in 2 mm Schichtdicke und die Säulenchromatographie mit Merck Silicagel 0.05–0.2 mm Korngröße. Die Substanzen wurden im allgemeinen bei 60°C i. Hochvak. über Phosphor-pentoxid getrocknet. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

4-Amino-6-dimethylamino-2-methylthio-5-nitropyrimidin (0.46 g *4-Amino-6-dimethylamino-2-methylthiopyrimidin*²⁶⁾ werden unter Eiskühlung in 2 ml konz. Schwefelsäure gelöst und unter Rühren 0.27 g Kaliumnitrat in kleinen Portionen bei Temperaturen zwischen –5 und –10°C zugegeben. Man rührt 1 h bei dieser Temp., entfernt die Kühlung und läßt auf 15°C erwärmen. Dann wird auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniak vorsichtig bis pH 6 neutralisiert. Der Niederschlag wird gesammelt (0.43 g, Schmp. 191°C) und ergibt nach Umkristallisation aus 600 ml Wasser 0.24 g (42%) gelbe, feine Nadeln vom Schmp. 196–198°C.



*4-Dimethylamino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydropteridin (2)*²⁷⁾: 2.29 g *4-Amino-6-dimethylamino-2-methylthio-5-nitropyrimidin* werden in 250 ml Äthanol mit 0.36 g Platin-Aktivkohle-Katalysator in der Schüttelente hydriert. Nach 1 d ist die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen, und man filtriert vom Katalysator ab. Das Filtrat wird mit 2.5 ml Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal versetzt, 12 h bei Raumtemp. stehengelassen und dann zur Trockne eingeeengt. Man rotiert noch zweimal mit je 50 ml Äthanol ab, nimmt den Rückstand dann in 250 ml Äthanol auf und kocht 1 d rückfließend. Nach Abkühlen wird der Niederschlag (1.08 g) durch Umkristallisation aus 165 ml Methanol/Chloroform (1:1) mit Aktivkohle in 0.64 g (29%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 273–275°C übergeführt (Lit.²⁷⁾ 277–279°C).

*4-Amino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydropteridin (3)*²⁷⁾: 3.7 g *4,6-Diamino-2-methylthio-5-nitrosopyrimidin*²⁷⁾ werden in der Schüttelente mit 0.36 g Platin-Aktivkohle-Katalysator in 200 ml Äthanol hydriert. Nach 2 h ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab, versetzt das Filtrat mit 4.5 ml Glyoxylsäure-äthylester-äthyl-

²⁶⁾ B. R. Baker, J. P. Joseph und R. E. Schaub, *J. Org. Chem.* **19**, 631 (1954).

²⁷⁾ D. Söll und W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.* **96**, 2977 (1963).

halbacetal, läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen, engt zur Trockne ein, gibt 120 ml Methanol zu und kocht dann 1 h unter Rückfluß. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt (1.9 g), nach Umkristallisation aus 1.2 Liter Methanol mit Aktivkohle 1.43 g (34%) beige Kristalle vom Schmp. 305–307°C (Zers.) (Lit.²⁷) 308–310°C).

4-Amino-2-benzylthio-7-oxo-7,8-dihydro-6-pteridincarbonsäure-äthylester (4): 2.6 g 4,6-Diamino-2-benzylthio-5-nitrosopyrimidin²⁸) und 1.65 g Malonsäure-diäthylester werden nacheinander zu einer Lösung von 0.23 g Natrium in 100 ml absol. Äthanol gegeben und unter Rühren 3 h rückfließend erhitzt. Man läßt abkühlen, saugt den tiefgelben Niederschlag ab, wäscht mit 25 ml Äthanol, kocht dann in 60 ml Wasser auf, filtriert vom Ungelösten ab und tropft heiß in 12 ml 2 N HCl. Der abgeschiedene Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser gewaschen (1.14 g) und liefert nach Umkristallisation aus 300 ml Äthanol 0.973 g (27%) gelbe Kristalle vom Schmp. 243–246°C.

