

Nucleoside, XXVII<sup>1)</sup>**Synthese und Eigenschaften von Benzimidazol-nucleosiden**Ian W. Southon<sup>\*)</sup> und Wolfgang Pfeleiderer<sup>\*</sup>Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,  
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 3. Juni 1977

Benzimidazol-*N*<sup>1</sup>- $\alpha$ - (7) und - $\beta$ -D-ribofuranosid (4) werden erneut synthetisiert und durch NMR-, UV- und CD-Spektren charakterisiert. Die beschriebenen Schmelzpunktsdiskrepanzen von 4 werden durch unterschiedlichen Kristallwassergehalt erklärt. Das 1- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol (11) wird zu 4 entschwefelt bzw. durch Alkylierung in verschiedene 2-(Alkylthio)-Derivate 12–15 übergeführt.

Nucleosides, XXVII<sup>1)</sup>**Synthesis and Properties of Benzimidazole Nucleosides**

Benzimidazole-*N*<sup>1</sup>- $\alpha$ - (7) and - $\beta$ -D-ribofuranoside (4) have been synthesized again, characterized by NMR, UV, and CD spectra. The reported discrepancies of the melting points of 4 are explained by different amounts of water of crystallization. 1- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole (11) has been desulfurized to 4 as well as alkylated to various 2-(alkylthio) derivatives 12–15.

Den ersten Versuch zur Synthese von 1-(2,3,5-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)benzimidazol (5) haben Davoll und Brown<sup>2)</sup> 1951 durch Umsetzung des Quecksilbermonochloridsalzes des Grundkörpers mit 2,3,5-Tri-*O*-acetyl-1-chlor-1-desoxyribofuranose unternommen. Shimizu und Mitarbb.<sup>3)</sup> gelang erstmals eine Transribosidierung von *N*<sup>4</sup>-Acetyl-1-(2,3,5-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)cytosin zum Benzimidazol. Durch Abspaltung der Acylreste mit methanolischem Ammoniak bzw. Methylatlösung erhielten die erwähnten Autoren das freie Benzimidazol-nucleosid 4 mit Schmelzpunkt 111–112°C<sup>2)</sup> bzw. 110°C<sup>3)</sup>.

Revankar und Townsend<sup>4)</sup> stellten fest, daß durch Umsetzung von 2-Chlor-1-(trimethylsilyl)-benzimidazol mit 2,3,5-Tri-*O*-acetyl-1-brom-1-desoxyribofuranose nach der „Schmelzkondensations-Methode“ und nachfolgender hydrierender Enthaloxygenierung das 1-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)-benzimidazol (4) in guter Ausbeute dargestellt werden kann, allerdings mit gegenüber<sup>2,3)</sup> auffallend hohem Schmelzpunkt von 168°C.

Auch andere Benzimidazol-nucleoside weisen Schmelzpunkt-Diskrepanzen auf. 1-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)benzimidazol wurde bereits mehrfach synthetisiert, und Petrow und Mitarbb.<sup>5)</sup> sowie japanische Autoren<sup>6)</sup> erhielten ein Nucleosid vom Schmp. 211–213°C, während Davoll und

<sup>\*)</sup> Royal-Society-Stipendiat (England), 1972–1973.

<sup>1)</sup> XXVI. Mitteil.: K. Ienaga und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 110, 3456 (1977).

<sup>2)</sup> J. Davoll und G. B. Brown, J. Am. Chem. Soc. 73, 5781 (1951).

<sup>3)</sup> M. Miyaki, A. Saito und B. Shimizu, Chem. Pharm. Bull. 18, 2459 (1970).

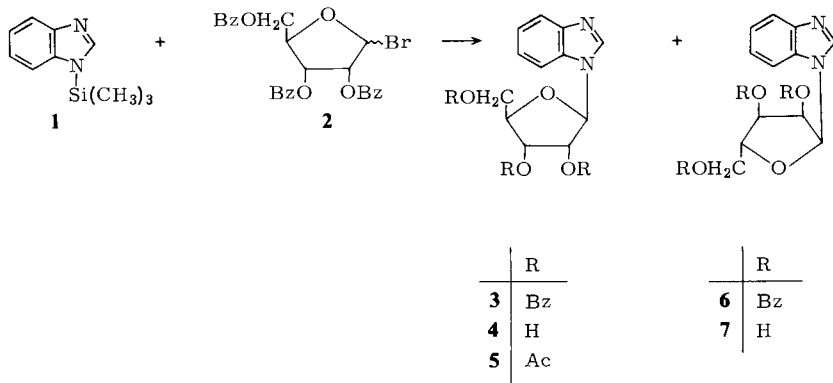
<sup>4)</sup> G. R. Revankar und L. B. Townsend, J. Heterocycl. Chem. 5, 477 (1968).

<sup>5)</sup> British Drug Houses Ltd. (Erf. P. Mamalis, V. Petrow und B. Sturgeon), Brit. Pat. 690, 119 (15. April 1953) [Chem. Abstr. 48, 6470 (1954)].

