

Nucleoside, IX¹⁾

Synthese und Eigenschaften von Lumazin-nucleosiden — Strukturanaloga des Uridins und Thymidins

Götz Ritzmann*) und Wolfgang Pfeiderer*

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

Eingegangen am 2. Januar 1973

Die Umsetzungen von Lumazin (1), seinem 6,7-Dimethyl- (2) und 6,7-Diphenyl-Derivat (3) mit 1-Haloge- bzw. 1-Acyloxyribose- und 2-Desoxyribose-Derivaten nach der Silyl-Methode werden beschrieben. Als Hauptprodukte werden die Lumazin-*N*-1-nucleoside gebildet. 1,3-Diglycoside entstehen in untergeordnetem Maße, während die *N*-3-Nucleoside meist nur in Spuren nachweisbar sind. Die Strukturen der neu synthetisierten Produkte werden durch UV- und NMR-spektroskopische Untersuchungen gesichert.

Nucleosides, IX¹⁾

Synthesis and Properties of Lumazine Nucleosides — Structural Analogs of Uridine and Thymidine

Glycosidation reactions of lumazine (1) and its 6,7-dimethyl (2) and 6,7-diphenyl derivative (3) with 1-halo- and 1-acyloxyribose and 2-deoxyribose derivatives respectively via the silyl method are described. The main reaction products turned out to be the lumazine-*N*-1 nucleosides. 1,3-Diglycosides are formed in minor amounts whereas in most cases the *N*-3 nucleosides are present only in trace quantities. The structures of the newly synthesized reaction products have been established by u. v. and n. m. r. spectra.

Die erfolgreiche Synthese von Pteridin-*N*-8-glycosiden²⁾, welche als Strukturanaloga der Purin-nucleoside angesehen werden können, war ausschlaggebend für analoge Untersuchungen zur Direktglycosidierung auch am Pyrimidinteil des Pteridingerüsts. Das Ziel war die bevorzugte *N*-1-Substitution, um so die strukturelle Verwandtschaft zu den Pyrimidin-nucleosiden herzustellen. Da die Synthesemethode in der Birkofer-Variante³⁾ der Hilbert-Johnson-Reaktion⁴⁾ besteht und als Voraussetzung das Vorhandensein von Amidfunktionen erfordert, fiel unsere Wahl zunächst auf das Lumazinsystem⁵⁾ als Ausgangsmaterial. Es zeigte sich, daß das Lumazin (1) selbst

*) Teil der Dissertation G. Ritzmann, Univ. Konstanz 1971.

1) VIII. Mitteil.: W. Hutzenlaub und W. Pfeiderer, Chem. Ber. 106, 665 (1973).

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

3) L. Birkofer, A. Ritter und H. P. Köhlthau, Chem. Ber. 97, 934 (1964). L. Birkofer und A. Ritter, Angew. Chem. 77, 414 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 4, 417 (1965).

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

5) G. Ritzmann, K. Harzer und W. Pfeiderer, Angew. Chem. 83, 975 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 10, 932 (1971).

sowie sein 6,7-Dimethyl- (2) und 6,7-Diphenyl-Derivat (3) durch mehrstündiges Kochen in Hexamethyldisilazan bei Gegenwart von etwas Ammoniumsulfat⁶⁾ als Katalysator glatt in die entsprechenden 2,4-Bis(trimethylsiloxy)pteridine 4–6 übergeführt werden können. Es handelt sich um niedrigschmelzende Substanzen, welche im Hochvakuum destillierbar sind und deren Struktur auf einem Vergleich der UV-Absorptionsspektren von 4 mit 2,4-Dimethoxypteridin⁷⁾ (Abb. 1) sowie dem Fehlen von Schwingungsabsorptionen im Doppelbindungsereich über 1600 cm^{-1} in den IR-Spektren basiert.

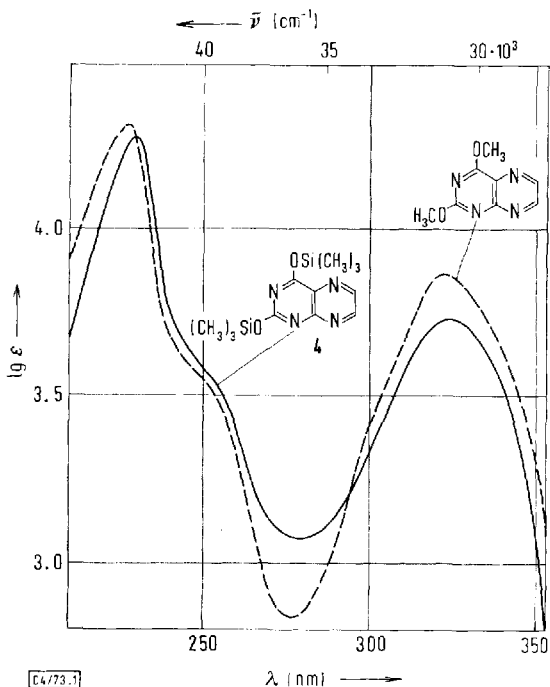
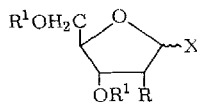
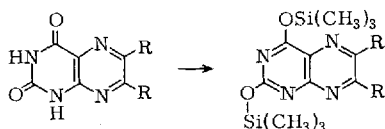


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren von 2,4-Bis(trimethylsiloxy)- (4) — (n-Heptan) und 2,4-Dimethoxypteridin --- (pH 6.0)