$C_{16}H_{15}N_5O_3S$ (357.3) Ber. C 53.78 H 4.23 N 19.60 S 8.96

Gef. C 53.82 H 4.32 N 19.45 S 9.02

4-Amino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydro-6-pteridincarbonsäure-äthylester (5): Man löst 1 g Natrium in 200 ml absol. Äthanol, gibt zunächst 25 ml Malonsäure-diäthylester zu und trägt dann bei 60°C in 10 min in kleineren Portionen 3.7 g 4,6-Diamino-2-methylthio-5-nitrosopyrimidin²⁷) ein. Es wird 1 h rückfließend unter Rühren gekocht, wobei sich ein tiefgelber Niederschlag bildet. Nach Abkühlen wird abgesaugt, der Niederschlag in 150 ml Wasser in der Hitze gelöst, mit Aktivkohle behandelt und dann in 30 ml 2 N HCl einfiltriert. Ein voluminöses gelbes Produkt kommt zur Abscheidung, das nach Trocknen bei 100°C (3.04 g) durch Umkristallisation aus 350 ml n-Propanol 2.64 g (47%) feine gelbe Kristalle vom Schmp. 267–269°C liefert.

$C_{10}H_{11}N_5O_3S$ (281.3) Ber. C 42.69 H 3.95 N 24.89 S 11.40

Gef. C 42.69 H 3.95 N 24.59 S 11.14

4-Amino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydro-6-pteridincarbonsäure-methylester (6): Wie vorstehend aus 25 ml Malonsäure-dimethylester und 3.35 g 4,6-Diamino-2-methylthio-5-nitrosopyrimidin²⁷) in 150 ml absol. Methanol. Aus dem Rohprodukt (4.23 g) erhält man durch Umkristallisation aus 2.1 Liter Methanol 3.26 g (68%) gelbe Kristalle vom Schmp. 260°C (Zers.).

$C_9H_9N_5O_3S$ (267.2) Ber. C 40.45 H 3.40 N 26.21 S 11.98

Gef. C 40.22 H 3.47 N 26.09 S 11.88

4-Dimethylamino-8-methyl-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydropteridin: 2.37 g 4-Dimethylamino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydropteridin (2) werden in 20 ml 1 N KOH gelöst, mit 1 ml Dimethylsulfat in 3 Portionen im Laufe 1 h versetzt und dann noch 30 min gerührt. Der abgeschiedene Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und bei 80°C getrocknet (1.37 g). Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 0.52 g (21%) farblose Kristalle vom Schmp. 160–162°C.

$C_{10}H_{13}N_5OS$ (251.2) Ber. C 47.80 H 5.22 N 27.88 S 12.74

Gef. C 47.64 H 5.15 N 27.76 S 12.96

4-Dimethylamino-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (21)

a) 0.19 g 4-Dimethylamino-7-oxo-7,8-dihydropteridin (1)²⁷) werden mit 10 ml Hexamethyldisilazan in Gegenwart von wenigen Kristallen Ammoniumsulfat 12 h unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Hexamethyldisilazan wird i. Vak. abgezogen, wobei 10 in Form einer amorphen farblosen Substanz hinterbleibt.

²⁸) V. M. Berezowkii und A. M. Yurkevich, Zhur. Obsheci Khim. 32, 1655 (1962) [C. A. 58, 4566 (1963)].

Parallel dazu wird eine Lösung von 0.5 g 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoylribofuranose (**20**)²⁹ in 35 ml absol. Methylenchlorid unter Aceton/Trockeneis-Kühlung mit HBr-Gas gesättigt. Man läßt die Mischung dann langsam im Laufe von ca. 1 h auf Raumtemp. erwärmt und engt unter Feuchtigkeitsausschluß i. Vak. ein. Das Abrotieren wird noch dreimal mit je 30 ml Methylenchlorid wiederholt. Dann wird in 25 ml CH₂Cl₂ gelöst, zum 4-Dimethylamino-7-(trimethylsiloxy)pteridin (**10**) gegeben, 1 Tropfen Triäthylamin zugesetzt und 3 h unter Rückfluß gekocht. Man fügt dann nochmals 90 mg Triäthylamin zu, kocht die jetzt neutrale Lösung noch weitere 12 h rückfließend, läßt abkühlen, filtriert vom Ungelösten ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Das Produkt wird nach Lösen in wenig Chloroform auf eine präparative Kieselgelplatte (20 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und je einmal mit Chloroform/Aceton (97:3) bzw. (95:5) entwickelt. Man erhält 5 Zonen, von denen Zone 3 (6.5–8 cm) das gesuchte Produkt **21** enthält. Nach Eluieren mit Aceton und Einengen werden 0.123 g (20%) chromatographisch reiner, farbloser, amorpher Feststoff vom Schmp. 168–170°C gewonnen.