<sup>6)</sup> N. Yamaoka, K. Aso und K. Matsuda, J. Org. Chem. 30, 149 (1965).

*Brown*<sup>2)</sup> für das von ihnen dargestellte Produkt den Schmp. 141 – 142°C gefunden haben. Analoge Unterschiede weist auch das 1-β-D-Glucopyranosyl-5,6-dimethylbenzimidazol auf, dessen Schmp. mit 167 – 168°C<sup>2)</sup> bzw. 248 – 250°C<sup>7)</sup> angegeben wird.

Zur Klärung dieser Verhältnisse haben wir nach der Silyl-Methode speziell das in Frage stehende Ribosid **4** neu synthetisiert und durch die Bestimmung verschiedener physikalischer Daten näher charakterisiert.



Im ersten Schritt der Synthese wurde das Benzimidazol durch Hexamethyldisilazan silyliert. Die Umsetzung verlief ungewöhnlich glatt, so daß sich schon nach 5 min Kochen unter Rückfluß am Auflösen der Substanz das Ende der Reaktion anzeigte. Das 1-(Trimethylsilyl)benzimidazol (**1**) ließ sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren. In ersten Ribosidierungsversuchen wurde **1** mit 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-brom-1-desoxyribofuranose (**2**) bei Temp. um 130°C in Gegenwart einer katalytischen Menge Kaliumiodid zusammengeschmolzen, wobei ein Gemisch resultierte, dessen partielle Auftrennung durch Trockensäulenchromatographie an Kieselgel gelang. Neben nicht umgesetzten Zuckerkomponenten und Ausgangsbasis traten zwei chemisch sehr ähnliche Substanzen auf, welche als die beiden Anomeren **3** und **6** erkannt, chromatographisch jedoch nicht in die reinen Komponenten zerlegt werden konnten. Wie spätere Untersuchungen zur Konfigurationsbestimmung ergaben, erwies sich das β-Ribosid **3** dann als die chromatographisch etwas weiter laufende Komponente.

Die Entbenzoylierung durch Methylat-Behandlung<sup>8)</sup> am Anomerengemisch **3** + **6** führte zu den ungeschützten Ribosiden **4** + **7**. Umkristallisation aus Wasser lieferte nur das α-Anomere **7** (16%) als chromatographisch reines Produkt vom Schmp. 167 bis 168°C<sup>9)</sup>, was zunächst verwirrte, da für *Townsend's* β-Nucleosid zufällig derselbe Wert berichtet wird.

Die wenig befriedigenden Resultate der kombinierten „Silyl-Schmelzkondensations-Ribosidierung“ von **1** und **2** ließen es sinnvoll erscheinen, weitere Varianten zur Realisierung der Nucleosid-Synthesen mit diesem System zu erproben. Es bot sich hier die

<sup>7)</sup> *A. W. Johnson, G. W. Miller, J. A. Mills und A. R. Todd*, J. Chem. Soc. **1953**, 3061.

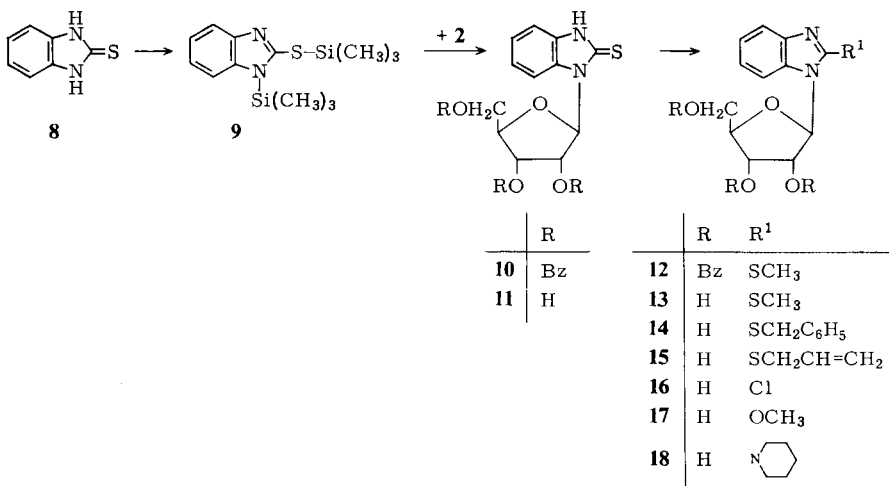
<sup>8)</sup> *G. Zemplén, A. Gerecs und I. Hadacsy*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 1827 (1936).

<sup>9)</sup> Privatmitteil. *L. B. Townsend*: Schmp. des α-Anomeren ca. 170°C.

Kondensation der Silylverbindung mit dem Halogensucker **2** ohne Katalysator<sup>10-14</sup> an, wie sie erstmals von *Robins* und Mitarbeitern angewandt wurde.

