

Nucleoside, XXVIII<sup>1)</sup>**Synthese und Eigenschaften von 2-Thiolumazin-nucleosiden<sup>2)</sup>**Ian W. Southon<sup>\*)</sup> und Wolfgang Pfeleiderer<sup>\*</sup>Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,  
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 31. Oktober 1977

Die Umsetzungen des 6,7-Diphenyl-2-thiolumazins (**1**) nach verschiedenen Glycosidierungsmethoden werden beschrieben, wobei im Gegensatz zur Pyrimidin-Reihe keine *N*-1-Substitution beobachtet wird. Das Silyl-Verfahren liefert mit 1-Halogenribose-Derivaten **3–5** in Acetonitril die 2-*S*-Riboside **6, 7** als Hauptprodukte neben kleineren Mengen der entsprechenden 4-*O*-Isomeren **9, 10**. Die Quecksilbersalz-Methode führt mit Halogenosen der Ribose- und Glucose-Reihe interessanterweise zu den *N*-3-Glycosiden **15, 16, 18**, wobei die 4-*O*-Isomeren **9, 10, 19** wiederum als Nebenprodukte auftreten. Das Silbersalz von **1** reagiert zu einem komplexen Substanzgemisch, das in **6, 9** und **15** sowie das 2-*S*,4-*O*-Diribosid **20** aufgetrennt werden konnte. Eine *S* → *N*-Transglycosidierung zum *N*-3-β-*D*-Ribosid **15** war unter HgBr<sub>2</sub>-Katalyse realisierbar. Die synthetisierten Verbindungen werden durch UV-, NMR- und CD-Spektren charakterisiert.

Nucleosides, XXVIII<sup>1)</sup>**Synthesis and Properties of 2-Thiolumazine Nucleosides**

Glycosidation reactions of 6,7-diphenyl-2-thiolumazine (**1**) under various conditions are described and no *N*-1 substitution is found in contrast to the results in the pyrimidine series. The silyl-method led with 1-haloribose derivatives **3–5** in acetonitrile predominantly to 2-*S*-ribosides **6, 7** besides smaller amounts of the corresponding 4-*O*-isomers **9, 10**. With the mercuric salt procedure *N*-3-glycosides **15, 16, 18** are found as main products as well as the 4-*O*-isomers **9, 10, 19** as by-products. The silver salt of **1** reacted to a complex mixture consisting of **6, 9** and **15** as well as the 2-*S*,4-*O*-diriboside **20**. An *S* → *N*-transglycosidation could be achieved under HgBr<sub>2</sub>-catalysis leading to the *N*-3-β-*D*-riboside **15**. The newly synthesized compounds have been characterized by UV, NMR and CD spectra.

Das Vorkommen von 2-Thiocytidin und 5-substituierten 2-Thiouridinen in t-RNA<sup>3–8)</sup> weckte in starkem Maße das Interesse an der Synthese dieser Verbindungen. In einer Reihe von Untersuchungen wurde die Direktglycosidierung von 2-Thiopyrimidinen bearbeitet, wobei sich *Lee*

<sup>\*)</sup> Alexander von Humboldt-Stipendiat 1973–1976.

<sup>1)</sup> XXVII. Mittelteil: I. W. Southon und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 111, 996 (1978).

<sup>2)</sup> I. W. Southon und W. Pfeleiderer, Nucleic Acid Res., Spec. Publ. 1, s 37 (1975).

<sup>3)</sup> M. N. Lipsitt, J. Biol. Chem. 240, 3975 (1965).

<sup>4)</sup> J. A. Carbon, L. Hung und D. S. Jones, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 53, 979 (1965).

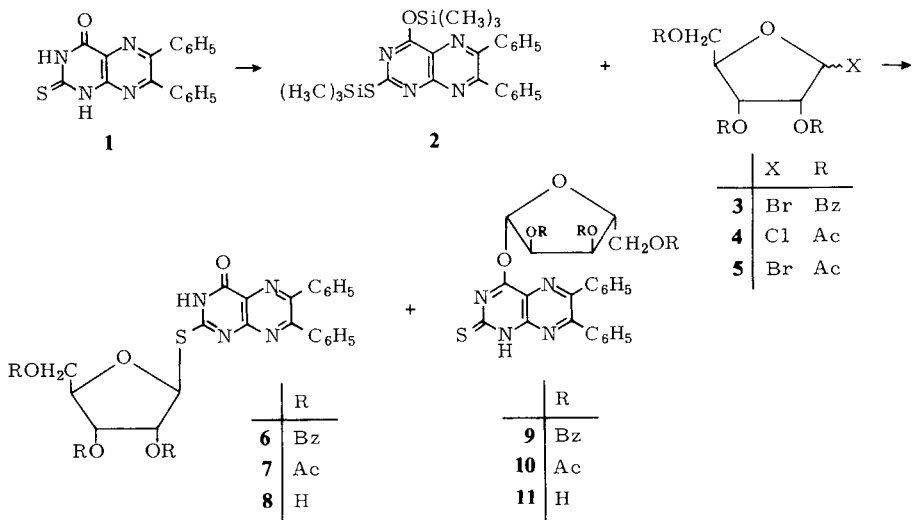
<sup>5)</sup> J. A. Carbon, H. David und M. H. Studier, Science 161, 1146 (1968).

<sup>6)</sup> L. Baczynski, K. Biemann und R. H. Hall, Science 159, 1481 (1968).

<sup>7)</sup> R. H. Hall, The Modified Nucleosides in Nucleic Acids, Columbia, University Press, New York 1971.

<sup>8)</sup> S. Nishimura, Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 12, 49 (1972).

und Wigler<sup>9)</sup>, Rogers und Ulbricht<sup>10, 11)</sup>, Ueda und Tanaka<sup>12)</sup> sowie Pal<sup>13)</sup> mit der Umsetzung von acylierten Halogenzuckern mit den Quecksilbersalzen von 2-Thiouracilen und 2-Thiocytosinen beschäftigten und dabei in wechselnden Ausbeuten oft komplizierte Gemische von *N*- und *S*-Nucleosiden erhielten. In Erweiterung dieser Experimente haben Rogers und Ulbricht<sup>11)</sup> ferner das Monothalliumsalz bzw. das Silbersalz des 2-Thiouracils zur Anwendung gebracht, und Vorbrüggen und Mitarbb.<sup>14, 15)</sup> gelang in neuerer Zeit ausgehend von geschützten Halo- bzw. 1-*O*-Acyl-Zuckern durch Umsetzung mit silylierten 2-Thio- und 2-Thio-6-aza-uracilen in Gegenwart von Silberperchlorat bzw. Trimethylsilylperchlorat eine wesentlich vereinfachte Nucleosid-Synthese. Diese Birkofer-Variante<sup>16)</sup> der Hilbert-Johnson-Synthese<sup>17, 18)</sup> führt sowohl beim 2-Thiouracil als auch 2-Thiocytosin zu einer bevorzugten *N*-1-Substitution.



Bei der direkten Glycosidierung von 6,7-Diphenyl-2-thiouracil (**1**) fanden wir jedoch, daß stets mehrere Verbindungen gebildet werden und die Produktverteilung stark von den Reaktionsbedingungen abhängt. Mit dem Ziel einer Synthese von Strukturanaloga des Pyrimidin-nucleosids 2-Thiouridin in der Pteridin-Reihe haben wir die Ausgangssubstanz **1** zunächst in bekannter Weise silyliert, wofür sich mehrstündiges Kochen in Hexamethyldisilazan am besten bewährt hat, und schreiben dem resultierenden Produkt aus Analogiegründen zum 6,7-Diphenyllumazin<sup>19)</sup> die Konstitution **2** zu.

<sup>9)</sup> H.-J. Lee und P. W. Wigler, *Biochemistry* **7**, 1427 (1968).

<sup>10)</sup> G. T. Rogers und T. L. V. Ulbricht, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1109.