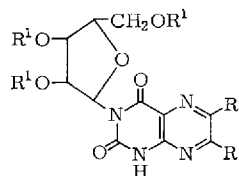
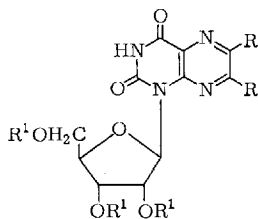
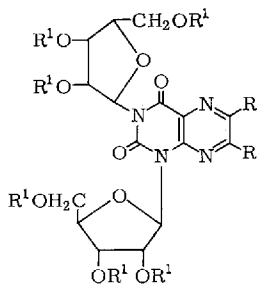
	R
1	H
2	CH ₃
3	C ₆ H ₅

	R
4	H
5	CH ₃
6	C ₆ H ₅

	X	R	R ¹
7	Br	OCOC ₆ H ₅	COC ₆ H ₅
8	OCOC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅	COC ₆ H ₅
9	Cl	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO

⁶⁾ E. Wittenburg, Chem. Ber. **101**, 1095, 1614 (1968).

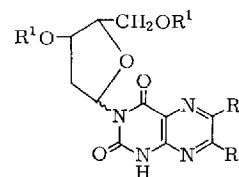
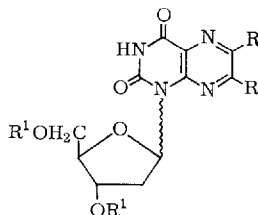
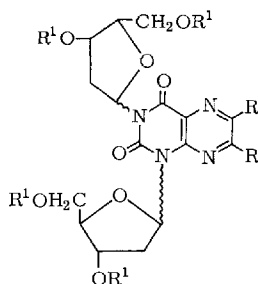
⁷⁾ W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **90**, 2582 (1957).



	R	R ¹
10	H	COC ₆ H ₅
11	CH ₃	COC ₆ H ₅
12	C ₆ H ₅	COC ₆ H ₅
13	C ₆ H ₅	H

	R	R ¹
14	H	COC ₆ H ₅
15	CH ₃	COC ₆ H ₅
16	C ₆ H ₅	COC ₆ H ₅
17	H	H
18	CH ₃	H
19	C ₆ H ₅	H

	R	R ¹
20	H	COC ₆ H ₅
21	CH ₃	COC ₆ H ₅
22	C ₆ H ₅	COC ₆ H ₅
23	C ₆ H ₅	H



	R	R ¹
24	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO
25	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO
26	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO

	R	R ¹
27α	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO
27β	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO
28α	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO
28β	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO
29α	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO
29β	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO
30α	H	H
30β	H	H
31α	CH ₃	H
31β	ClI ₃	II
32α	C ₆ H ₅	H
32β	C ₆ II ₅	H

	R	R ¹
33α	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO
33β	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CO

Die weiteren Umsetzungen der silylierten Pteridine **4**–**6** mit 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-brom-1-desoxy-*D*-ribofuranose (**7**) in Benzol mit nahezu molaren Mengen an HgO/HgBr₂ als Katalysator – Bedingungen, wie sie von *Wittenburg*⁶⁾ bei Glycosidierungen des Uracilsystems angewandt wurden – führten jeweils zu zwei säulenchromatographisch trennbaren Reaktionsprodukten. Je nach der Natur der eingesetzten Ausgangssubstanzen geben sich die gebildeten Pteridin-glycoside entweder durch Absorption bzw. schwaches Fluoreszenzverhalten (**1**, **2**) im UV-Licht zu erkennen, oder aber bleibt die leuchtend blaue Fluoreszenz wie im Falle **3** auch in den Substitutionsprodukten erhalten. Bei der chromatographischen Auftrennung der Reaktionsgemische an Kieselgel werden zunächst die schneller wandernden und besser löslichen 1,3-Diriboside **10**–**12** als Nebenprodukte isoliert, während die Hauptfraktion aus dem 1-(2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranosyl)lumazin (**14**) bzw. dem entsprechenden 6,7-Dimethyl- (**15**) und 6,7-Diphenyl-Derivat (**16**) besteht.

Daneben läßt sich im Dünnschichtchromatogramm jeweils noch ein drittes Produkt mit mittlerem R_F -Wert in Spuren nachweisen. Es handelt sich hierbei aller Wahrscheinlichkeit nach stets um die 3-substituierten Monoriboside **20**–**22**, denn im Falle von **3** gelang es, unter modifizierten Reaktionsbedingungen⁸⁾ durch Umsetzung des 6,7-Diphenyl-2,4-bis(trimethylsilyloxy)pteridins (**6**) mit 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranose (**8**) in Dichloräthan bei Raumtemp. mit SnCl₄ als Katalysator neben jeweils 20% **12** und **16** das dritte Produkt in 7.5% Ausbeute zu isolieren und als 6,7-Diphenyl-3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranosyl)lumazin (**22**) zu identifizieren.

Die Überführung der blockierten Derivate **14**, **15**, **16** und **22** in die freien Lumazinnucleoside **17**, **18**, **19** und **23** gelang nach der *Zemplén*-Methode⁹⁾ mit Natriummethylat in absol. Methanol sehr glatt und in hohen Ausbeuten. Eine Ausnahme bildete erwartungsgemäß aufgrund der bekannten Alkalilabilität 1,3-disubstituierter Lumazine^{10,11)} die Entbenzoylierung von **12**, das lediglich in 19proz. Ausbeute das 6,7-Diphenyl-1,3-bis(β -*D*-ribofuranosyl)lumazin (**13**) lieferte. Interessant ist dabei, daß ebenso wie bei den 1,3-Diglycosyluracilen¹²⁾ die beiden Ribosylreste den Lumazininring im Vergleich zu den 1,3-Dialkyl-Derivaten zusätzlich stark labilisieren.