C₃₄H₂₉N₅O₈ (635.6) Ber. C 64.24 H 4.60 N 11.02 Gef. C 64.22 H 4.62 N 10.93

b) 0.095 g **1** werden wie vorstehend in Hexamethyldisilazan zu **10** silyliert. Man gibt 0.25 g **20**²⁹ zu und schmilzt die Mischung unter Feuchtigkeitsausschluß 5 min bei 140°C zusammen. Jetzt werden 20 mg wasserfreies Zinkchlorid zugegeben, und 5 h wird bei 140°C bzw. abschließend 1 h bei 160°C magnetisch gerührt. Nach Abkühlen digeriert man die dunkle Schmelze mit 10 ml warmem Chloroform, filtriert und engt auf ca. 5 ml ein, die dann auf eine präparative Kieselgelplatte (20 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen werden. Es wird zweimal mit Chloroform und einmal mit Chloroform/Äthylacetat (95:5) entwickelt. Die im UV-Licht bei 366 und 254 nm absorbierende Hauptzone wird mit Aceton eluiert und ergibt nach Einrotieren i. Vak. und Trocknen 0.087 g (27%) farbloses, amorphes Produkt vom Schmp. 168–170°C. Die Substanz ist chromatographisch, UV- und NMR-spektroskopisch mit dem unter a) beschriebenen Material identisch.

4-Dimethylamino-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (**22**): 0.365 g **21** werden mit 50 ml 0.02 N Natriummethylat-Lösung 2 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird abrotiert, der Rückstand noch dreimal mit je 20 ml Wasser/Äthanol (1:1) behandelt und wieder eingengt. Man löst dann in 2 ml Wasser, behandelt mit wenig Aktivkohle und engt nach Filtrieren auf die Hälfte ein. Beim Stehenlassen scheiden sich 0.098 g (54%) fahlgelbliche Kristalle vom Schmp. 158–160°C ab.

C₁₃H₁₇N₅O₅ (323.3) Ber. C 48.29 H 5.30 N 21.66 Gef. C 47.99 H 5.29 N 21.53

4-Dimethylamino-2-methylthio-7-oxo-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (**23**)

a) 0.91 g 4-Dimethylamino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**2**) werden durch 12 h Kochen in 10 ml Hexamethyldisilazan silyliert und nach Abziehen des überschüss. Silylierungsmittels und anschließende Destillation i. Hochvak. wird **11** in Form eines farblosen Öls erhalten.

0.38 g **11** werden mit 0.7 g **20**²⁹ vermischt und unter magnetischem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß auf 140°C erhitzt. Man setzt dann 45 mg wasserfreies Zinkchlorid zu, erhitzt weitere 2 h auf 140°C, löst nach Abkühlen in 20 ml warmem Chloroform, filtriert und trägt nach Einengen auf wenige ml auf 2 präparative Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) auf. Man entwickelt zweimal mit Chloroform und einmal mit Chloroform/Äthylacetat (95:5). Von den zwei Zonen, die bei 366 und 254 nm absorbieren, wird die weiterlaufende, breitere

²⁹ E. F. Recondo und H. Rinderknecht, Helv. Chim. Acta 42, 1171 (1959).

Zone mit Aceton eluiert. Nach Einengen i. Vak. werden 0.45 g (52%) eines farblosen, amorphen Feststoffes vom Schmp. 80–100°C erhalten.

$C_{35}H_{31}N_5O_8S$ (681.7) Ber. C 61.67 H 4.58 N 10.27 S 4.70
Gef. C 61.66 H 4.65 N 10.10 S 4.64

b) 0.048 g **2** werden mit 0.2 g **20** 15 min unter kräftigem magnetischem Rühren bei 170°C zusammengeschmolzen, 3 mg Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat zugegeben und die Reaktion noch 1.25 h bei 160°C fortgesetzt. Nach Abkühlen löst man die Schmelze in 5 ml Chloroform, trägt auf 2 präparative Kieselgelplatten (20 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt zweimal mit Chloroform/Äthylacetat (95:5). Zone 2 (9.4–11 cm) wird mit Äthylacetat eluiert und liefert nach Einengen und Trocknen 0.02 g (ca. 15%) farbloses, amorphes Produkt vom Schmelzbereich 80–100°C.