<sup>11)</sup> G. T. Rogers und T. L. V. Ulbricht, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2995.

<sup>12)</sup> T. Ueda und H. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **18**, 1491 (1970).

<sup>13)</sup> B. C. Pal, *J. Org. Chem.* **36**, 3026 (1971).

<sup>14)</sup> H. Vorbrüggen und P. Strehle, *Chem. Ber.* **106**, 3039 (1973).

<sup>15)</sup> H. Vorbrüggen und K. Krolkiewicz, *Angew. Chem.* **87**, 417 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 421 (1975).

<sup>16)</sup> L. Birkofer, A. Ritter und H.-P. Kühntau, *Chem. Ber.* **97**, 934 (1964); L. Birkofer und A. Ritter, *Angew. Chem.* **77**, 414 (1965); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **4**, 417 (1965).

<sup>17)</sup> G. E. Hilbert und T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 4489 (1930).

<sup>18)</sup> J. Pliml und M. Prystas, *Adv. Heterocycl. Chem.* **8**, 115 (1967).

<sup>19)</sup> G. Ritzmann und W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.* **106**, 1401 (1973).

Bei den Ribosidierungen von **2** mit 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-brom- (**3**) bzw. 2,3,5-Tri-*O*-acetyl-1-chlor-1-desoxy-*D*-ribofuranose (**4**) in siedendem absol. Acetonitril bei Gegenwart von Molekularsieb kommt es zur bevorzugten Bildung von 2-*S*-Ribosiden (**6**, **7**) und im Dünnschichtchromatogramm läßt sich jeweils noch ein zweites gelbes Produkt mit mittlerem  $R_F$ -Wert nachweisen. Nach chromatographischer Isolierung erwies es sich als das isomere 4-*O*-substituierte Monoribosid **9** bzw. **10**.

Bei Anwendung einer der verschiedenen Varianten<sup>16, 20, 21)</sup> der „Silyl-Hilbert-Johnson-Methode“ stellten wir fest, daß bei der Silberperchlorat-katalysierten Umsetzung von **2** und **3** in absol. Benzol bei Raumtemp. bevorzugt das 6,7-Diphenyl-2-thio-4-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -*D*-ribofuranosyloxy)dihydropteridin (**9**) gebildet wird. Die Isomeren **6** und **15** lassen sich chromatographisch nachweisen, jedoch lohnt sich ihre Isolierung nicht.

Für die Entbenzoylierung von **6** zum freien 4-Oxo-6,7-diphenyl-2-( $\beta$ -*D*-ribofuranosylthio)dihydropteridin (**8**) erwies sich die Methode nach Zemplén<sup>22)</sup> mittels Natrium-methylat am vorteilhaftesten. Die Konstitution der neu synthetisierten *S*-Riboside haben wir durch physikalische Messungen gesichert, wobei für die Fixierung der Verknüpfungsstelle von Riboseresst und Aglycon die UV-Spektren im Vergleich mit Modellsubstanzen wertvolle Dienste (Tab. 1) leisteten. Vor allem die Gegenüberstellung der 2-Methylthio- und entacylierten 2-*S*-Ribosyl-Derivate bringt die strukturelle Analogie klar zum Ausdruck, während Benzoyl-Schutzgruppen aufgrund ihrer Eigenabsorption

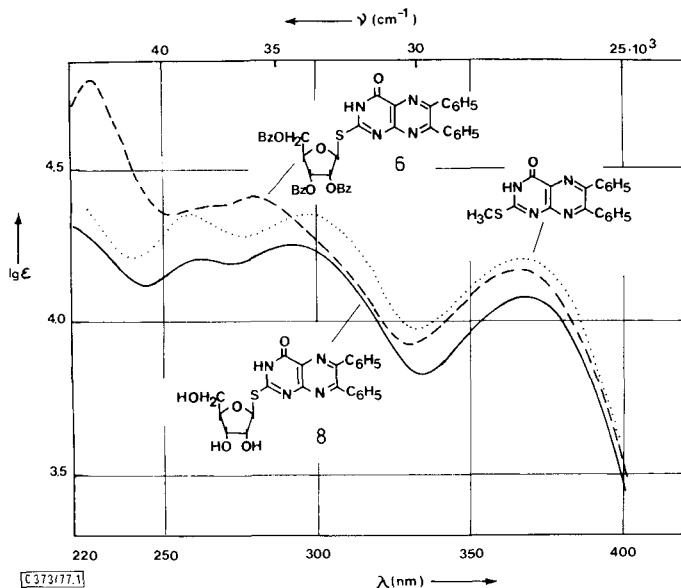


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren von 6,7-Diphenyl-2-methylthio-4-oxodihydropteridin -----, **6** - - - - - und **8** - - - - - in Methanol

<sup>20)</sup> E. Wittenburg, Chem. Ber. **101**, 1095 (1968).

<sup>21)</sup> U. Niedballa und H. Vorbrüggen, J. Org. Chem. **39**, 3654, 3660, 3664, 3672 (1974).

<sup>22)</sup> G. Zemplén, A. Gerecs und I. Hadácsy, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 1827 (1936).

Tab. 1. UV-Absorptionsspektren von Thiolumazin-nucleosiden

-6,7-diphenyl- 2-thiolumazin	pK-Wert in Wasser (20°C) Streuung	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	UV-Absorptionsspektren	lg $\epsilon$	pK-Wert	Mole- küllart
2-S-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (6)		228	366	4.78	4.16	Methanol
2-S-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (7)		[220]	365	[4.39]	4.17	Methanol
2-S-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)- (8)	5.90 $\pm$ 0.08	[220] 262 295 [222] 259 300 221 278 374	367 366 374	[4.36] 4.28 4.32 [4.35] 4.28 4.32 4.39 4.42	4.16 4.19 4.18 8.0	Methanol 3.0 3.0 —
2-S-(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- (21)		[220] [260]	366	[4.37] [4.28]	4.12	Methanol
2-S-Methyl-	6.79 $\pm$ 0.03	[220] 260 295 365 263 302 368 [258] 282 378	365 368 378	[4.35] 4.30 4.29 4.32 4.18 [4.23] 4.44	4.15 5.0 9.0	Methanol —
4- <i>O</i> -(2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (9)		228 [262] [282]	302 373	4.75 [4.26] [4.32]	4.38 4.24	Methanol
4- <i>O</i> -(2,3,5-Tri- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (10)		[220] [262] [280]	303 373	[4.36] [4.19] [4.28]	4.39 4.25	Methanol
4- <i>O</i> -(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- (19)		[225] [260] [280]	303 374	[4.31] [4.19] [4.31]	4.40 4.26	Methanol
1-Methyl-	8.31 $\pm$ 0.05	[225] [285]	381 378	[4.30] [4.29]	4.46 4.23 4.44 4.24	Methanol 6.0
3-Methyl-	6.64 $\pm$ 0.06	221 252 290 383 [225] [280] 306 383 [220] [282] 303 383 226 273 323 395	383 383 383 395	4.47 4.23 4.40 [4.32] 4.45 4.19 [4.34] 4.44 4.25 4.38 4.16 4.50 4.09	4.30 11.0 3.0* 10.0*	Methanol — — —
3-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (15)		229 275 314 383	383	4.78	4.21 4.47 4.18	Methanol
3-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (16)		[224]	384	[4.33]	4.47 4.18	Methanol
3-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)- (17)	6.00 $\pm$ 0.1	[225] [288] 314 386 [230] [280] 310 383 227 270 330 398	386 383 398	[4.34] 4.47 4.17 [4.28] 4.46 4.22 4.37 4.06 4.50 4.05	4.17 4.22 4.05	Methanol 4.0* 9.0*
3-(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- (18)		[225] [280] 314 381 223 265 331 391	381 391	[4.37] 4.47 4.19 4.38 4.06 4.48 4.01	4.19 4.01	Methanol —

0 = Neutralmolekül. — = Monoanion. [ ] = Schulter. \* = 10proz. Methanolzusatz.