Die Anwendung der Silyl-Methode zur Darstellung von Lumazin-(2-desoxyribosiden) führt ebenfalls zum Erfolg, wenn man die silylierten Ausgangsprodukte **4**–**6** mit 3,5-Di-*O*-*p*-toluoyl-2-desoxyribofuranosylchlorid (**9**) in der üblichen Weise umsetzt. Erwartungsgemäß resultieren hierbei komplexere Reaktionsgemische, da es in dieser Reihe aufgrund des fehlenden 2-Acyloxy-Substituenten am Kohlenhydrat zu keiner nachbargruppeninduzierten, stereoselektiven *trans*-Knüpfung¹³⁾ der glycosidischen Bindung kommen kann. Es werden jeweils Anomerengemische gefunden, welche sich bei den Lumazin-1- und -3-mono-(2-desoxyribosiden) durch schwierige

⁸⁾ U. Niedballa und H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **82**, 447 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 461 (1970).

⁹⁾ G. Zemplén, A. Geres und J. Hadacsy, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **69**, 1827 (1936).

¹⁰⁾ A. Albert, D. J. Brown und H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc.* **1956**, 2066.

¹¹⁾ W. V. Curran und R. B. Angier, *J. Org. Chem.* **27**, 1366 (1962).

¹²⁾ G. T. Rogers und T. L. V. Ulbricht, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2450.

¹³⁾ R. S. Tipson, *J. Biol. Chem.* **130**, 55 (1939); B. R. Baker, *Ciba-Foundation Symposium Chemistry and Biology of Purines*, S. 120, J. and A. Churchill Ltd., London 1957.

säulen- und schichtchromatographische Trennungen in die Komponenten zerlegen lassen, während dies bei den aus jeweils 4 Stereoisomeren bestehenden 1,3-Bis-(2-desoxyriboseyl)-Gemischen nicht möglich war. Auch mußten wir feststellen, daß in dieser Reihe die Produktverteilung stark von den Reaktionsbedingungen abhängt, wobei vor allem die bevorzugte Bildung der 1,3-Bis(2-desoxyribofuranosyl)lumazine aus den Umsetzungen äquimolarer Mengen an silyliertem Lumazin und Halogenose auffällt. Eine Verbesserung der Ausbeuten an den *N*-1-Mono-(2-desoxyriboseiden) wird dann erzielt, wenn man dem siedenden Reaktionsgemisch aus 2,4-Bis(trimethylsiloxy)pteridin und HgO/HgBr₂ in Benzol die im selben Solvens gelöste Halogenose **9** im Laufe mehrerer Stunden langsam zutropft. Aus **5** läßt sich auf diesem Wege auch das anomere Gemisch des 6,7-Dimethyl-3-(3,5-di-*O*-*p*-toluoyl-2-desoxyribofuranosyl)lumazins (**33α** + **β**) in ausreichenden Mengen isolieren, und seine weitere Auftrennung in die reinen Komponenten lieferte in Analogie zu **27**, **28** und **29** wieder etwa dreimal soviel α - wie β -Anomeres. Bei der Auftrennung des Anomergemisches wurde festgestellt, daß zunächst durch Umkristallisieren aus Methanol eine reine Fraktion erhalten wird, die im Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel im System Chloroform/Aceton (9:1) stets den kleineren R_F -Wert der beiden Komponenten zeigt und sich in allen von uns untersuchten Fällen als das α -Anomere herausstellte. Die β -2-Desoxyriboseide dagegen können nur durch präparative Schichtchromatographie aus den jeweiligen Filtraten gewonnen werden. Entacylierungen wurden mit den reinen Anomeren von **27**, **28** und **29** wieder nach *Zemplén*⁹⁾ durchgeführt und lieferten in meist guten Ausbeuten die freien α - und β -Lumazin-*N*-1-(2-desoxynucleoside) **30–32**.

Die exakte Strukturermittlung der verschiedenen neu synthetisierten Produkte haben wir auf UV- und NMR-spektroskopischem Wege durchgeführt. Die Stellung der Kohlenhydratreste, welche aufgrund der Alkalistabilität der glycosidischen Bindungen an die Ring-N-Atome geknüpft sein müssen, läßt sich am besten aus UV-Spektrenvergleichen der Monoanionen der entacylierten Produkte mit denen der entsprechenden 1- bzw. 3-Methylumazin-Derivate ermitteln (Tab. 1, Abb. 2 und 3).