4-Dimethylamino-2-methylthio-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (24): 0.495 g **23** werden in 100 ml 0.02 N Natriummethylat-Lösung 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man neutralisiert mit Essigsäure, engt i. Vak. ein und rotiert dann noch dreimal mit je 30 ml Wasser/Äthanol (1:1) ab. Der Rückstand wird in 35 ml Wasser in der Hitze gelöst, die Lösung mit wenig Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren auf ca. 15 ml eingengt. Beim Abkühlen scheiden sich 0.168 g (62%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 182°C ab.

$C_{14}H_{19}N_5O_5S$ (369.3) Ber. C 45.53 H 5.19 N 18.96 S 8.66
Gef. C 45.55 H 5.12 N 18.73 S 8.72

4-Amino-2-methylthio-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (25): 2.8 g *4-Amino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydropteridin (3)* werden in 15 ml Hexamethyldisilazan unter Zugabe einiger Kristalle Ammoniumsulfat durch 14 h Kochen unter Rückfluß bei Feuchtigkeitsschluß silyliert. Das überschüss. Hexamethyldisilazan wird abgezogen und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Man erhält so 4.16 g (88%) **12** vom Sdp. 145 bis 147°C/0.01 Torr in Form eines gelblichen Öls, das beim Erkalten kristallin erstarrt.

3.56 g **12** werden mit 5.6 g **20**²⁹⁾ unter Feuchtigkeitsschluß und magnetischem Rühren 5 min bei 140°C zusammengeschmolzen. Man gibt dann 0.32 g wasserfreies Zinkchlorid zu, setzt die Reaktion 75 min bei 140°C Ölbadtemp. fort, läßt abkühlen, behandelt mit 15 ml heißem Chloroform, filtriert und gibt das Filtrat direkt auf eine präparative Kieselgelsäule (60 × 5 cm). Es wird mit 3 Liter Chloroform/Aceton (95:5) entwickelt und die Auftrennung durch dünn-schichtchromatographisches Überprüfen des Eluats verfolgt. Die ersten 200 ml sind stark fluoreszierend und enthalten einen Vorlauf, welcher verworfen wird. Die nächsten 1.2 Liter enthalten praktisch sauberes Hauptprodukt. Man engt i. Vak. ein und erhält 4.9 g (75%) eines farblosen, fest amorphen Schaums vom Schmp. 100–110°C.

$C_{33}H_{27}N_5O_8S$ (653.6) Ber. C 60.64 H 4.16 N 10.72 S 4.90
Gef. C 60.80 H 4.21 N 10.59 S 4.91

4-Amino-2-methylthio-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (26): 1.85 g **25** werden mit 185 ml 0.02 N Natriummethylat-Lösung 1 d bei Raumtemp. gerührt. Man neutralisiert mit Eisessig bis pH 6, engt zur Trockne ein und rotiert dann noch dreimal mit je 50 ml Äthanol/Wasser (1:1) ab. Der feste Rückstand wird in 50 ml Wasser in der Hitze gelöst, die Lösung mit wenig Aktivkohle behandelt und filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich 0.84 g (86%) farblose, feine Nadeln vom Schmp. 203–205°C ab.

$C_{12}H_{15}N_5O_5S$ (341.3) Ber. C 42.23 H 4.43 N 20.52 S 9.38
Gef. C 42.34 H 4.38 N 20.69 S 9.58

4-Amino-2-benzylthio-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydro-6-pteridin-carbonsäure-äthylester (27): 2.46 g *4-Amino-2-benzylthio-7-oxo-7,8-dihydro-6-pteridincar-*

bonsäure-äthylester (4) werden durch 36 h Kochen in 20 ml Hexamethyldisilazan bei Gegenwart einiger Kristalle Ammoniumsulfat silyliert. Man zieht das überschüss. Silylierungsmittel ab und destilliert den Rückstand bei einer Badtemp. von 240°C i. Hochvak., wobei 3.34 g (96%) 13 in Form eines gelben Öls mit Sdp. 226°C/0.01 Torr übergehen.