Tab. 2. NMR-Spektren von 2-Thiolumazin-nucleosiden ( $\delta$ -Werte in ppm; TMS interner Standard)

-6,7-diphenyl- 2-thiolumazin	N-H (1)	Aromat. Protonen m	1'-H (1)	$J_{1,2}$	2'-H (1)	3'-H (1)	4'-H (1)	5'-H (2)	6'-H (2)	O-Acetyl	Lösungsmittel
2-S-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (6)	13.2 bs 7.20-8.20 (25) 6.28-7.22 (25)		6.79 d 5.68 d	4 Hz 4 Hz	6.20-5.90 m (2) 5.32-4.93 m (2)	4.90-4.54 m (3) 4.05-3.58 m (3)					CDCl <sub>3</sub> /[D <sub>6</sub> ]DMSO (9/1) [D <sub>6</sub> ]DMSO
2-S-(2,3,5-Tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (7)		7.17-7.70 (10)	6.55 d	4 Hz	5.75-5.35 m (2)	4.55-4.15 m (3)			2.12 (9)		CDCl <sub>3</sub>
2-S-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (8)		7.30-7.80 (10)	6.20 d	4 Hz	5.20-4.90 m (2)	4.36-3.84 m (3)					[D <sub>6</sub> ]DMSO/D <sub>2</sub> O
2-S-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- (21)		7.30-7.80 (10)	5.98 d	9 Hz	5.10-5.58 m (3)	4.00 bis 4.40 m (3)			2.07 (9)		CDCl <sub>3</sub>
4-O-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (9)	9.90 bs	7.04-8.00 (25)	7.18 d	2 Hz	6.56 dd	5.90 t	4.66 m	4.28 m (2)			CDCl <sub>3</sub>
4-O-(2,3,5-Tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (10)	10.50 bs	7.04-7.64 (10+1)	?		6.33 dd	5.52 t	4.36-3.78 m (3)		2.16 s (6) 1.74 s (3)		CDCl <sub>3</sub>
4-O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- (19)		7.08-7.88 (10+1)	?		6.44 t	5.76-5.30 m		4.56 bis 3.96 m (3)	2.06-1.84 (12)		[D <sub>6</sub> ]DMSO
3-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (15)		7.16-8.04 (25+1)	?		6.44-6.16 m (2)	4.96-4.52 m (3)					CDCl <sub>3</sub>
3-(2,3,5-Tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (16)		7.00-7.52 (10+1)	?		5.88 dd	5.68 t	4.60-4.12 m (3)		2.08 (9)		CDCl <sub>3</sub>
3-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)- (17)		7.30-7.58 (10)	7.19 d	2 Hz	4.62 dd	4.31 t	3.94-3.34 m (3)				[D <sub>6</sub> ]DMSO/D <sub>2</sub> O
3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)- (18)		7.20-7.76 (10)	7.12 d	9 Hz	6.30 t	5.58-5.22 m		4.40 bis 3.84 m (3)	2.08-2.00 (12)		CDCl <sub>3</sub>

bs = breites Singulett; d = Dublett; dd = doppeltes Dublett; t = Triplett; m = Multipllett; ? = überdeckt; () = Anzahl der Protonen.

die kurzweiligen Banden zum Teil verfälschen (Abb. 1). Die Konstitutionen **9** und **10** resultieren in erster Linie aus der großen Alkalilabilität der glycosidischen Bindung sowie gewissen Unterschieden im UV-Verhalten im Vergleich zu den Modellsubstanzen 1-Methyl-<sup>23)</sup> bzw. 3-Methyl-6,7-diphenyl-2-thiolumazin<sup>24)</sup>.

Bei der Konfigurationsermittlung der glycosidischen Bindungen durfte damit gerechnet werden, daß aufgrund der gewählten Reaktionsbedingungen die Stereochemie an C-1 der *Tipson-Bakerschen* „*trans*-Regel“<sup>25, 26)</sup> gehorcht und daß bevorzugt die  $\beta$ -Anomeren gebildet werden. Zur Klärung der Verhältnisse bei den Ribosiden **6**, **7** und **8** sind wir vorläufig<sup>27)</sup> noch auf Analogieschlüsse angewiesen; denn für die interessierende Kopplungskonstante des Anomerenprotons wurde jeweils ein Wert von  $J_{1,2'} \approx 4$  Hz gefunden, der damit außerhalb des durch die Karplus-Beziehung beherrschten eindeutigen Zuordnungsbereiches<sup>28)</sup> liegt (Tab. 2).

Trotz der bekannten Alkalilabilität vieler *O*-Glycoside<sup>29)</sup> gelang die Überführung<sup>30)</sup> von **9** in das freie Nucleosid **11** nach der *Zemplén*-Methode<sup>22)</sup>. Die Isolierung des Produktes bereitete jedoch aufgrund seiner Labilität gewisse Schwierigkeiten, so daß keine völlige Reinheit erzielt werden konnte. Bemerkenswert ist die extreme Labilität der glycosidischen Bindung, die selbst bei kurzem Erwärmen der Substanz gespalten wird. Analoges Verhalten erkennen wir in der thermischen Labilität des 2-*S*-Ribosids **8** durch seine Rückspaltung in das Ausgangspteridin **1**.

Als zweite Synthesemethode haben wir auf **1** das in der Pyrimidin- und Purin-Reihe vielfach praktizierte „Quecksilbersalz-Verfahren“<sup>31)</sup> in der Form angewandt, daß das Quecksilber(II)-monobromidsalz des 4-Oxo-6,7-diphenyl-2-thioxotetrahydropteridins (**12**) mit einer äquimolaren Menge **3** in siedendem Toluol 6 h erhitzt wurde. Hierbei werden zwei Reaktionsprodukte gebildet, deren Auftrennung an Kieselgel als Hauptprodukt das schneller wandernde 4-Oxo-6,7-diphenyl-2-thioxo-3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -*D*-ribofuranosyl)tetrahydropteridin (**15**) in 36proz. Ausbeute und als zweite Fraktion 8% an 4-*O*-Ribosid **9** lieferte.

Um den Anwendungsbereich dieses Verfahrens abzustecken, haben wir analoge Umsetzungen mit 2,3,5-Tri-*O*-acetyl-1-brom-1-desoxyribofuranose (**5**) und  $\alpha$ -Acetobromglucose (**14**) ausgeführt. Unabhängig von der Natur der Halogenose handelt es sich bei den isolierten Hauptprodukten stets um die *N*-3-Glycoside **16** und **18**. Daneben

<sup>23)</sup> H. J. Schneider und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **107**, 3377 (1974).

<sup>24)</sup> I. W. Southon und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **110**, 971 (1977).

<sup>25)</sup> R. S. Tipson, J. Biol. Chem. **130**, 55 (1939).

<sup>26)</sup> B. R. Baker, Ciba-Foundation Symposium Chemistry and Biology of Purines, S. 120, J. and A. Churchill Ltd., London 1957.

<sup>27)</sup> Bis vor kurzem war kein aromatisches *S*- $\alpha$ -*D*-Glycosid bekannt. Erst neuerdings wurde von H. Zimmer und K. Peseke, Chem. Ber. **98**, 3515 (1965), bei der Umsetzung eines Quecksilbersalzes des Benzoxazolthions mit  $\alpha$ -Acetobromglucose in DMF neben den anomeren acetylierten *N*-Glucopyranosiden ein acetyliertes *S*-Glucopyranosid isoliert, dem von den Autoren  $\alpha$ -Konfiguration zugeschrieben wird und das sich wie das aus dem Natriumsalz des Aglycons erhaltene acetylierte *S*- $\beta$ -*D*-Glucopyranosid mit Hilfe von  $\text{HgBr}_2$  in das acetylierte *N*- $\beta$ -*D*-Glucopyranosid umlagern ließ.