Tab. 1. Physikalische Daten von Lumazin-nucleosiden

-lumazin	pK-Wert*) in Wasser 20°C	UV-Absorptionsspektren λ_{\max} (nm)				lg ϵ		pH- Wert	Molekül- art **)		
1-Methyl-	8.45 \pm 0.03 ⁷⁾	232	329	4.07	3.86	6.3	0				
		242	281	339	4.19	3.54	3.89	10.5	—		
3-Methyl-	8.00 \pm 0.02 ⁷⁾	231	326	4.15	3.88	5.8	0				
		215	244	268	362	4.02	4.25	3.98	3.81	10.0	—
1,3-Dimethyl-		235	328	4.17	3.82	Methanol	0				
1,6,7-Trimethyl- ^{a)}	9.21 \pm 0.1	[225]	250	333	[4.28]	3.97	3.98	1.0	0		
		246	280	340	4.27	3.45	4.05	11.0	—		
3,6,7-Trimethyl- ^{a)}	8.52 \pm 0.1	232	328	4.21	4.03	5.0	0				
		245	271	360	4.25	4.06	3.87	11.0	—		
1,3,6,7-Tetramethyl-		237	[253]	333	4.16	[3.92]	3.92	Methanol	0		
1-Methyl-6,7-diphenyl- ^{a)}	8.64 \pm 0.1	222	276	365	4.44	4.21	4.18	6.0	0		
		[220]	266	367	[4.32]	4.25	4.16	11.0	—		
3-Methyl-6,7-diphenyl- ^{a)}	8.01 \pm 0.07	223	270	361	4.44	4.16	4.19	2.0	0		
		[240]	288	384	[4.31]	4.34	4.09	11.0	—		
1,3-Dimethyl-6,7-diphenyl-		228	275	365	4.41	4.19	4.18	7.0	0		
1,3-Bis(2,3,5-tri- <i>O</i> - benzoyl- β -D-ribo- furanosyl)-	(10)	229	315	4.95	3.96	Methanol	0				

Tab. 1 (Fortsetzung)

-lumazin	pK-Wert**) in Wasser 20°C	UV-Absorptionsspektren					pH- Wert	Molekül- art**)
		λ_{\max}	(nm)	lg ϵ				
6,7-Dimethyl-1,3-bis-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl- β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (11)		229	323	5.02	4.09		Methanol	0
6,7-Diphenyl-1,3-bis-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl- β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (12)		229	273 360	4.98	4.32 4.13		Methanol	0
6,7-Diphenyl-1,3-bis-(β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (13)		[220]	273 361	[4.40]	4.20 4.15	5.0		0
1-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl- β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (14)		231	315	4.71	3.84		Methanol	0
6,7-Dimethyl-1-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl- β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (15)		229	326	4.75	4.01		Methanol	0
6,7-Diphenyl-1-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl- β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (16)		228	272 358	4.84	4.35 4.16		Methanol	0
1-(β - <i>D</i> -Ribofuranosyl)- (17)	8.31 \pm 0.2	228	315	4.11	3.86	3.0		0
		237	277 323	4.16	3.59 3.86	11.0		--
6,7-Dimethyl-1-(β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (18)	8.60 \pm 0.09	[245]	323	[3.99]	3.99	3.0		0
		240	272 330	4.20	3.51 4.01	11.0		--
6,7-Diphenyl-1-(β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (19)	8.48 \pm 0.09	221	273 358	4.42	4.19 4.14	4.0		0
		[220]	265 358	[4.38]	4.29 4.19	11.0		--
6,7-Diphenyl-3-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl- β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (22)		229	273 364	4.83	4.30 4.21		Methanol	0
6,7-Diphenyl-3-(β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (23)	7.86 \pm 0.06	[220]	272 363	[4.43]	4.19 4.19	1.0		0
		[240]	292 388	[4.41]	4.39 4.07	11.0		--
1,3-Bis(3,5-di- <i>O</i> - <i>p</i> -toluoyl-2-desoxy- <i>D</i> -ribofuranosyl)- (24)		239	316	4.88	3.86		Methanol	0
6,7-Dimethyl-1,3-bis-(3,5-di- <i>O</i> - <i>p</i> -toluoyl-2-desoxy- <i>D</i> -ribofuranosyl)- (25)		239	326	4.87	3.95		Methanol	0
6,7-Diphenyl-1,3-bis-(3,5-di- <i>O</i> - <i>p</i> -toluoyl-2-desoxy- <i>D</i> -ribofuranosyl)- (26)		237	270 461	4.90	4.35 4.18		Methanol	0
1-(3,5-Di- <i>O</i> - <i>p</i> -toluoyl-2-desoxy- α - bzw. - β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (27 α ; 27 β)		238	315	4.61	3.79		Methanol	0
6,7-Dimethyl-1-(3,5-di- <i>O</i> - <i>p</i> -toluoyl-2-desoxy- α - bzw. - β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (28 α ; 28 β)		238	325	4.66	3.97		Methanol	0
6,7-Diphenyl-1-(3,5-di- <i>O</i> - <i>p</i> -toluoyl-2-desoxy- α - bzw. - β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (29 α ; 29 β)		236	272 358	4.67	4.24 4.11		Methanol	0
1-(2-Desoxy- α - bzw. - β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (30 α ; 30 β)	8.14 \pm 0.07	228	315	4.11	3.86	3.0		0
		237	277 323	4.16	3.60 3.86	11.0		--
1-(2-Desoxy- α - bzw. - β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (31 α ; 31 β)	8.82 \pm 0.07	[245]	323	[3.97]	3.97	3.0		0
		240	270 330	4.20	3.47 4.00	11.0		--
1-(2-Desoxy- α - bzw. - β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (32 α ; 32 β)	8.32 \pm 0.1	222	274 360	4.40	4.16 4.11	3.0		0
		[220]	266 360	[4.38]	4.29 4.19	11.0		--
6,7-diphenyl- (32 α ; 32 β)								
6,7-Dimethyl-3-(3,5-di- <i>O</i> - <i>p</i> -toluoyl-2-desoxy- α - bzw. - β - <i>D</i> -ribofuranosyl)- (33 α ; 33 β)		239	330	4.62	3.97		Methanol	0

*) Spektrophotometrisch bestimmt nach A. Albert und E. P. Serjeant, Ionization Constants of Acids and Bases, S 69, Methuen & Co., Ltd. London 1962.