In siedendem Acetonitril bei Gegenwart von Molekularsieb ohne Katalysator zeigt die chromatographische Verfolgung der Reaktion die Entstehung von überwiegend einem Hauptprodukt an. Nach 21 h Kochen konnte das gesuchte 1-(2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)benzimidazol (**3**) nach chromatographischer Isolierung mit 52% Ausbeute gewonnen werden. Seine Überführung in das freie Benzimidazol-N<sup>1</sup>- $\beta$ -D-ribofuranosid **4** gelang nach *Zemplén*<sup>8)</sup> mit Natriummethylat in absol. Methanol sehr glatt in hoher Ausbeute und lieferte erneut ein Produkt vom Schmp. 108–109°C.

Zur weiteren Sicherung der Befunde bezogen wir ferner das 2-Thioxodihydrobenzimidazol (**8**) in unsere Untersuchungen ein. Ausgangspunkt war die Umsetzung von **8** mit Hexamethyldisilazan zur Bis-silylverbindung **9** und deren Reaktion mit **2** in siedendem Acetonitril bei Gegenwart von Molekularsieb. Unter diesen Reaktionsbedingungen lieferte **9** 2-Thioxo-1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol (**10**) nach 20 h Reaktionsdauer mit 36% Ausbeute. Bei der Schutzgruppenabspaltung durch Methylat in Methanol<sup>8)</sup> entstand das Ribosid **11** in Form seines Monohydrats, das sich mittels Raney-Nickel im wäßrigen Medium mit 72% Ausbeute zum 1-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)benzimidazol (**4**) entschwefeln ließ. Die so erhaltene Substanz zeigte den Schmelzpunkt 104–107°C und war chromatographisch mit dem authentischen  $\beta$ -Anomeren identisch.



Die Konstitution und Konfigurationszuordnung der glycosidischen Bindung von **4** und **7** wurde an Hand der NMR-Spektren bewiesen (Tab. 1). Das Signal des 1'-H erscheint in beiden Anomeren bei tieferem Feld als die Signale der restlichen Zuckerprotonen, und zwar stets als Dublett. Die Kopplungskonstante beträgt für das  $\beta$ -Ribosid

<sup>10)</sup> M. G. Stout und R. K. Robins, J. Org. Chem. **33**, 1219 (1968).

<sup>11)</sup> M. W. Winkley und R. K. Robins, J. Org. Chem. **33**, 2822 (1968).

<sup>12)</sup> M. W. Winkley und R. K. Robins, J. Chem. Soc. C **1969**, 791.

<sup>13)</sup> M. Stout und R. K. Robins, J. Heterocycl. Chem. **9**, 545 (1972).

<sup>14)</sup> C. G. Tindall, R. K. Robins, R. L. Tolman und W. Hutzenlaub, J. Org. Chem. **37**, 3985 (1972).

$J_{1',2'} \approx 6$  Hz, während für das  $\alpha$ -Ribosid ein Wert von  $J_{1',2'} \approx 4$  Hz gefunden wurde. Die Konfigurationszuordnung gelingt mit Hilfe der chemischen Verschiebung von 1'-H, da das 1'-H-Signal des 1',2'-*cis*-Anomeren ( $\delta = 6.27$ ) erwartungsgemäß bei tieferem Feld als das des 1',2'-*trans*-Anomeren ( $\delta = 5.90$ ) erscheint<sup>15-17</sup>). Dies bestätigt, daß die chromatographisch weiter laufende Verbindung zur  $\beta$ -Reihe gehört. Als Kriterium für die Strukturzuordnung in der Benzimidazol-Reihe kann auch die Tatsache gewertet werden, daß bei der Entschwefelung von **11**, wie chromatographisch nachgewiesen wurde, nur das  $\beta$ -Anomere **4** entsteht.

Die von *Revankar* und *Townsend*<sup>4)</sup> beobachtete Schmelzpunktabweichung kann somit nicht strukturbedingt sein, sondern muß ihre Ursache im Wassergehalt von **4** haben. Während unsere Produkte jeweils mit  $\frac{1}{2}$  Mol. Kristallwasser anfielen, was durch die C,H,N-Analyse und das NMR-Spektrum bestätigt wird, handelt es sich bei der Substanz vom Schmp. 168 °C nach den Angaben der Autoren<sup>4)</sup> um die wasserfreie Modifikation. Ob dieses Material durch einen speziellen Trocknungsprozeß gewonnen wurde oder zufällig bei der Reinigung in dieser Form anfiel, ist leider nicht feststellbar. Auch ist unverständlich, warum *Davoll* und *Brown*<sup>2)</sup> eine wasserfreie Analyse und trotzdem den niedrigen Schmelzpunkt angeben, wogegen *Shimizu* et al.<sup>3)</sup> immerhin  $\frac{1}{4}$  Mol. H<sub>2</sub>O finden.