2.85 g 13 werden mit 4.0 g 20²⁹⁾ unter magnetischer Rührung 5 min bei 140°C zusammenschmolzen (Trockenrohr). Es werden dann 0.13 g wasserfreies Zinkchlorid zugegeben und weitere 135 min auf 140°C erhitzt. Man läßt abkühlen, löst in 20 ml Chloroform und trägt auf eine Kieselgelsäule (100 × 3 cm) auf. Zunächst wird mit Chloroform/Äthylacetat (9:1) entwickelt, wobei alle Nebenprodukte eluiert werden. Das Hauptprodukt wird dann mit Chloroform/Aceton steigender Konzentration von 95:5 bis 4:1 von der Säule eluiert, wobei Dünnschichtchromatogramme zur Charakterisierung der Fraktionen verwendet wurden. Durch Einengen der Hauptfraktion erhält man zunächst 1.3 g eines amorphen, gelben Schaumes, welcher durch Umkristallisation aus 1 Liter Äthanol mit Aktivkohle 1.02 g (23%) gelbe Nadeln vom Schmp. 187–188°C liefert.

C₄₂H₃₅N₅O₁₀S (801.9) Ber. C 62.90 H 4.40 N 8.73 S 4.00
Gef. C 63.19 H 4.39 N 8.76 S 3.99

4-Amino-2-methylthio-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydro-6-pteridincarbonsäure-äthylester (28): 0.56 g 4-Amino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydro-6-pteridincarbonsäure-äthylester (5) werden durch 12 h Kochen mit 5 ml Hexamethyldisilazan und wenigen Kristallen Ammoniumsulfat silyliert. Man zieht das überschüss. HMDS ab und erhält durch Hochvakuumdestillation des Rückstandes 0.645 g (75%) 14 als gelbes Öl vom Sdp. 220 bis 230°C/0.05 Torr.

0.645 g 14 werden mit 0.85 g 20²⁹⁾ 5 min bei 140°C unter magnetischer Rührung und Feuchtigkeitsausschluß zusammenschmolzen. Man setzt 0.05 g wasserfreies Zinkchlorid zu und erhitzt weitere 50 min auf 130–140°C. Nach Abkühlen wird in 8 ml Chloroform gelöst, auf zwei präparative Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und je einmal mit Chloroform/Aceton (95:5) bzw. (9:1) entwickelt. Es werden drei Hauptzonen erhalten, von denen die mittlere (7–11 cm) nach Eluieren mit Aceton und Einengen 0.743 g gelbes, amorphes Produkt liefert. Aus 16 ml n-Propanol 0.642 g (60%) gelbe, watteartige Kristalle vom Schmp. 106°C.

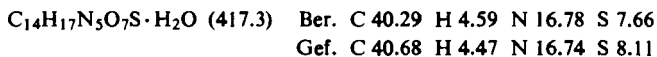
C₃₆H₃₁N₅O₁₀S (725.8) Ber. C 59.58 H 4.30 N 9.65 S 4.41
Gef. C 59.66 H 4.42 N 9.50 S 4.44

4-Amino-2-methylthio-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydro-6-pteridincarbonsäure-methylester (29): 0.53 g 4-Amino-2-methylthio-7-oxo-7,8-dihydro-6-pteridincarbonsäure-methylester (6) werden durch 20 h Kochen mit Hexamethyldisilazan und wenigen Kristallen Ammoniumsulfat zu 15 silyliert. Das überschüssige HMDS wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit 1 g 20²⁹⁾ versetzt und dann die Mischung in 60 ml trockenem Acetonitril gelöst. Man gibt 0.16 ml wasserfreies Zinntetrachlorid zu und rührt 3 h bei Raumtemp. Anschließend wird mit methanolischem Ammoniak neutralisiert und zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 20 ml Chloroform behandelt, vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat nach Einengen auf ca. 10 ml auf drei präparative Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Es wird einmal mit Chloroform/Aceton (92.5:7.5) entwickelt, die Hauptzone mit Aceton eluiert und nach Einengen der gelbe amorphe Rückstand (1.5 g) aus 25 ml Methanol umkristallisiert, wobei 0.762 g (54%) gelbe Nadeln vom Schmp. 102–110°C erhalten werden.