***) 0 = Neutralkmolekül; -- = Monoanion

]] Schulter

*) W. Pfeiderer und H. Fink, Chem. Ber. 96, 2950 (1963).

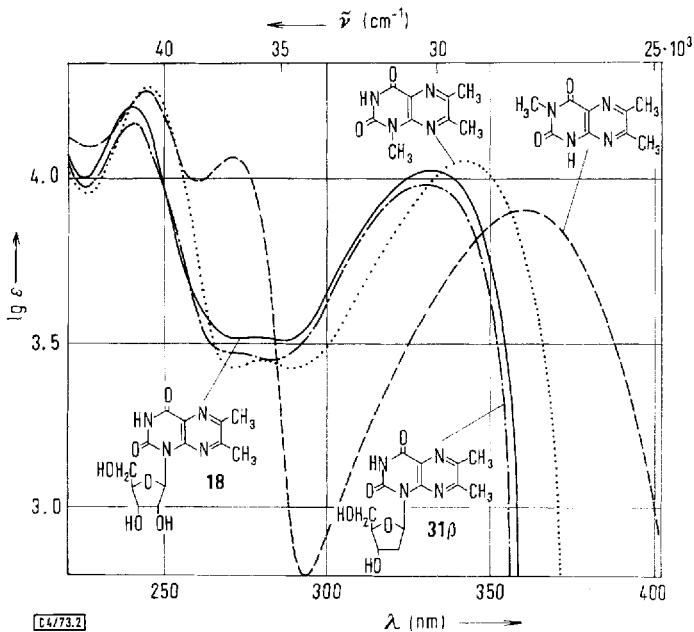


Abb. 2. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen des 3,6,7-Trimethyl-..... 1,6,7-Trimethyl- 6,7-Dimethyl-1-(β-D-ribofuranosyl)- (18) ——— und 1-(2-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-6,7-dimethylumazins (31β) - - - - - bei pH 11.0

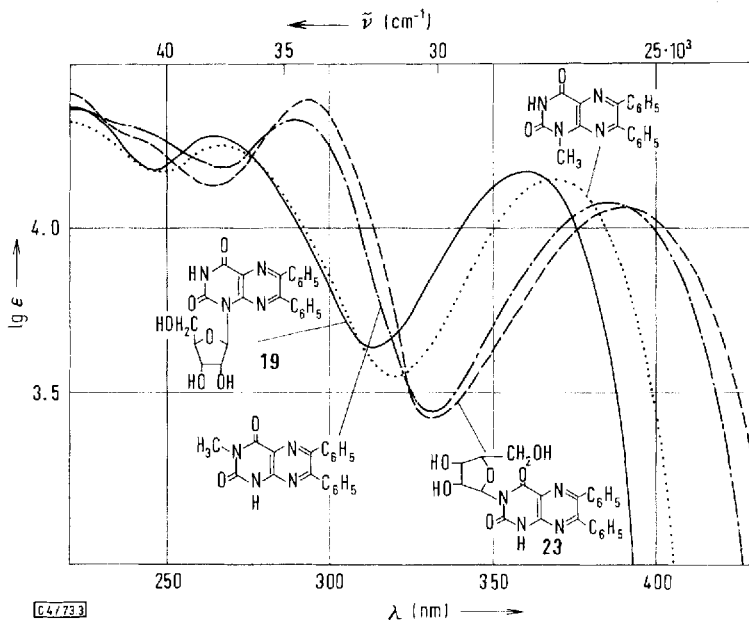


Abb. 3. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen des 1-Methyl-6,7-diphenyl-..... 3-Methyl-6,7-diphenyl- 6,7-Diphenyl-1-(β-D-ribofuranosyl)- (19) ——— und 6,7-Diphenyl-3-(β-D-ribofuranosyl)umazins (23) - - - - - bei pH 11.0

Es fällt hierbei generell auf, daß mit der Einführung eines Glycosylrestes in die 1-Stellung des Lumazinsystems eine von den 6- und 7-Substituenten abhängige, mehr oder weniger starke hypsochrome Verschiebung des gesamten Spektrums sowohl im Neutralmolekül als auch im Monoanion begleitet ist. Sieht man darüber hinaus den entsprechenden bathochromen Effekt bei einer 3-Substitution, wofür bis jetzt allerdings nur das Beispiel **23** existiert, ebenfalls als Charakteristikum an, so läßt sich dieser Befund für zukünftige Strukturermittlungen sinnvoll verwerten. Aus den spektrophotometrisch bestimmten¹⁴⁾ aciden pK_a -Werten läßt sich lediglich die erwartete, durch den $-I$ -Effekt bedingte schwache Aciditätssteigerung gegenüber den entsprechenden *N*-Methyl-Derivaten ablesen.