Tab. 1. NMR-Spektren von Benzimidazol-nucleosiden ( $\delta$ -Werte, TMS int., Lösungsmittel [D<sub>6</sub>]DMSO/D<sub>2</sub>O)<sup>a)</sup>

-benzimidazol	2-Substituent	Aromatische Protonen	1'-H (1)	$J_{1',2'}$ (Hz)	Zuckerprotonen
1- $\beta$ -D-Ribofuranosyl- ( <b>4</b> )	8.47 s (1)	7.15–7.85 m (4)	5.90 d	6.0	3.93–4.50 m (3) 3.67 s (2)
1- $\alpha$ -D-Ribofuranosyl- ( <b>7</b> )	8.40 s (1)	7.10–7.70 m (4)	6.27 d	4.0	4.00–4.45 m (3) 3.60 d (2)
1- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-2-thioxodihydro- ( <b>11</b> )	—	7.00–7.85 m (4)	6.50 d	7.0	4.62 t (1) 3.60–4.30 m (4)
2-Methylthio-1- $\beta$ -D-ribofuranosyl- ( <b>13</b> )	2.72 s (3)	7.05–7.90 m (4)	5.78 d	7.0	4.53 t (1) 3.55–4.25 m (4)
2-Benzylthio-1- $\beta$ -D-ribofuranosyl- ( <b>14</b> )	4.62 s (2)	7.10–7.90 m (9)	5.78 d	7.0	3.65–4.60 m (5)
1-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- ( <b>3</b> ) <sup>b)</sup>	8.17 s (1)	7.10–8.10 m (19)	6.41 d	6.0	5.90–6.10 m (2) 4.85 m (3)

<sup>a)</sup> ( ) = Zahl der Protonen.

<sup>b)</sup> Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>.

Alkylierung von **10** bzw. **11** führt erwartungsgemäß zu den S-substituierten Derivaten **12–15**, ebenfalls mit  $\beta$ -Konfiguration. Aus den NMR-Spektren (Tab. 1) läßt sich als Charakteristikum herauslesen, daß die Thioxo-Struktur eine starke Tieffeldverschiebung des Anomeren-Protons in **11** im Vergleich zu **4** bewirkt, während eine *ortho*-ständige Alkylthiogruppe einen entgegengesetzten Effekt auf die chemische Verschiebung bedingt.

<sup>15)</sup> R. U. Lemieux, R. X. Kullnig, H. J. Bernstein und W. G. Schneider, J. Am. Chem. Soc. **80**, 6098 (1958).

<sup>16)</sup> T. Nishimura und B. Shimizu, Chem. Pharm. Bull. **13**, 803 (1965).

<sup>17)</sup> J. D. Stevens und H. G. Fletcher jr., J. Org. Chem. **33**, 1799 (1968).

Tab. 2. UV-Absorptionsspektren von Benzimidazol-nucleosiden

-benzimidazol	pK-Wert in H <sub>2</sub> O	$\lambda_{\max}$ (nm)	UV-Absorptionsspektren	lg $\epsilon$	pH- Wert	Mole- kularart
1-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (3)		230 [265]	273 280	4.62 [3.71]	3.80 3.77	MeOH 0
1- $\beta$ -D-Ribofuranosyl- (4)		245 [250]	273 281	3.83 [3.81]	3.57 3.55	MeOH 0
1- $\alpha$ -D-Ribofuranosyl- (7)		245 [250]	273 281	3.83 [3.81]	3.57 3.57	MeOH 0
2-Thioxo-1-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-dihydro- (10)		227 [258]	[300] 307	4.73 [3.96]	[4.36] 4.46	MeOH 0
1- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-2-thioxodihydro- (11)	9.80 $\pm$ 0.08	217 245 223 258 222 248	[296] 303 300 307 [300] 307	4.25 4.08 4.39 4.02 4.27 4.03	[4.37] 4.44 4.30 4.46 [4.36] 4.46	7.0 12.0 MeOH 0
2-Methylthio-1-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (12)		227 [258]	282 291	4.72 [4.07]	[4.05] 4.16 4.10	MeOH 0
2-Methylthio-1- $\beta$ -D-ribofuranosyl- (13)		214 251 [257]	283 291	4.47 3.95 [3.93]	4.07 4.09	MeOH 0
2-Benzylthio-1- $\beta$ -D-ribofuranosyl- (14)		252 [258]	284 291	3.94 [3.92]	4.12 4.14	MeOH 0
2-Allylthio-1- $\beta$ -D-ribofuranosyl- (15)		212 252 [258]	284 291	4.48 3.91 [3.90]	4.09 4.09	MeOH 0

0 = Neutralmolekül; - = Monoanion; [ ] = Schulter.