C₃₅H₂₉N₅O₁₀S (711.8) Ber. C 59.07 H 4.10 N 9.84 S 4.51
Gef. C 58.79 H 4.26 N 9.65 S 4.70

4-Amino-2-methylthio-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydro-6-pteridincarbonsäure-methylester (30)

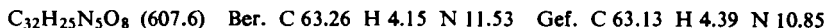
a) 0.725 g **28** werden zu einer Lösung von 0.056 g Natrium in 100 ml absol. Methanol gegeben und 2.5 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit Eisessig auf pH 6 neutralisiert, zur Trockne eingengt und dann noch dreimal mit je 30 ml Methanol/Wasser (2:1) abrotiert. Der Rückstand wird aus 5 ml Wasser umkristallisiert, wobei sich zunächst 0.034 g (8.5%) gelbe Kristalle vom Schmp. 144–146°C abscheiden. Das Filtrat wird auf drei präparative Kieselgelplatten (20 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen, mit Chloroform/Methanol (9:1) entwickelt und die Hauptzone durch Chloroform/Methanol (1:1) eluiert. Nach Einengen und Umkristallisation des Rückstandes aus 2 ml Wasser werden nochmals 0.05 g (ca. 12%) gelbe Kristalle vom Schmp. 144–146°C gewonnen.



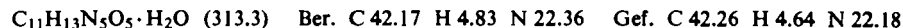
b) 1.09 g **29** werden zu einer Lösung von 0.16 g Natrium in 100 ml absol. Methanol gegeben und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man neutralisiert mit Eisessig bis pH 6, engt zur Trockne ein und rotiert dann noch dreimal mit je 30 ml Methanol/Wasser (2:1) ab. Der Rückstand wird aus 32 ml Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert und liefert 0.17 g (27%) gelbe Kristalle vom Schmp. 144–146°C.

4-Amino-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (31): 1.06 g *4-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin (7)*²⁷⁾ werden durch 18 h Kochen mit 10 ml Hexamethyldisilazan und einigen Kristallen Ammoniumsulfat silyliert. Das überschüssige HMDS wird abgezogen. Der Rückstand liefert bei Destillation i. Hochvak. 1.94 g (96%) **16** als gelbes Öl vom Sdp. 114°C/0.01 Torr.

1.94 g **16** werden mit 3.5 g **20**²⁹⁾ unter Feuchtigkeitsausschluß und magnetischem Rühren 5 min bei 160°C zusammengeschmolzen. Man gibt dann 0.22 g wasserfreies Zinkchlorid zu und erhitzt weitere 3 h auf 160°C. Nach Abkühlen wird in 20 ml Chloroform gelöst, filtriert und auf 6 Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Es wird nacheinander je einmal mit Chloroform/Aceton (9:1), (86:14) und (84:16) entwickelt, wobei es zur Auftrennung in vier Zonen kommt. Aus Zone 1 (5–11 cm) erhält man nach Eluieren mit Aceton und Einengen 0.86 g hellbraunes, amorphes Produkt, das nochmals über drei präparative Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) durch zweifache Entwicklung mit Chloroform/Aceton (9:1) gereinigt wird. Durch Eluieren und Einengen gewinnt man 0.62 g (16%) hellbraunen, amorphen Feststoff vom Schmelzbereich 95–110°C.



4-Amino-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (32): 0.32 g **31** werden in 60 ml 0.02 N Natriummethylat-Lösung 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man neutralisiert mit Eisessig, engt zur Trockne ein und rotiert dann noch dreimal mit je 20 ml Äthanol/Wasser (1:1) ab. Der feste Rückstand wird in 15 ml heißem Wasser gelöst, die Lösung mit wenig Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren auf die Hälfte eingengt. Beim Abkühlen scheiden sich 0.093 g (64%) farblose Kristalle vom Schmp. 120–125°C ab.