Die Entscheidung über die Konfigurationszuordnung der glycosidischen Bindungen zur α - oder β -Reihe konnte anhand von NMR-Spektren getroffen werden. Zunächst durfte damit gerechnet werden, daß aufgrund der gewählten Reaktionsbedingungen

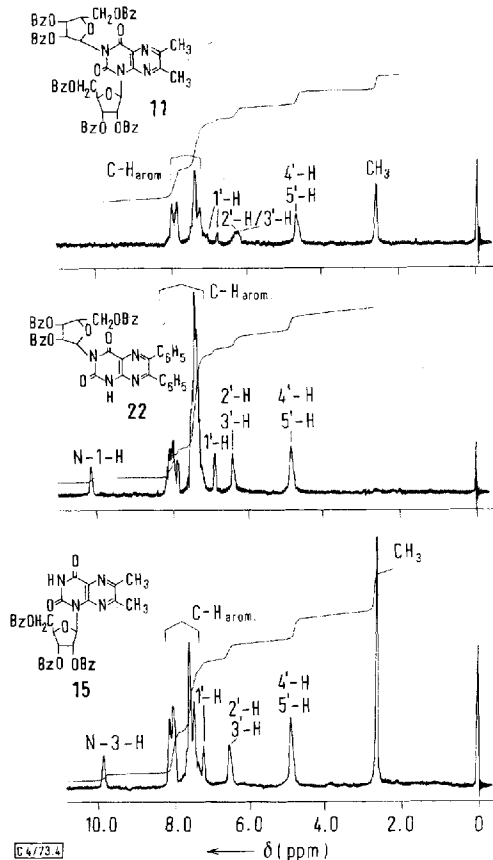


Abb. 4. 60-MHz-NMR-Spektren von **11**, **15** und **22** in Deuteriochloroform (TMS als interner Standard)

¹⁴⁾ A. Albert und E. P. Serjeant, Ionization Constants of Acids and Bases, S. 69, Methuen & Co., Ltd. London 1962.

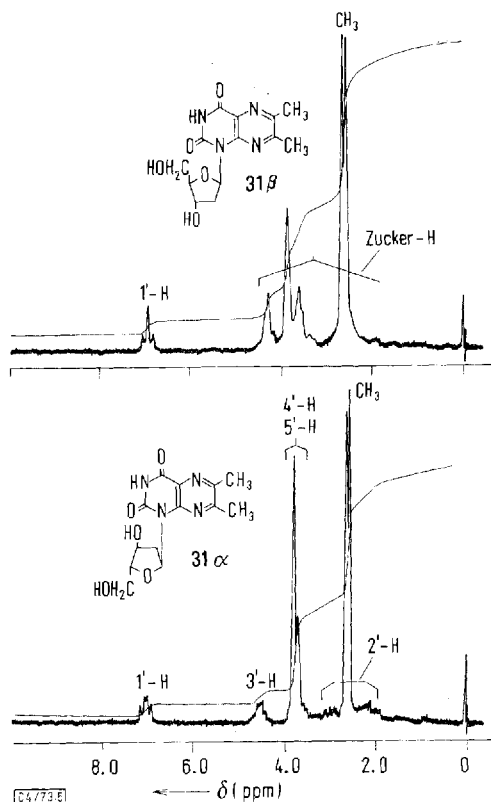


Abb. 5. 60 MHz-NMR-Spektren von **31 α** und **31 β** in DMSO-D₆/10% D₂O

sowohl für die 1- und 3-Mono- als auch die 1,3-Di-ribofuranoside die Stereochemie am C-1-Atom der *Tipson-Bakerschen* „*trans*-Regel“¹³⁾ gehorcht und daß bevorzugt die β -Anomeren gebildet werden. Allerdings darf nicht überschen werden, daß beim Arbeiten speziell in unpolaren Lösungsmitteln auch die α -Anomeren in Erscheinung treten können¹⁵⁾. Bei den freien Ribosiden **13**, **17**, **18**, **19** und **23** war die Zuordnung nicht möglich, da unabhängig von der Position des Kohlenhydratrestes für die interessierende Kopplungskonstante des Anomerenprotons jeweils ein Wert von $J_{1'-H,2'-H} = 3.5$ Hz gefunden wurde, welcher damit außerhalb des durch die *Karplus*-Funktion beherrschten eindeutigen Zuordnungsbereiches¹⁶⁾ liegt. Glücklicherweise beeinflussen aber bei den benzylierten Nucleosiden die raumerfüllenden Substituenten die Konformation der Ribose so günstig, daß die 1'-H-Signale in CDCl₃ immer als Singulett meist im Bereich der Benzoylprotonen auftreten und damit die β -Konfiguration bestätigen (Abb. 4). Lediglich bei **16** war ein Analogieschluß erforderlich, da hier das entscheidende Signal von den aromatischen Protonen überlagert ist. Entsprechend findet man beim Diribosid **12** auch nur ein Signal im entsprechenden Bereich, welches dem Anomerenproton des 3-Substituenten zugeordnet werden muß (Tab. 2).

¹⁵⁾ M. Prystas und F. Sorm, Collect. Czech. Chem. Commun. **31**, 1035 (1966).

¹⁶⁾ R. U. Lemieux und J. W. Lown, Can. J. Chem. **41**, 889 (1963).