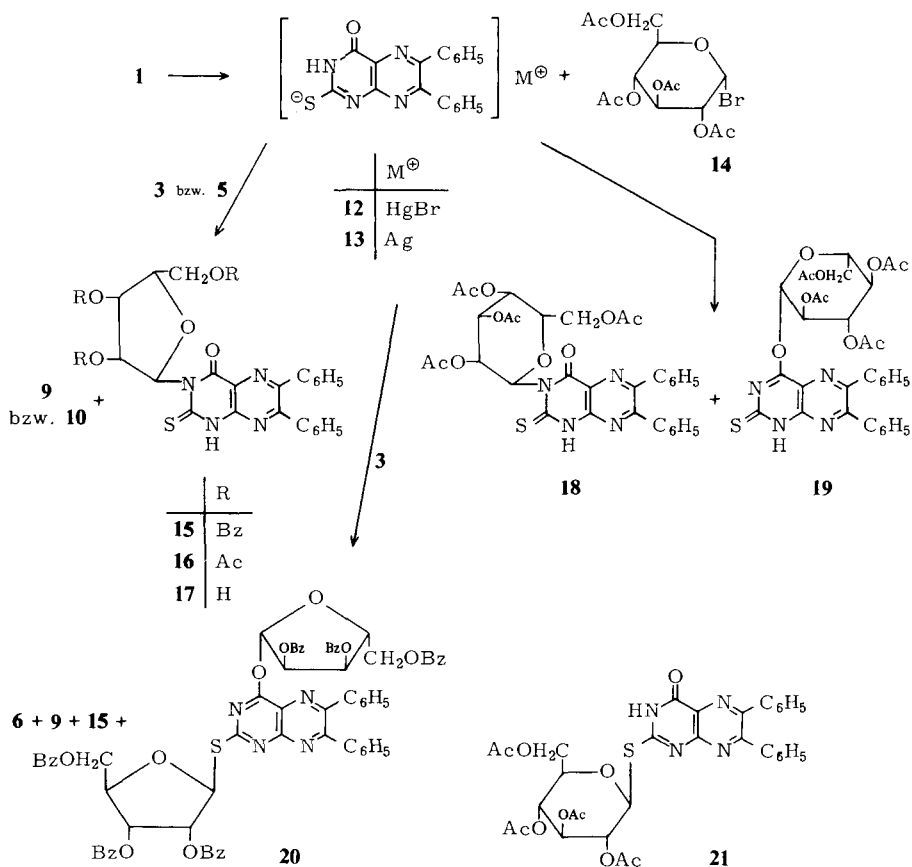
<sup>28)</sup> R. U. Lemieux und J. W. Lown, Can. J. Chem. **41**, 889 (1963).

<sup>29)</sup> G. E. Ballou, Adv. Carbohydr. Chem. **9**, 59 (1954).

<sup>30)</sup> T. Kishikawa, Y. Oikawa und S. Takitani, Chem. Pharm. Bull. **17**, 699 (1969).

<sup>31)</sup> K. A. Watanabe, D. H. Hollenberg und J. J. Fox, J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides **1**, 1 (1974).

werden aber immer auch noch *O*-Glycoside (**10** bzw. **19**) in geringerer Ausbeute gebildet. Aus der Umsetzung von **12** mit **14** gelang ferner die Isolierung des *S*-Glucosids **21** zu 5%.



Das freie 4-Oxo-6,7-diphenyl-3-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-2-thioxotetrahydropteridin (**17**) wurde mittels Natriummethylat in 71proz. Ausbeute erhalten.

Ausgehend vom Silbersalz des 6,7-Diphenyl-2-thiolumazins (**13**) resultierte unter „Fischer-Helferich-Bedingungen“<sup>32)</sup> mit **3** in siedendem Toluol ein komplexes Reaktionsgemisch, das sich nur durch mühsame schichtchromatographische Trennung in präparativem Maßstab zerlegen ließ. In Analogie zu früheren Befunden in der Pteridinreihe<sup>33-35)</sup> bildete das *O*-Ribosid **9** mit 16% das Hauptprodukt, jedoch wurden auch noch 8% **6**, 5% **15** sowie in sehr geringer Ausbeute ein viertes Reaktionsprodukt gefunden. Es handelt sich um ein Diribosid, dem wir aufgrund der extremen Labilität seiner glycosidischen Bindungen die Konstitution **20** zuschreiben. Seine Isolierung bereitete große

<sup>32)</sup> E. Fischer und B. Helferich, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **47**, 210 (1914).

<sup>33)</sup> W. Pfeleiderer und R. Lohrmann, Chem. Ber. **95**, 738 (1962).

<sup>34)</sup> W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **95**, 1621 (1962).

<sup>35)</sup> W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **99**, 536 (1966).

Schwierigkeiten, da selbst das Eluieren vom Kieselgel mit heißem Essigester unter partieller Spaltung zu **6** führte. **20** konnte chromatographisch nicht ganz analytisch rein erhalten werden, da es durch die dünnschichtchromatographische Reinigung stets mit etwas Kieselgel verunreinigt blieb.

Die Konstitution der neuen Verbindungen **15**–**21** haben wir wieder auf UV-, NMR- und CD-spektroskopischem Wege ermittelt. Die Stellung der Kohlenhydratreste läßt sich am besten aus UV-Spektrenvergleichen festlegen. Bei **17** und **18** liefert der Vergleich der Monoanionen mit dem des entsprechenden 3-Methyl-6,7-diphenyl-2-thiolumazins<sup>24)</sup> den überzeugendsten Strukturbeweis (Tab. 1, Abb. 2). Diese Gegenüberstellung der UV-Spektren läßt ferner erkennen, daß die aus der Lumazin-nucleosid-Reihe her bekannte bathochrome Verschiebung<sup>19)</sup> des Spektrums beim Austausch eines *N*-3-Alkyl- gegen einen Glycosylrest allgemeinere Bedeutung hat.

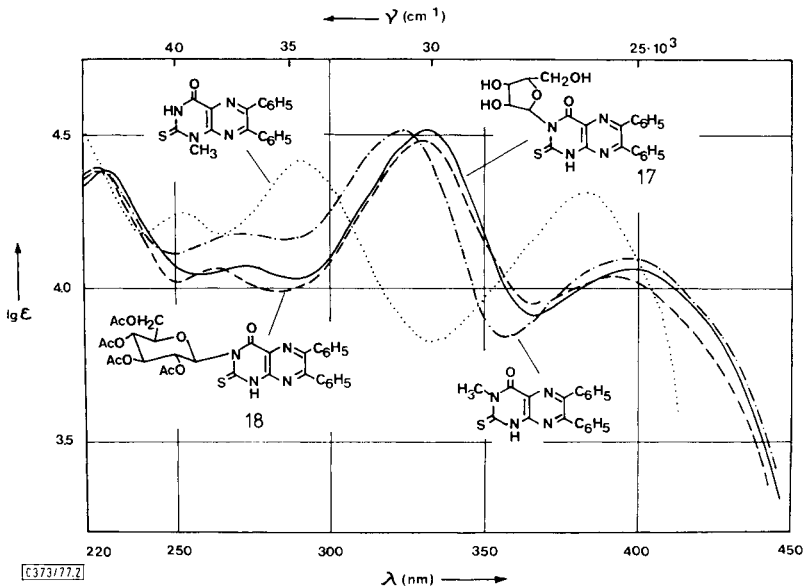


Abb. 2. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen von 1-Methyl- (pH 11) ·····, 3-Methyl- (pH 10) - · - · - ·, 3-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)- (**17**) (pH 9) ——— und 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-6,7-diphenyl-2-thiolumazin (**18**) (pH 9) - - - - -