Tab. 3. CD-Spektren von Benzimidazol-nucleosiden in Methanol

-benzimidazol	CD-Spektren											
	⊖											
	λ (nm)											
1-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-(3)	205 (223)	230	245 (270)	274	277	280	-11400 (-57000)	-8000	-56700 (+1000)	+5400	+3000	+6000
1-β-D-Ribofuranosyl-(4)	(225)	250 (265)	272	276	280	280	(+2300)	-1800 (+1400)	+2200	+1200	+2200	
1-α-D-Ribofuranosyl-(7)	(222)	247	270	275	277	281	(±0)	+4250	+600	+1000	+300	+1100
2-Thioxo-1-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl-β-D-ribofuranosyl)dihydro-(10)	215	232	260	272	288	313	-35500	-97000	+24800	+10300	+24800	-4900
1-β-D-Ribofuranosyl-2-thioxodihydro-(11)	210	220 (235)	250 (258)	270	290	315	-8000	-20800 (+3200)	+11000 (+10050)	+5350	+17000	-1200
2-Methylthio-1-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-(12)	205	212	223	235	245 (260)	283 (290)	-29100	-17400	-76400	-36000	-4570 (-28400)	+5850 (+5800)
2-Methylthio-1-β-D-ribofuranosyl-(13)		223	250	250	290	290	+10700	-7900				+5650
2-Benzylthio-1-β-D-ribofuranosyl-(14)	228 (245)	260	280	285	292	294	+13500 (+2200)	-17300	-6600	-7000	-5000	-6000
2-Allylthio-1-β-D-ribofuranosyl-(15)	205	225 (240)	259 (270)				-14200	+11000 (+4000)	-11800 (-6500)			
2-Chlor-1-β-D-ribofuranosyl-(16)	220	242	(268)	275	278	282	+6000	-6000	(+3300)	+6000	+3800	+6600
2-Methoxy-1-β-D-ribofuranosyl-(17)	205	215 (230)	240 (255)	274	278	281	-18100	±0 (-2400)	-3900 (±0)	+3250	+3000	+3250
2-Piperidino-1-β-D-ribofuranosyl-(18)	205	228	250	250	282	282	-30550	+26150	-6300			+6300

Da sich aus dem Vergleich der UV-Absorptionsspektren der beiden Anomeren **4** und **7** keine konstitutionellen Unterschiede ablesen lassen (Tab. 2), haben wir das Strukturproblem zusätzlich noch durch CD-Untersuchungen abgesichert.

Wie verschiedene Autoren<sup>18-23)</sup> fanden, zeigen anomere Nucleosidpaare in gewissen Bereichen CD-Kurven von entgegengesetztem Vorzeichen. Dies bestätigt sich auch in der Benzimidazol-Reihe (Abb.; Tab. 3), wobei verständlicherweise kein exakt spiegelbildlicher Verlauf erwartet werden darf.

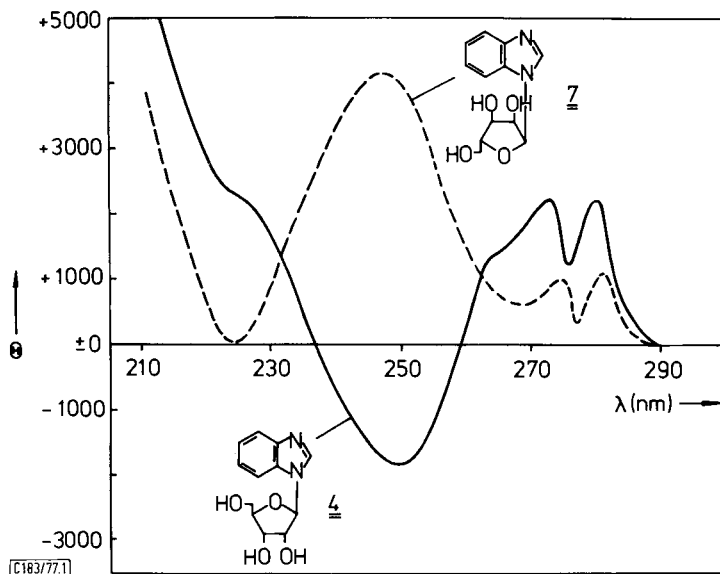


Abb.: CD-Spektren von 1-(β-D-Ribofuranosyl)- (**4**) ——— und 1-(α-D-Ribofuranosyl)benzimidazol (**7**) in Methanol - - - -

Aus vergleichenden Betrachtungen, in die das 2-Chlor- (**16**), 2-Methoxy- (**17**) und 2-Piperidino-1-(β-D-ribofuranosyl)benzimidazol (**18**)<sup>24)</sup> mit einbezogen sind, wird sowohl die konstitutionelle Übereinstimmung als auch die konformative Ähnlichkeit der hier beschriebenen Nucleoside sichtbar. Typisch ist für diese Benzimidazol-nucleoside auch das Auftreten eines Doppelmaximums im langwelligen Bereich. Lediglich das 2-Benzylthio-Derivat (**14**) fällt etwas aus dem Rahmen, da hier der Cotton-Effekt der langwelligen Übergänge einen negativen Wert zeigt. Dieser Befund kann als Ausdruck sterisch bedingter Konformationsänderungen im Kohlenhydratteil bzw. der *syn-/anti*-Anordnung von Aglycon und Zuckerrest interpretiert werden.

<sup>18)</sup> P. Nuhn, D. Heller, G. Wagner und A. Zschunke, J. Prakt. Chem. **313**, 614 (1971).

<sup>19)</sup> T. L. V. Ulbricht, T. R. Emerson und R. J. Swan, Tetrahedron Lett. **1966**, 1561.

<sup>20)</sup> T. Nishimura, B. Shimizu und I. Iwai, Biochem. Biophys. Acta **157**, 221 (1968).

<sup>21)</sup> W. Voelter, R. Records, E. Bunnenberg und C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. **90**, 6163 (1968).