*2-Dimethylamino-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (33)*²⁾: 0.95 g *2-Dimethylamino-7-oxo-7,8-dihydropteridin (8)*³⁰⁾ werden durch 12 h Kochen mit 12 ml Hexamethyldisilazan und einigen Kristallen Ammoniumsulfat zu *2-Dimethylamino-7-(trimethylsilyloxy)pteridin (17)* silyliert. Das überschüss. HMDS wird abgezogen und der Rück-

³⁰⁾ W. Pfeiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **99**, 536 (1966).

stand i. Hochvak. bei 0.01 Torr und Badtemp. 180°C destilliert, wobei 1.15 g (88%) **17** als farbloses Öl übergehen. 0.34 g **17** werden mit 0.64 g **20**²⁹⁾ unter Feuchtigkeitsausschluß und magnetischem Rühren zunächst 5 min bei 140°C zusammengeschmolzen. Nach Zugabe von 22 mg wasserfreiem Zinkchlorid wird weitere 2 h auf 140°C erhitzt und nach Abkühlen die Schmelze in 5 ml Chloroform gelöst. Man trägt auf zwei präparative Kieselgelplatten (20 × 20 × 0.2 cm) auf, entwickelt mit Chloroform/Aceton (9:1) zweimal und eluiert die Hauptzone mit Aceton. Nach Einengen werden 0.78 g (96%) farbloses Produkt vom Schmp. 172–174°C erhalten. (Lit.²⁾ 174–177°C). Die Substanz ist chromatographisch und UV-spektrophotometrisch mit authent. Material identisch.

2-Amino-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (34): 1.63 g *2-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin (9)*³¹⁾ werden durch 17 h Kochen unter Feuchtigkeitsausschluß mit 10 ml Hexamethyldisilazan und einigen Kristallen Ammoniumsulfat zu *7-(Trimethylsilyloxy)-2-(trimethylsilylamino)pteridin (18)* silyliert. Nach Abziehen des überschüss. HMDS wird der Rückstand i. Hochvak. destilliert und liefert 2.5 g (82%) gelbes, langsam erstarrendes Öl vom Sdp. 120°C/0.05 Torr.

2.5 g **18** werden dann mit 4.5 g **20**²⁹⁾ unter magnetischem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zunächst 5 min bei 140°C zusammengeschmolzen. Dann werden 0.26 g wasserfreies Zinkchlorid zugesetzt, und es wird noch 1.5 h auf 150°C und anschließend weitere 30 min auf 160°C erhitzt. Nach Abkühlen löst man die Schmelze in 25 ml Chloroform, filtriert und trägt die dunkle Lösung auf 6 präparative Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) auf. Es wird zweimal mit Chloroform/Aceton (9:1) entwickelt und dann von den vier Zonen zunächst Zone 1 (3–6 cm) mit Aceton eluiert. Nach Einengen erhält man 1.7 g amorphes Produkt, das noch dreimal über je drei Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) in gleicher Weise gereinigt werden muß. 0.965 g hellbräunliches, amorphes Festprodukt, Schmelzbereich 95–103°C.

Zone 2 (6.3–9.4 cm) liefert nach Einengen weitere 1.4 g amorphes Produkt, das zur Reinigung ebenfalls noch einer viermaligen Auftrennung über je eine Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) durch zweimalige Entwicklung in Chloroform/Aceton (9:1) unterzogen werden muß. Aus Zone 1 gewinnt man weitere 0.263 g **34** vom Schmp. 95–100°C, so daß die Gesamtausb. 21% beträgt.

C₃₂H₂₅N₅O₈ (607.6) Ber. C 63.26 H 4.15 N 11.53 Gef. C 63.11 H 4.14 N 11.22

7-Oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-2-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosylamino)-7,8-dihydropteridin (38): Aus Zone 2 des vierfach aufgetrennten Produktes 2 vorstehender Aufarbeitung werden nach Eluieren mit Aceton und Einengen 0.076 g **38** als amorpher Feststoff erhalten. Unterwirft man Zone 3 der ersten Trennung nach Eluieren und Einengen einer weiteren Reinigung über eine Kieselgelplatte in den Systemen Chloroform/Aceton (95:5) und (9:1), so lassen sich aus der am weitesten laufenden Zone (10–11.6 cm) nochmals 19 mg **38** in amorpher, fester Form vom Schmelzbereich 85–105°C erhalten, was zu einer Gesamtausb. von 4.5% führt.