Aus dem spektrophotometrisch bestimmten<sup>36)</sup> aciden  $\text{pK}_a$ -Wert von **17** läßt sich ablesen, daß der Kohlenhydratrest in 3-Stellung infolge seines  $-I$ -Effekts eine nicht unbedeutende Aciditätssteigerung der Thioamid-Funktion bedingt. Aufschluß über die Stereochemie der glycosidischen Bindungen geben einmal der Syntheseweg, der wiederum von der *Tipson-Bakerschen* „*trans*-Regel“<sup>25, 26)</sup> beherrscht ist, und zum andern die NMR-Spektren (Tab. 2). Bei den Ribosiden **15** und **16** war die Zuordnung auf diesem Wege allerdings nicht möglich, da hier das entscheidende Signal des Anomerenprotons jeweils von aromatischen Protonen überlagert ist. Das freie Ribosid **17** und das Glucosid **18**

<sup>36)</sup> A. Albert und E. P. Serjeant, Ionisation Constants of Acids and Bases, S. 44, Chapman and Hall, Ltd., London 1971.



mit Kopplungskonstanten des Anomerenprotons von  $J_{1,2'} = 2$  bzw. 9 Hz sind dagegen für eine Konfigurationsermittlung direkt geeignet, da diese Werte nach der Karplus-Beziehung<sup>37)</sup> eine Zuordnung zur  $\beta$ -Reihe erlauben. Eine weitere strukturelle Stütze geben die in Methanol aufgenommenen CD-Spektren von **15**–**18** (Tab. 3, Abb. 3), die aufgrund ihrer analogen Kurvenverläufe nur so interpretiert werden können, daß in dieser Reihe Übereinstimmung in Konfiguration und Konformation gegeben sein muß.

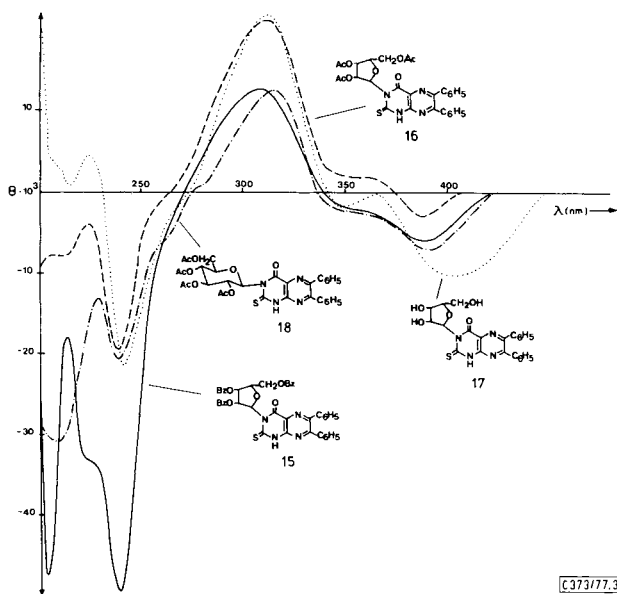


Abb. 3. CD-Spektren von 3-(2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (**15**) ———, 3-(2,3,5-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (**16**) - - - - - , 3-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)- (**17**) ······ und 3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-6,7-diphenyl-2-thiolumazin (**18**) - · - · - · in Methanol

Da sich bei den beschriebenen Synthesen erstaunlicherweise keine *N*-1-Glycosidierung feststellen ließ, versuchten wir diesen Verbindungstyp<sup>38)</sup> durch Transglycosidierung zu erhalten. Von Wagner et al.<sup>39)</sup> sowie Ulbricht et al.<sup>40)</sup> stammen umfangreiche Untersuchungen über die Umlagerungsreaktionen von acylierten *O*- und *S*- $\beta$ -D-Glycosiden verschiedener Stickstoffheterocyclen, insbesondere aus der Reihe der  $\pi$ -Mangelheteroaromaten, mit unterschiedlichem Erfolg. Trotz der Tatsache, daß in der Pteridinreihe<sup>41)</sup> bis vor kurzem keine Transglycosidierung gelungen war, übertragen wir die gewonnenen Erfahrungen auf das *S*-Ribosid **6**, da hier am ehesten mit einer Ribosid-Wanderung in die gewünschte *N*-1-Position gerechnet werden durfte. Wagner und Heller<sup>42)</sup> gelangen

<sup>37)</sup> L. D. Hall, Adv. Carbohydr. Chem. **19**, 51 (1964).

<sup>38)</sup> K. Kobayashi und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **109**, 3159 (1976).

<sup>39)</sup> G. Wagner und H. Pischel, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **295**, 373 (1962); **295**, 897 (1962); G. Wagner, Z. Chem. **6**, 367 (1966).

<sup>40)</sup> T. L. V. Ulbricht, Proc. Chem. Soc., London **1962**, 298; T. L. V. Ulbricht und G. T. Rogers, J. Chem. Soc. **1965**, 6125, 6130; H. G. Garg, J. Sci. Ind. Res. **25**, 404 (1966).

<sup>41)</sup> T. Itoh und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **109**, 3228 (1976).

<sup>42)</sup> G. Wagner und D. Heller, Z. Chem. **4**, 71 (1964).

Tab. 3. CD-Spektren von 2-Thiolumazin-nucleosiden in Methanol

Verb.	$\lambda_{\max}$ (nm)										$\epsilon$																																																																																																																			
	207	225	235	250	255	300	360	18900	+1600	+36000	+13200	+14800	-5050	+10700	210	215	225	240	265	295	310	343	387	4900	+2100	+5350	+3400	+5050	-5200	+5800	+6650	215	222	243	250	[280]	305	335	355	405	-50000	-62200	-15000	-18100	[+9500]	+19800	+7500	+10400	-2200	210	210	222	237	[260]	280	320	355	393	-40100	+11800	-40000	[-35000]	+17300	-8500	+9150	-13200	205	215	240	305	[355]	390	-47200	-17700	-49200	[-7900]	-3950	-19700	[-7000]	+21100	-2850	[+1575]	-5700	215	225	243	[280]	313	[360]	405	+800	+7100	-21250	[+6000]	+22000	[+500]	-7500	210	210	230	240	[280]	315	[353]	387	-30750	-12000	-20450	[+950]	+12600	[-6950	210	210	223	236	260	300	320	368	+12700	-8700	+57500	-6300	+2800	+1800	+6300
6	207	225	235	250	255	300	360	+18900	+1600	+36000	+13200	+14800	-5050	+10700	210	215	225	240	265	295	310	343	387	4900	+2100	+5350	+3400	+5050	-5200	+5800	+6650	215	222	243	250	[280]	305	335	355	405	-50000	-62200	-15000	-18100	[+9500]	+19800	+7500	+10400	-2200	210	210	222	237	[260]	280	320	355	393	-40100	+11800	-40000	[-35000]	+17300	-8500	+9150	-13200	205	215	240	305	[355]	390	-47200	-17700	-49200	[-7900]	-3950	-19700	[-7000]	+21100	-2850	[+1575]	-5700	215	225	243	[280]	313	[360]	405	+800	+7100	-21250	[+6000]	+22000	[+500]	-7500	210	210	230	240	[280]	315	[353]	387	-30750	-12000	-20450	[+950]	+12600	[-6950	210	210	223	236	260	300	320	368	+12700	-8700	+57500	-6300	+2800	+1800	+6300

erstmalig  $S \rightarrow N$ -Umglycosidierungen mittels  $\text{HgBr}_2$ , die allerdings wegen der größeren Stabilität der  $S$ -glycosidischen Bindung viel schwerer realisierbar sind als  $O \rightarrow N$ -Isomerisierungen. Durch 8stündiges Erhitzen des  $S$ -Ribosids **6** mit  $\text{HgBr}_2$  in Benzol läßt sich eine  $S \rightarrow N$ -Umglycosidierung erreichen, jedoch nicht zum erwarteten  $N$ -1-, sondern zum  $N$ -3- $\beta$ -D-Ribosid **15**, das nach Aufarbeiten mittels Trockensäulenchromatographie und präparativer Schichtchromatographie zu 10% isoliert wurde. Chromatographisch läßt sich ferner eine Spur **9** nachweisen.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von *Wagner* und *Ulbricht* dürfte diese Quecksilber(II)-bromid-katalysierte Reaktion wie folgt verlaufen: Das  $\text{HgBr}_2$  bildet mit der Amid-Funktion zunächst ein Quecksilberbromid-Salz, in dem die glycosidische Bindung durch die Bromidionen nucleophil gespalten wird. Die hierbei entstehende Halogenose **3** reagiert unter  $O$ -Glycosidierung zu **9**, das nunmehr ein  $S$ -Quecksilberbromid-Salz ausbilden kann. Erneute Glycosidspaltung läßt dann die beiden Komponenten **3** + **12** entstehen, die schon im Rahmen des Quecksilbersalz-Verfahrens zu **15** als Hauptprodukt reagiert haben.