<sup>22)</sup> T. L. V. Ulbricht, J. P. Jennings, P. M. Scopes und W. Klyne, Tetrahedron Lett. **1964**, 695.

<sup>23)</sup> I. Frič, J. Šmejkal und J. Farkaš, Tetrahedron Lett. **1966**, 75.

<sup>24)</sup> Diese Substanzen wurden uns freundlicherweise von Herrn Prof. L. Townsend, University of Utah, Salt Lake City/USA, überlassen.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der *Royal Society*, England, recht herzlich. Ferner gilt unser Dank der chem.-techn. Assistentin Frau *M. Bischler* für die Aufnahme der UV- und CD-Spektren sowie die Bestimmung der pK-Werte.

## Experimenteller Teil

UV-Absorptionsspektren, spektrophotometrische Bestimmung der pK-Werte sowie der CD-Spektren: Cary-Recording-Spektrophotometer, Modell 115/15 bzw. Modell 1115/60, der Firma Applied Physics Corp. Kernresonanzspektren: 60-MHz-Gerät der Firma Varian Associates bzw. 100-MHz-Gerät, Modell JNM-MH-100 der Firma Japan Electron Optics Laboratory Co. Ltd. (JEOL). Reinheitsprüfung der synthetischen Substanzen: durch Dünnschichtchromatographie auf vorgefertigten Kieselgel-Folien F 1500 LS 254 von Schleicher & Schüll. Zur Trockensäulenchromatographie wurde Kieselgel Merck für die Säulenchromatographie (0.05–0.2 mm) mit 10 Gew.-% H<sub>2</sub>O und 0.5% Fluoreszenzindikator Merck F 254 gut vermischt und dann unter ständigem Schütteln in Nylonschläuche gefüllt. Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

*1-(Trimethylsilyl)benzimidazol* (1): 5.0 g Benzimidazol<sup>25)</sup>, in 10 ml Hexamethyldisilazan (HMDS) suspendiert, werden nach Zugabe von einigen Kristallen Ammoniumsulfat im Ölbad unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht, bis sich eine klare Lösung gebildet hat (ca. 5 min). Man zieht das überschüssige HMDS i. Vak. ab und erhält durch Hochvakuumdestillation des verbleibenden Feststoffes bei 180°C Badtemp. 7.45 g (92%) 1 als farblosen Sirup, der beim Stehenlassen kristallisiert.

*1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyl)benzimidazol* (Anomerengemisch 3 + 6): Man löst 7.45 g 1 und 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-brom-1-desoxyribofuranose (2)<sup>26)</sup> (hergestellt aus 19.76 g 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose) in 75 ml absol. Benzol, engt bei 30°C zur Trockne ein, setzt anschließend 30 mg Kaliumiodid zu und erhitzt dann die Schmelze 1 h bei 130°C unter gleichzeitigem Anlegen eines schwachen Vakuums (Wasserstrahlpumpe) und magnetischem Rühren. Die erkaltete Schmelze wird in 300 ml warmem Chloroform gelöst und dann dreimal mit 100 ml 1 N NaHCO<sub>3</sub> und anschließend noch zweimal mit je 200 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat engt man i. Vak. zum Sirup ein, gibt 300 ml Methanol zu und engt im Rotationsverdampfer erneut zu einem nahezu farblosen Schaum ein (18.1 g). 7.0 g werden in 30 ml Chloroform auf eine Kieselgeltrockensäule<sup>27)</sup> (88 × 4.5 cm) gegeben. Man entwickelt mit 1 l Chloroform/Aceton (9/1), schneidet die unter UV-Licht von 254 nm absorbierende Zone (ca. 30–51 cm) heraus, eluiert sie mit Essigester und engt i. Vak. zur Trockne ein. Man erhält 5.33 g eines amorphen farblosen Schaums, der aus 3 und 6 besteht, entspr. 63% Ausb.

*1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)benzimidazol* (3): Das aus 10 mmol Benzimidazol dargestellte 1 wird mit einer Lösung von 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-brom-1-desoxyribofuranose (2)<sup>26)</sup> (hergestellt aus 4.54 g (9 mmol) 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose) in 40 ml absol. Acetonitril versetzt und nach Zugabe von Molekularsieb (4 Å) 21 h bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht. Danach wird vom Molekularsieb abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der verbleibende Schaum (4.71 g) wird in 25 ml Chloroform auf eine Kieselgeltrockensäule<sup>27)</sup> (91 × 4.5 cm) gegeben. Man entwickelt mit 1 l Chloroform/Aceton (9/1), schneidet die unter UV-Licht von 254 nm absorbierende Zone im Bereich 30–50 cm heraus und eluiert sie mit Essigester. Man engt i. Vak. ein und erhält 2.62 g (52%) eines chromatographisch reinen farblosen Schaums, der bislang nicht kristallisierte. Zur Analyse wird i. Hochvak. getrocknet.

C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (562.6) Ber. C 70.45 H 4.66 N 4.99 Gef. C 70.73 H 4.70 N 4.79

<sup>25)</sup> E. C. Wagner und W. H. Millett, *Org. Synth.*, Coll. Vol. II, S. 65 (1943).