Tab. 2. 60 MHz-NMR-Spektren von Lumazin-nucleosiden

	N-3-H	N-1-H	6- und 7- Substituent	1'-H	2'-H 3'-H	4'-H 5'-H	Benzoyl- H	Lösungs- mittel	
(2,3,5-tri-O-benzoyl- β-D-ribofuranosyl)lumazin									
1- (14)	10.26 s (1)	—	8.68 s (2)	7.21 s (1)	6.46 m (2)	4.3—5.4 m (3)	7.0—8.4 m (15)	CDCl ₃	
1,3-Bis- (10)	—	—	8.71 q _{AB} (2)	7.26 s (1)	6.45 m (2)	4.4—5.3 m (6)	7.1—8.4 m (30)	CDCl ₃	
6,7-Dimethyl-1- (15)	9.91 s (1)	—	2.71 s (6)	7.18 s (1)	6.5 m (2)	4.5—5.3 m (3)	7.1—8.4 m (15)	CDCl ₃	
6,7-Dimethyl-1,3-bis- (11)	—	—	2.71 s (6)	7.17 s (1)	6.2—6.5 m (4)	4.5—5.1 m (6)	7.1—8.4 m (30)	CDCl ₃	
6,7-Diphenyl-1- (16)	9.43 s (1)	—	7.4 m (10)	?	5.9—6.5 m (2)	4.3—5.0 m (3)	7.0—8.4 m (16)	CDCl ₃	
6,7-Diphenyl-3- (22)	—	10.17 s (1)	7.4 m (10)	?	6.2—6.5 m (2)	4.5—5.1 m (3)	7.1—8.4 m (15)	CDCl ₃	
6,7-Diphenyl-1,3-bis- (12)	—	—	7.4 m (10)	?	6.6—6.1 m (4)	4.4—5.1 m (6)	7.1—8.4 m (31)	CDCl ₃	
(β-D-ribofuranosyl)- lumazin									
	1'-H	J _{1',2'}	2'-H	J _{2',3'}	3'-H	4'-H 5'-H	6- und 7- Substituent	Lösungs- mittel	
1- (17)	6.56 d (1)	3.2 Hz	4.71 q (1)	5.8 Hz	4.32 t (1)	3.3—4.2 m (3)	8.71 q _{AB} (2)	DMSO-D ₆ /D ₂ O	
6,7-Dimethyl-1- (18)	6.57 d (1)	3.5 Hz	4.72 q (1)	5.5 Hz	4.37 t (1)	3.2—4.1 m (3)	2.57 s (3) + 2.63 s (3)	DMSO-D ₆ /D ₂ O	
6,7-Diphenyl-1- (19)	6.72 d (1)	3.5 Hz	4.92 q (1)	6.0 Hz	4.38 t (1)	3.3—4.1 m (3)	7.37 s (5) + 7.42 s (5)	DMSO-D ₆ /D ₂ O	
6,7-Diphenyl-3- (23)	6.32 d (1)	3.1 Hz	4.67 q (1)	6.1 Hz	4.32 t (1)	3.3—4.1 m (3)	7.44 s (5) + 7.44 s (5)	DMSO-D ₆ /D ₂ O	
6,7-Diphenyl-1,3-bis- (13)	6.70 d (1)	3.4 Hz	—	4.3—4.9 m (4)	—	3.2—4.0 m (6)	7.42 s (5) + 7.47 s (5)	DMSO-D ₆ /D ₂ O	
6.28 d (1)	3.0 Hz	—	—	—	—	—	—	—	
(2-Desoxyribo- furanosyl)lumazin									
	1'-H	J _{1',2'}	J _{1',2''}	2'-H	2'-H	3'-H	4'-H 5'-H	6- und 7- Substituent	Lösungs- mittel
1-α- (30α)	7.07 q (1)	7.7 Hz	5.9 Hz	1.7—3.4 m (2)	4.8—3.4 m (4)	—	8.73 q _{AB} (2)	DMSO-D ₆ /D ₂ O	
1-β- (30β)	6.97 t (1)	7.5 Hz	—	2.0—4.6 m (6)	—	—	8.77 q _{AB} (2)	DMSO-D ₆ /D ₂ O	
6,7-Dimethyl-1-α- (31α)	7.03 q (1)	7.4 Hz	5.7 Hz	1.7—3.3 m (2)	4.3—4.8 m (1)	3.3—4.0 m (3)	2.62 s (3); 2.58 s (3)	DMSO-D ₆ /D ₂ O	
6,7-Dimethyl-1-β- (31β)	6.96 t (1)	7.4 Hz	—	2.0—4.6 m (6)	—	—	2.66 s (3); 2.59 s (3)	DMSO-D ₆ /D ₂ O	
6,7-Diphenyl-1-α- (32α)	7.17 q (1)	7.9 Hz	?	1.7—3.3 m (2)	4.3—4.65 m (1)	3.3—4.1 m (3)	7.49 s (5); 7.39 s (5)	DMSO-D ₆ /D ₂ O	
6,7-Diphenyl-1-β- (32β)	7.09 t (1)	7.9 Hz	?	2.2—3.2 m (2)	—	—	7.43 vs (10)	DMSO-D ₆ /D ₂ O	

s = Singulett; vs = verbleibendes Singulett; d = Doublett; t = Triplett; q = Quadruplett; q_{AB} = AB-Quadruplett; m = Multipllett; ? = Überdeckt.
() Anzahl der Protonen.

Zur Unterscheidung und Zuordnung der anomeren Lumazin-(2'-desoxyriboside) waren dann die NMR-Spektren der freien Nucleoside besonders geeignet, da sie sich an die von Lemieux und Mitarbb.^{17,18)} bei Pyrimidin-(2'-desoxyribonucleosiden) erstmals berichteten und an anderen entsprechenden stickstoffheterocyclischen Systemen, wie den Purin-(2'-desoxyribosiden)¹⁹⁾, bestätigten Befunde anschließen. Wir fanden für die in jeweils höherer Ausbeute entstandenen Anomeren für das 1'-H stets ein Quadruplett mit Kopplungskonstanten von $J_{1',2'} = 7.4-7.9$ Hz bzw. $J_{1',2''} = 5.7-5.9$ Hz und schreiben ihnen daher die α -Konfiguration zu, während sich in den β -Anomeren ein Pseudotriplett zeigt (Abb. 5).