Unser Dank gilt der *Alexander-von-Humboldt-Stiftung* für ein Stipendium und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit sowie Frau *M. Bischler* für die Bestimmung der physikalischen Daten.

## Experimenteller Teil

UV-Absorptionsspektren und CD-Spektren: Cary-Recording-Spektrophotometer, Modell 1115/15 bzw. 1115/60, der Firma Applied Physics Corp. NMR-Spektren: JEOL JNM-MH-100. Chromatographische Untersuchungen: Dünnschichtfolien Kieselgel F 1500 LS 254 der Firma Schleicher & Schüll. Präp. Schichtchromatographie: Merck Kieselgel PF<sub>254</sub> in 2 mm Schichtdicke. Säulenchromatographie: Merck Kieselgel 0.05–0.2 mm Korngröße. Trockensäulenchromatographie: „Kieselgel Merck für die Säulenchromatographie“ (0.05–0.2 mm) mit 10 Gew.-%  $\text{H}_2\text{O}$  und 5% Fluoreszenzindikator Merck F 254. Schmelzpunkte: nicht korrigiert.

6,7-Diphenyl-4-trimethylsilyloxy-2-(trimethylsilylthio)pteridin (**2**): 3.32 g (10 mmol) 4-Oxo-6,7-diphenyl-2-thioxotetrahydropteridin (**1**)<sup>43)</sup> werden in 40 ml Hexamethyldisilazan suspendiert und nach Zugabe von einigen Kristallen Ammoniumsulfat ca. 24 h im Ölbad unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß rückfließend gekocht, bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Hexamethyldisilazans hinterbleibt ein kristalliner, schwach gelber Feststoff, welcher ohne weitere Reinigung für die Glycosidierungsreaktionen verwendet wird.

4-Oxo-6,7-diphenyl-2-(2,3,5-tri- $O$ -benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosylthio)dihydropteridin (**6**): Das aus 50 mmol **1** dargestellte **2** wird mit einer Lösung von 2,3,5-Tri- $O$ -benzoyl-1-brom-1-desoxyribofuranose (**3**)<sup>43)</sup> (hergestellt aus 22.70 g (45 mmol) 1- $O$ -Acetyl-2,3,5-tri- $O$ -benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose) in 380 ml absol. Acetonitril versetzt und nach Zugabe von Molekularsieb (4A) 5 h bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht. Danach wird vom Molekularsieb abfiltriert, i. Vak. eingengt und der verbleibende Schaum in 300 ml Aceton gelöst. Der sich nach kurzer Zeit abcheidende nahezu farblose Niederschlag (13.35 g; 38%) wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Zur weiteren Reinigung wird das chromatographisch einheitliche Produkt in 160 ml Methanol/200 ml Chloroform heiß gelöst, mit Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren mit 140 ml Methanol verdünnt. Beim Abkühlen und Stehenlassen im Eisschrank scheiden sich 11.02 g (31%) farblose watteartige Nadeln ab, die, bei 100°C getrocknet, bei 173–176°C schmelzen.

$\text{C}_{44}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$  (776.8) Ber. C 68.03 H 4.15 N 7.21 Gef. C 68.34 H 4.42 N 6.87

<sup>43)</sup> *J. D. Stevens, R. K. Ness und H. G. Fletcher jr., J. Org. Chem.* **33**, 1809 (1968).

4-Oxo-6,7-diphenyl-2-(2,3,5-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosylthio)dihydropteridin (7): 3.32 g **1** werden zu **2** silyliert und dann mit 10 mmol **4**<sup>44)</sup> (hergestellt aus 3.18 g (10 mmol) 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose) in 160 ml absol. Acetonitril vereinigt und nach Zugabe von Molekularsieb (4A) 4 h bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der verbleibende Schaum (5.58 g) wird in wenig Chloroform gelöst, auf 22 präparative Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und zweimal mit Chloroform/Aceton (9:1) entwickelt. 7 befindet sich in der am kürzesten laufenden, unter UV-Licht 254 nm blau absorbierenden, farblosen Zone. Ihre Elution mit Essigester, der etwas Methanol enthält, und nachfolgendes Einengen am Rotationsverdampfer führt zu 1.12 g (19%) eines chromatographisch reinen, nahezu farblosen Schaums. Man löst in 22 ml Chloroform und fällt mit Petrolether (50 – 70 °C) aus. Der abgeschiedene amorphe Feststoff zeigt Schmp. 143 – 145 °C.

C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S (590.6) Ber. C 58.97 H 4.44 N 9.49 Gef. C 58.95 H 4.46 N 9.35

4-Oxo-6,7-diphenyl-2-( $\beta$ -D-ribofuranosylthio)dihydropteridin (8): Zu 40 mg Natrium in 20 ml absol. Methanol gibt man 1.0 g **6** und rührt unter Feuchtigkeitsausschluß 24 h bei Raumtemp. Man versetzt mit 40 ml Wasser, schüttelt mit Ether (3 × 50 ml) aus, trennt die wäbr. Phase ab und säuert sie mit Eisessig an. Man läßt 24 h im Eisschrank stehen, saugt den gelartigen Niederschlag scharf ab und erhält nach Trocknen i. Vak. über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.55 g (82%) eines blaßgelben amorphen Feststoffs, der ab 140° sintert, bei 175 – 180 °C Zers.

Beim Trocknen des chromatographisch reinen Produktes i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei Raumtemp. bzw. im Trockenschrank bei 80 °C tritt langsam Spaltung der glycosidischen Bindung ein.

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S · 3 H<sub>2</sub>O (518.6) Ber. C 53.27 H 5.05 N 10.81 Gef. C 53.45 H 4.51 N 10.24

6,7-Diphenyl-2-thioxo-4-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyloxy)dihydropteridin (9)

a) Die Aceton-Lösung der Aufarbeitung bei **6** wird i. Vak. eingengt und der verbleibende gelbe Schaum nach Lösen in wenig Chloroform auf eine Kieselgeltrockensäule<sup>45)</sup> gegeben. Man entwickelt mit Chloroform/Aceton (9:1), schneidet die unter UV-Licht 366 nm dunkelabsorbierende gelbe Zone im mittleren Teil der Säule heraus, eluiert mit Essigester und engt zur Trockne ein (2.40 g; 7%). Aus Isopropylalkohol erhält man 1.55 g (4%) gelbe Kristalle vom Schmp. 128 – 135 °C. Die Substanz ist chromatographisch nicht völlig einheitlich, doch läßt sich die geringe blau fluoreszierende Verunreinigung selbst durch mehrmaliges Chromatographieren nicht abtrennen.