<sup>26)</sup> J. D. Stevens, R. K. Ness und H. G. Fletcher jr., *J. Org. Chem.* **33**, 1809 (1968).

<sup>27)</sup> B. Loev und M. M. Goodman, *Chem. Ind. (London)* **1967**, 2026.



*1-(β-D-Ribofuranosyl)benzimidazol (4)<sup>2-4)</sup>*

a) Zu 25 mg Natrium in 50 ml absol. Methanol gibt man 1.0 g **3** und kocht 5 min bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß. Man versetzt mit 10 ml Wasser, neutralisiert mit Eisessig und engt i. Vak. zur Trockne ein. Dieser Prozeß wird zur Entfernung des Benzoesäurerestes noch dreimal mit je 10 ml Wasser wiederholt. Anschließend wird der Rückstand noch dreimal mit je 10 ml Methanol i. Vak. zur Trockne eingengt und der resultierende Schaum in 7 ml kaltem Wasser gelöst. Nach kurzem Stehenlassen bei Raumtemp. scheiden sich zunächst 0.18 g und nach Aufarbeiten der Mutterlauge weitere 0.13 g chromatographisch reines **4** in farblosen Nadeln (67%) vom Schmp. 108–109°C ab. Lit. Schmp. 111–112°C<sup>2)</sup>; 110°C<sup>3)</sup>; 168°C<sup>4)</sup>.

$C_{12}H_{14}N_2O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  (259.3) Ber. C 55.59 H 5.83 N 10.81 Gef. C 55.67 H 5.71 N 10.98

b) 0.50 g 1-β-D-Ribofuranosyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-monohydrat (**11**) werden in 45 ml warmem Wasser gelöst und nach Zugabe von 2.0 g Raney-Nickel 3 h unter Rühren rückfließend gekocht. Nach dem Abkühlen filtriert man vom Katalysator ab, wäscht mit 40 ml heißem Wasser nach und engt das Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Man wiederholt das Einengen noch einmal mit 10 ml Methanol und erhält 0.30 g (72%) eines chromatographisch reinen Schaums. Umkristallisieren aus 6 ml Wasser ergibt nach mehrstündigem Stehenlassen im Eisschrank zunächst 0.13 g und nach partiellem Einengen weitere 0.04 g **4** in farblosen Nadeln (39%) vom Schmp. 104–107°C.

*1-(α-D-Ribofuranosyl)benzimidazol (7):* 2.0 g Anomerengemisch **3** + **6** werden in 200 ml absol. Methanol, das 30 mg Natrium enthält, 3 Tage bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Man gibt 10 ml Wasser zu, neutralisiert mit Eisessig, engt zur Trockne ein und wiederholt diesen Prozeß noch viermal mit je 15 ml Wasser. Danach nimmt man das zurückbleibende Öl in 30 ml Methanol auf und engt erneut zu einem farblosen Schaum (0.64 g; 72%), der aus den Anomeren **4** und **7** besteht, ein. Aus der Lösung des Schaumes in wenig kaltem Wasser scheiden sich nach Reiben mit einem Glasstab und Stehenlassen 0.14 g (16%) chromatographisch reines **7** in farblosen Kristallen vom Schmp. 167–168°C ab.

$C_{12}H_{14}N_2O_4$  (250.3) Ber. C 57.59 H 5.64 N 11.19 Gef. C 57.04 H 5.45 N 11.75

*1-Trimethylsilyl-2-(trimethylsilylthio)benzimidazol (9)<sup>4)</sup>:* 1.50 g 2-Thioxodihydrobenzimidazol (**8**)<sup>28)</sup>, in 10 ml HMDS suspendiert, werden nach Zugabe einiger Kristalle Ammoniumsulfat 22 h bei einer Badtemperatur von 160°C unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht. Danach wird das überschüssige HMDS i. Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird ohne weitere Reinigung für die folgende Ribosidierung eingesetzt.

*2-Thioxo-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol (10):* Vorstehende Silylverbindung **9** wird mit **2**<sup>26)</sup> (hergestellt aus 4.54 g (9 mmol) 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose) in 55 ml absol. Acetonitril nach Zugabe von Molekularsieb (4 Å) 20 h bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren vom Molekularsieb und Stehenlassen im Eisschrank scheiden sich zunächst 1.61 g chromatographisch reines **10** in farblosen Nadeln ab. Durch Einengen auf  $\frac{1}{2}$  des Volumens gewinnt man eine zweite Fraktion (0.53 g), die noch etwas Benzimidazol enthält. Zur weiteren Reinigung löst man die 0.53 g in 15 ml Chloroform, trägt auf eine Kieselgel-trockensäule<sup>27)</sup> (99.5 × 3 cm) auf und entwickelt mit 500 ml Chloroform/Aceton (9/1). **10** befindet sich in der unter UV-Licht von 254 nm absorbierenden Zone im Bereich 55.5–63 cm. Sie wird herausgeschnitten, mit Essigester eluiert und zu einem farblosen Feststoff eingengt (0.30 g). Die gesamten 1.91 g (36%) werden aus 36 ml Acetonitril umkristallisiert; 1.13 g farblose watteartige Nadeln vom Schmp. 213–214°C.