C₅₈H₄₅N₅O₁₅ (1052.0) Ber. C 66.22 H 4.31 N 6.65 Gef. C 66.22 H 4.43 N 6.43

2-Amino-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (35): 0.59 g **34** werden in 150 ml 0.016 N Natriummethylat-Lösung 2.5 h bei Raumtemp. gerührt. Man neutralisiert mit Eisessig bis pH 6, engt zur Trockne ein und rotiert dann noch dreimal mit je 30 ml Methanol/Wasser (1:1) ab. Der Rückstand wird in 15 ml heißem Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren auf die Hälfte eingeengt. Beim Abkühlen scheiden sich 0.22 g (75%) farblose Kristalle vom Schmp. 253°C (Zers.) ab.

C₁₁H₁₃N₅O₅ (295.3) Ber. C 44.74 H 4.44 N 23.72 Gef. C 44.72 H 4.44 N 23.60

³¹⁾ W. Pfeiderer und M. Rukwied, Chem. Ber. **94**, 1 (1961).

4-Dimethylamino-2-methylthio-7-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)pteridin (36): 0.24 g 2 werden, wie bei 23 beschrieben, silyliert. Das durch Hochvakuumdestillation erhaltene 4-Dimethylamino-2-methylthio-7-(trimethylsiloxy)pteridin (11) wird zu einer Lösung von 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-brom-D-ribofuranose (19)³² (hergestellt aus 0.5 g 20²⁹) in 25 ml absol. Benzol gegeben, dann werden je 0.25 g HgO und HgBr₂ zugesetzt. Man kocht 3 h unter Rückfluß, läßt abkühlen, saugt vom Ungelösten ab und engt zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 80 ml Chloroform aufgenommen und die Lösung dreimal mit je 20 ml 20proz. Kaliumjodid-Lösung behandelt. Anschließend wird die Chloroformphase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. auf ein kleines Volumen eingengt. Man trägt auf zwei Kieselgelplatten (20 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt zweimal mit Chloroform und dann noch einmal mit Chloroform/Äthylacetat (9:1). Es tritt Trennung in 5 Zonen ein, von denen Zone 4 (9.6–12 cm) nach Eluieren mit Aceton und Einengen 0.194 g (21%) farbloses, amorphes Festprodukt vom Schmelzbereich 80–100°C liefert.

C₃₅H₃₁N₅O₈S (681.7) Ber. C 61.67 H 4.58 N 10.27 S 4.70

Gef. C 61.05 H 4.75 N 9.58 S 4.71

2-Amino-7-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)pteridin (37): 0.65 g 2-Amino-7-oxo-7,8-dihydropteridin (9) werden, wie bei 34 beschrieben, zu 18 silyliert. 1 g des farblosen Öls wird mit einer Lösung von 19³² (hergestellt aus 2 g 20²⁹) in 20 ml absol. Benzol nach Zugabe von je 1 g HgO und HgBr₂ 3 h unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, saugt vom Ungelösten ab, wäscht mit Chloroform nach und engt i. Vak. zur Trockne ein. Die Lösung des Rückstands in 50 ml Chloroform wird dreimal mit je 30 ml 20proz. KJ-Lösung ausgeschüttelt und nach Waschen mit Wasser die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Man engt auf ein kleines Volumen ein und trägt auf 4 präparative Kieselgelplatten (20 × 20 × 0.2 cm) auf. Für die Auftrennung wird zweimal mit Chloroform/Aceton (95:5) und einmal im selben System (9:1) entwickelt und dann Zone 1 (1.5–3.2 cm) mit Aceton eluiert. Nach Einengen und Trocknen verbleiben 0.192 g (9.5%) farbloses, amorphes Festprodukt vom Schmp. 80–85°C.

C₃₂H₂₅N₅O₈ (607.6) Ber. C 63.26 H 4.15 N 11.53 Gef. C 63.48 H 4.35 N 11.38

Aus Zone 2 (3.3–5.2 cm) lassen sich durch Eluieren und Einengen 0.24 g (12%) 34 gewinnen.

³² W. W. Zorbach und R. S. Tipson, Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, Vol. 1, S. 532, J. Wiley and Sons, New York 1968.