C<sub>44</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S (776.8) Ber. C 68.03 H 4.15 N 7.21 Gef. C 67.88 H 4.08 N 7.00

b) 3.32 g (10 mmol) **1** werden zu **2** silyliert und mit 10 mmol **3**<sup>43)</sup> (hergestellt aus 5.04 g 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose) in 100 ml absol. Benzol versetzt. Unter Rühren und Kühlen im Eisbad sowie strengem Feuchtigkeitsausschluß wird eine Lösung von Silberperchlorat (vorher durch azeotrope Destillation des Monohydrats (2.25 g) mit Benzol getrocknet) in 150 ml absol. Benzol zugegeben. Nach 2-tägigem Rühren bei Raumtemp. filtriert man den abgeschiedenen Niederschlag ab und versetzt das Filtrat mit wenig Methanol und reichlich Chloroform. Nach erneutem Abfiltrieren schüttelt man die organische Phase nacheinander mit 200 ml Wasser, 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie noch zweimal mit je 200 ml Wasser aus und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Eine saubere Phasentrennung der dabei entstehenden Emulsionen wurde durch Zentrifugieren erreicht. Man engt i. Vak. ein und nimmt den Rückstand in 100 ml Chloroform/absol. Methanol (1:1) auf. Man wiederholt diesen Prozeß noch einmal und erhält 4.60 g eines gelben Schaums, der, in wenig Chloroform gelöst, auf 13 Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und einmal in Chloroform/Aceton (9:1) entwickelt wird. Die gelbe Zone im mittleren Teil der Platte wird mit Essigester eluiert und zu **9** (0.90 g; 12%) eingengt.

<sup>44)</sup> J. Davoll, B. Lythgoe und A. R. Todd, J. Chem. Soc. **1948**, 967.

<sup>45)</sup> B. Loev und M. M. Goodman, Chem. Ind. (London) **1967**, 2026.

c) 1.0 g fein pulverisiertes und gut getrocknetes **13** wird zu einer Lösung von **3**<sup>43)</sup> (hergestellt aus 1.15 g 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -*D*-ribofuranose) in 50 ml absol. Toluol gegeben und der Ansatz 3 h unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß rückfließend gekocht. Man saugt das abgeschiedene Silberbromid ab und engt das Filtrat i. Vak. zur Trockne ein. Es hinterbleiben 1.55 g gelber Schaum, der, in 10 ml Chloroform gelöst, auf 7 präparative Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und einmal mit Chloroform/Aceton (9:1) entwickelt wird.

Durch Elution der gelben Zone im mittleren Teil der Platte mit Essigester erhält man 0.28 g (16%) **9**.

Die am langsamsten laufende, unter UV-Licht 254 nm blau absorbierende Zone wird mit  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (1:1) eluiert, dann eingengt, wobei 0.135 g (8%) chromatographisch reines **6** erhalten werden.

**15** wird aus der am weitesten laufenden gelben Zone mit Essigester eluiert. Nach dem Einengen erhält man 90 mg (5%) eines gelben Schaums.

Aus der unter UV-Licht 254 nm blau absorbierenden Zone im mittleren Teil der Platte erhält man durch Elution mit Essigester und nachfolgendes Einengen am Rotationsverdampfer 0.11 g (11%) 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -*D*-ribofuranose<sup>46)</sup>, chromatographisch und spektroskopisch mit authentischem Material übereinstimmend.

*6,7-Diphenyl-2-thioxo-4-(2,3,5-tri-O-acetyl- $\beta$ -*D*-ribofuranosyloxy) dihydropteridin (10)*: Nach der Auftrennung des bei der Darstellung von **7** entstandenen Reaktionsgemisches befindet sich **10** in der mittleren, unter UV-Licht 254 nm dunkel absorbierenden, blaßgelben Zone. Man eluiert sie mit Essigester, engt zur Trockne ein und erhält 0.924 g (17%) eines chromatographisch reinen gelben Schaums. Umkristallisation aus 10 ml Isopropylalkohol ergibt 0.653 g (11%) gelbe Kristalle vom Schmp. 122–126°C.

$\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$  (590.6) Ber. C 58.97 H 4.44 N 9.49 Gef. C 58.82 H 4.49 N 9.37

*Quecksilber-monobromid-(4-oxo-6,7-diphenyldihydropteridin-2-thiolat) (12)*: Man vereinigt die auf 50°C erwärmten Lösungen von 0.83 g **1**<sup>23)</sup> in 50 ml Wasser/2.5 ml 1 N NaOH und von 0.90 g Quecksilber(II)-bromid in 30 ml Ethanol unter kräftigem Rühren in einem Guß. Der entstandene Niederschlag wird nach 15 min scharf abgesaugt, nacheinander mit Ethanol und Ether gewaschen und bei 100°C getrocknet. Man erhält 1.31 g (86%) eines blaßgelben amorphen Feststoffs, der ohne weitere Reinigung für die Glycosidierungsreaktionen verwendet wird.

*Silber-(4-oxo-6,7-diphenyldihydropteridin-2-thiolat) (13)*: 1.0 g **1** wird in 3 ml 1 N NaOH und 35 ml Wasser bei 50°C gelöst. Nach Zugabe einer ebenfalls auf 50°C erwärmten Lösung von 0.51 g Silbernitrat in 10 ml Wasser wird 15 min kräftig gerührt. Der gebildete gelbe Niederschlag wird scharf abgesaugt, nacheinander mit Ethanol und Ether gewaschen und bei 100°C getrocknet. Ausb. 1.15 g (87%).

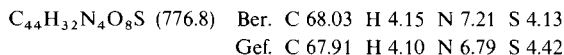
$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{AgN}_4\text{OS}$  (439.3) Ber. C 49.22 H 2.52 N 12.76 Gef. C 48.61 H 2.55 N 12.09

*4-Oxo-6,7-diphenyl-2-thioxo-3-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -*D*-ribofuranosyl) tetrahydropteridin (15)*

a) 5.0 g gut getrocknetes und fein pulverisiertes **12** werden in 200 ml absol. Toluol aufgeschlämmt und mit einer Lösung von **3**<sup>43)</sup> (hergestellt aus 4.12 g (8.17 mmol) 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -*D*-ribofuranose) in 50 ml absol. Toluol versetzt. Man kocht anschließend 6 h unter Rühren bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß, gibt etwas Methanol zu, filtriert vom Ungelösten ab und engt zur Trockne ein. Der feste Rückstand wird mit 300 ml Chloroform behandelt, die Lösung daraufhin dreimal mit je 150 ml 15proz. KI-Lösung und anschließend noch 150 ml Wasser ausgeschüttelt. Eine saubere Phasentrennung der dabei entstandenen Emulsionen wurde durch Zentrifugieren erreicht. Nach Trocknen der Chloroformphase mit Natriumsulfat wird eingengt, der gelbe Schaum (5.60 g) in 40 ml Chloroform gelöst und auf zwei Kieselgeltrockensäulen<sup>45)</sup>

<sup>46)</sup> R. K. Ness, H. W. Diehl und H. G. Fletcher jr., J. Am. Chem. Soc. **76**, 763 (1954).

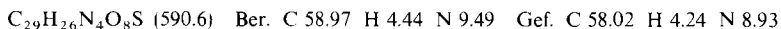
(117 × 3 cm) aufgetragen. Man entwickelt mit Chloroform/Aceton (9:1). Die gelbe Zone im mittleren Teil der Säule (ca. 55.5–68.5 cm), unter UV-Licht 366 nm an der dunklen Absorption erkennbar, wird herausgeschnitten und mit Essigester eluiert. Nach Einengen i. Vak. erhält man einen gelben Schaum (3.43 g), hauptsächlich aus **15** und **9** bestehend. Zur Trennung werden die 3.43 g Rohprodukt in 25 ml Chloroform/Aceton (9:1) gelöst, auf eine Kieselgelsäule (52 × 4.5 cm) aufgetragen und mit demselben Lösungsmittel eluiert. Die erste Hauptfraktion der Säule ergibt nach Einengen 2.28 g (36%) eines gelben Schaums. Zur Analyse werden 0.34 g aus 28 ml Methanol umkristallisiert, wobei 0.12 g gelber amorpher Feststoff anfällt, der folgendes Schmelzverhalten zeigt: 139–145°C Sintern; 145–147°C Schmelzen.