$C_{33}H_{26}N_2O_7S$  (594.7) Ber. C 66.65 H 4.41 N 4.71 Gef. C 66.65 H 4.51 N 4.43

<sup>28)</sup> A. R. Todd, F. Bergel und Karimullah, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 217 (1936).

*1-β-D-Ribofuranosyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol (11)*<sup>4)</sup>: 4.0 g **10** werden in 200 ml absol. Methanol, das 27 mg Natrium enthält, 1 h unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß rückfließend gekocht. Man gibt dann 25 ml Wasser zu, neutralisiert mit Essigsäure und engt zur Trockne ein. Man wiederholt das Einengen noch dreimal mit je 20 ml Wasser und kristallisiert den Rückstand aus 40 ml Wasser mit Aktivkohle um. Es werden so 1.60 g (79%) farblose Nadeln vom Schmp. 117–119°C erhalten. Lit.<sup>4)</sup> Schmp. 120°C; das früher erhaltene Produkt enthält laut Angabe kein Kristallwasser.

$C_{12}H_{14}N_2O_4S \cdot H_2O$  (300.3) Ber. C 47.99 H 5.37 N 9.32 Gef. C 47.85 H 5.27 N 9.22

*2-Methylthio-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)benzimidazol (12)*: 0.40 g **10** in 15 ml Aceton werden nach Zugabe von 0.10 ml Methyljodid und 0.20 g wasserfreiem  $K_2CO_3$  3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Filtrieren engt man i. Vak. zu einem farblosen Schaum ein. Das Rohprodukt liefert nach Umkristallisation aus 10 ml Methanol/5 ml Wasser 0.30 g (73%) watteartige Nadeln vom Schmp. 123–124°C.

$C_{34}H_{28}N_2O_7S$  (608.7) Ber. C 67.09 H 4.64 N 4.60 Gef. C 67.33 H 4.43 N 4.87

*2-Methylthio-1-(β-D-ribofuranosyl)benzimidazol (13)*<sup>4)</sup>: 0.50 g **11** werden in 6 ml Wasser/2 ml konz. Ammoniak nach Zugabe von 0.25 ml Methyljodid 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man läßt 24 h zum Kristallisieren in den Eisschrank stehen. Der abgeschiedene Niederschlag wird gesammelt und liefert nach Umkristallisation aus 5 ml Wasser 0.37 g (74%) farblose Nadeln vom Schmp. 84–86°C. Lit.<sup>4)</sup> Schmp. 99–100°C.

$C_{13}H_{16}N_2O_4S \cdot \frac{1}{4}H_2O$  (300.9) Ber. C 51.90 H 5.53 N 9.31 Gef. C 51.83 H 5.40 N 8.83

*2-Benzylthio-1-(β-D-ribofuranosyl)benzimidazol (14)*<sup>4)</sup>: 0.50 g **11** werden in 5 ml Wasser/2 ml konz. Ammoniak nach Zugabe von 0.5 ml Benzylchlorid 5 h bei Raumtemp. gerührt. Man extrahiert mit 35 ml Essigester, trennt die organische Phase ab und wäscht noch zweimal mit je 20 ml Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat engt man i. Vak. zum Sirup ein, wiederholt diesen Prozeß mit Essigester sowie Petrolether und erhält 0.47 g (76%) chromatographisch reines **14** als amorphen farblosen Schaum. Umkristallisation aus Essigester/Petrolether liefert 0.20 g (32%) farblose Kristalle vom Schmp. 128–130°C. Lit.<sup>4)</sup> Schmp. 132°C.

$C_{19}H_{20}N_2O_4S$  (372.4) Ber. C 61.30 H 5.37 N 7.52 Gef. C 61.34 H 5.41 N 7.57

*2-Allylthio-1-(β-D-ribofuranosyl)benzimidazol (15)*: 0.56 g **11** werden in 6 ml Wasser/2.5 ml konz. Ammoniak unter Zugabe von 0.18 ml Allylchlorid 5½ h bei Raumtemp. gerührt. Man extrahiert anschließend mit 50 ml Essigester, wäscht nacheinander mit 20 ml 1 N  $NaHCO_3$  und 40 ml Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Einengen i. Vak. gibt man 10 ml absol. Methanol zu, verdampft erneut im Rotationsverdampfer und erhält 0.40 g (65%) chromatographisch reines **15** als Schaum. Man nimmt in 5 ml Methanol auf, gibt 4 ml Wasser zu und läßt im Kühlschrank stehen. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über  $P_2O_5$  getrocknet: 0.21 g (34%) farblose Nadeln vom Schmp. 61–63°C.

$C_{15}H_{18}N_2O_4S \cdot \frac{1}{2}H_2O$  (331.4) Ber. C 54.36 H 5.78 N 8.45 Gef. C 53.99 H 5.65 N 8.23

[183/77]