Bei fortgesetzter Säulenchromatographie vorstehender Aufarbeitung wird als nächste Fraktion nach Einengen **9** erhalten (0.48 g; 8%).

b) 1.0 g **6** und 4.0 g HgBr<sub>2</sub> werden in 100 ml wasserfreiem Benzol 8 h unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend gekocht. Die anfangs farblose Lösung verfärbt sich nach kurzer Zeit gelb. Nach dem Erkalten wird vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Man nimmt den Rückstand in 100 ml Chloroform auf und filtriert von wenig Ungelöstem ab. Zur Entfernung der Quecksilbersalze wird dreimal mit je 100 ml 20proz. KI-Lösung ausgeschüttelt. Die abgetrennte organische Phase wird mit 100 ml Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen i. Vak. erhält man 0.93 g Rohprodukt als blaßgelben Schaum. Man löst in 10 ml Chloroform, gibt auf eine Kieselgeltrockensäule<sup>45)</sup> (111 × 3 cm) und entwickelt im System Chloroform/Aceton (9:1). Die gelbe Zone im Bereich 69.5–77 cm wird herausgeschnitten, mit 200 ml Essigester eluiert und zur Trockne eingengt: 0.302 g eines gelben Schaums, nach dem Chromatogramm noch Spuren von Verunreinigungen enthaltend. Er wird, in wenig Chloroform gelöst, auf drei präparative Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Man entwickelt einmal mit Chloroform/Aceton (9:1), eluiert die Hauptzone mit Essigester, engt zur Trockne ein und erhält 0.10 g (10%) **15** als gelben Schaum, nach chromatographischem und spektroskopischem Vergleich identisch mit dem unter a) dargestellten Produkt.

4-Oxo-6,7-diphenyl-2-thioxo-3-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)tetrahydropteridin (**16**): 3.0 g gut getrocknetes und fein pulverisiertes **12** werden, in 75 ml absol. Toluol aufgeschlämmt, mit einer Lösung von 1-Brom-2,3,5-tri-O-acetyl-1-desoxyribofuranose (**5**)<sup>47)</sup> (hergestellt aus 1.56 g 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl-β-D-ribofuranose) in 75 ml absol. Toluol versetzt. Man kocht anschließend 6 h unter Rühren bei Feuchtigkeitsausschluß und arbeitet wie bei **15** auf. Nach dem Ausschütteln mit KI-Lösung und Einengen erhält man einen gelben Schaum (1.91 g). Man löst den Rückstand in wenig Chloroform und trägt in 0.19-g-Portionen auf 10 Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) auf. Dann wird einmal in Chloroform/Aceton (9:1) entwickelt. **16** befindet sich in der am weitesten laufenden gelben Zone. Man eluiert sie mit Essigester und engt zu einem gelben Schaum (0.58 g; 20%) ein. Umkristallisation aus 12 ml Isopropylalkohol ergibt nach Trocknen bei 100°C 0.48 g (17%) gelbe Kristalle vom Schmp. 175–179°C.



Aus der blaßgelben Zone mit kleinerem R<sub>F</sub>-Wert wird **10** mit Essigester eluiert.

4-Oxo-6,7-diphenyl-3-(β-D-ribofuranosyl)-2-thioxotetrahydropteridin (**17**): Zu 0.035 g Natrium in 15 ml absol. Methanol gibt man 0.90 g **15** und rührt unter Feuchtigkeitsausschluß 27 h bei Raumtemp. Nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung eines feinkristallinen Niederschlags. Ohne vorherige Abtrennung des Feststoffs wird auf ein kleineres Volumen eingengt, mit 25 ml

<sup>47)</sup> H. Zinner, A. Koine und H. Nimz, Chem. Ber. **93**, 2705 (1960).

Wasser versetzt und zweimal mit je 30 ml Ether ausgeschüttelt. Man trennt die wäßr. Phase ab und säuert sie mit Eisessig an. Aus der trüben Lösung scheidet sich ein Öl ab, welches sich durch Zugabe von wenig Methanol wieder auflöst. Nach 24 h im Eisschrank erhält man 0.38 g (71%) gelbe Kristalle vom Schmp. 198–199°C.

$C_{23}H_{20}N_4O_5S$  (464.5) Ber. C 59.47 H 4.34 N 12.06 Gef. C 59.45 H 4.44 N 12.09

*4-Oxo-6,7-diphenyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-2-thioxotetrahydropteridin* (**18**): 1.0 g gut getrocknetes und fein pulverisiertes **12** und 0.67 g α-Acetobromglucose (**14**)<sup>48)</sup> werden in 50 ml absol. Toluol 8 h unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend unter Rühren gekocht. Nach dem Abkühlen wird vom Ungelösten abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 150 ml Chloroform gelöst und zur Entfernung der Quecksilbersalze dreimal mit je 75 ml 15proz. KI-Lösung ausgeschüttelt. Eine saubere Phasentrennung der dabei entstandenen Emulsionen wurde durch Zentrifugieren erreicht. Die organische Phase wird zweimal mit je 75 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren engt man die Lösung am Rotationsverdampfer zu einem gelben Schaum, löst in 6 ml Chloroform, trägt auf sechs präparative Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt einmal mit Chloroform/Aceton (9:1). **18** befindet sich in der am weitesten laufenden, unter UV-Licht 254 nm dunkel absorbierenden, gelben Zone. Ihre Elution mit Essigester und nachfolgendes Einengen i. Vak. führt zu 0.17 g (16%) eines gelben Schaums, der in 6 ml Chloroform gelöst und mit 35 ml Petroläther (50–70°C) ausgefällt wird. Man erhält 0.15 g (14%) eines blaßgelben, amorphen Feststoffs mit folgendem Schmelzverhalten: ab 145°C Sintern; bei 152°C Schmelzen.

$C_{32}H_{30}N_4O_{10}S$  (662.7) Ber. C 57.99 H 4.56 N 8.46 Gef. C 57.68 H 4.74 N 7.85

*6,7-Diphenyl-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2-thioxodihydropteridin* (**19**): Die langsamer laufende gelbe Zone vorstehender Aufarbeitung wird nach Elution mit Essigester zu einem gelben Schaum eingengt. Umkristallisation aus 10 ml Methanol ergibt 0.165 g (15%) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 236–238°C (Zers.).

$C_{32}H_{30}N_4O_{10}S$  (662.7) Ber. C 57.99 H 4.56 N 8.46 Gef. C 57.80 H 4.47 N 8.38

*6,7-Diphenyl-4-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)-2-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosylthio)pteridin* (**20**): Die bei der Plattentrennung von **9** (Vorschrift c) am weitesten wandernde, unter UV-Licht 254 nm blau absorbierende Zone knapp oberhalb von **15** wird mit heißem Essigester eluiert. Diese Fraktion muß nach Einengen nochmals über vier analytische Kieselgelplatten (20 × 20 cm) durch einmalige Entwicklung mit Chloroform/Aceton (9.8/0.2) weiter aufgetrennt werden. Aus der Hauptzone erhält man nach Umkristallisation aus Chloroform/Petroläther 16 mg **20**, das allerdings nicht völlig kieselgelfrei und demzufolge auch nicht analytisch rein ist. Schmp. 110–117°C.

*4-Oxo-6,7-diphenyl-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylthio)dihydropteridin* (**21**): **21** befindet sich in der am langsamsten laufenden, unter UV-Licht 254 nm blau absorbierenden, Zone der schichtchromatographischen Auftrennung von **18**. Sie wird mit Essigester eluiert und zu einem nahezu farblosen Schaum (0.05 g; 5%) eingengt. Zur Analyse wird in 0.5 ml Chloroform gelöst und mit Petrolether (50–70°C) behandelt, wobei **21** als amorpher Feststoff mit folgendem Schmelzverhalten anfällt: ab 142°C Sintern; 148–153°C Schmelzen.

$C_{32}H_{30}N_4O_{10}S$  (662.7) Ber. C 57.99 H 4.56 N 8.46 Gef. C 57.84 H 4.51 N 8.48

<sup>48)</sup> C. E. Redemann und C. Niemann, Org. Synth., Coll., Vol. III, 11 (1955).