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit und Frau *M. Bischler* für ihre wertvolle Mitarbeit bei der Bestimmung der physikalischen Daten.

Experimenteller Teil

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem Cary-Recording-Spektrophotometer, Modell 15, der Firma Applied Phys. Corp. und die NMR-Spektren mit einem Varian A 60A-Gerät aufgenommen. Die analytischen dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen wurden auf vorgefertigten Folien MN-Polygram Sil G-HR/UV₂₅₄ der Firma Machery Nagel durchgeführt. Für die präparativen chromatographischen Trennungen wurde Merck Kieselgel, für die präparative Dünnschichtchromatographie PF₂₅₄ bzw. Kieselgel für die Säulenchromatographie, Korngröße 0.05–0.2 mm, verwendet. Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

2,4-Bis(trimethylsilyloxy)pteridin (4): 6.6 g (40 mmol) Lumazin (**1**)²⁰⁾ werden ca. 2 d in 30 ml Hexamethyldisilazan unter Zusatz von einigen Kristallen (NH₄)₂SO₄ unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend unter Rühren gekocht bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Das überschüss. Hexamethyldisilazan wird i. Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird ohne weitere Reinigung für die Glycosidierungsreaktionen verwendet. Zur Reinigung kann über einen kurzen Luftkühler i. Hochvak. destilliert werden, Sdp. 120–130°C/0.005 Torr. Das farblose Produkt kristallisiert nach der Destillation und schmilzt bei 95°C.

6,7-Dimethyl-2,4-bis(trimethylsilyloxy)pteridin (5): 7.68 g (40 mmol) 6,7-Dimethylumazin (**2**)²⁰⁾ werden, wie vorstehend beschrieben, silyliert. Nach dem Abdestillieren des überschüss. Hexamethyldisilazans bleibt ein kristalliner, farbloser Feststoff zurück, der bei 120°C schmilzt. **5** wird ohne weitere Reinigung für die Glycosidierungsreaktionen verwendet. Zur Reinigung kann über einen kurzen Luftkühler i. Hochvak. destilliert werden, Sdp. 136°C/2·10⁻⁴ Torr.

6,7-Diphenyl-2,4-bis(trimethylsilyloxy)pteridin (6): 6.36 g (20 mmol) 6,7-Diphenylumazin (**3**)²⁰⁾ werden, wie bei **4** beschrieben, silyliert. Nach dem Abdestillieren des überschüss. Hexamethyldisilazans hinterbleibt ein kristalliner, schwach gelber Feststoff, der bei 160°C schmilzt. **6** wird ohne weitere Reinigung für die Glycosidierungsreaktionen verwendet. Das Produkt ist i. Hochvak. nicht unzersetzt destillierbar.

1,3-Bis(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)lumazin (10): Das aus 40 mmol Lumazin dargestellte **4** wird mit einer Lösung von 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-brom-1-desoxyribofuranose

¹⁷⁾ R. U. Lemieux und M. Hoffer, Can. J. Chem. **39**, 110 (1961).

¹⁸⁾ R. U. Lemieux, Can. J. Chem. **39**, 116 (1961).

¹⁹⁾ M. J. Robins und R. K. Robins, J. Am. Chem. Soc. **87**, 4934 (1965).

²⁰⁾ C. K. Cain, M. F. Malette und E. C. Taylor, J. Am. Chem. Soc. **68**, 1996 (1946).

(7)²¹⁾ (hergestellt aus 20.05 g (40 mmol) 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranose) in 80 ml trockenem Benzol versetzt und nach Zugabe von 10 g HgO und HgBr₂ 4 h bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen versetzt man mit 5 ml Methanol und engt die Reaktionsmischung zur Trockne ein. Man nimmt mit 250 ml Chloroform auf und filtriert vom Ungelösten ab. Mit insgesamt 500 ml 15proz. KJ-Lösung wird die Chloroformlösung dreimal ausgeschüttelt. Anschließend wäscht man einmal mit 150 ml Wasser und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach dem Abfiltrieren engt man die Lösung im Rotationsverdampfer zu einem nahezu farblosen Schaum, der sich aus **10**, **14** und **20** zusammensetzt, ein. Den Schaum löst man in Chloroform und gibt die Lösung auf eine Kieselgelsäule (37 × 7 cm). Man eluiert mit Chloroform, bis im Eluat kein Produkt mehr nachweisbar ist. Dann wird zur Trockne eingeeengt, es hinterbleibt 1 g amorphes Produkt (**10**). Zur Reinigung trägt man je 300 mg, in 2 ml Chloroform gelöst, auf eine präparative Kieselgelplatte auf (40 × 20 × 0.2 cm) und entwickelt viermal mit Chloroform. **10** befindet sich danach in der kurzlaufenden Hauptzone, welche in UV-Licht 254 nm absorbiert und bei 365 nm schwach blau fluoresziert. Nach dem Eluieren mit Aceton engt man erneut zu einem amorphen Produkt ein, kristallisiert aus 100 ml Isopropylalkohol um und erhält 0.690 g (3.2%) farblose Kristalle vom Schmp. 127–128°C.

C₅₈H₄₄N₄O₁₆ (1053.0) Ber. C 66.16 H 4.21 N 5.32 Gef. C 65.87 H 4.26 N 5.60

6,7-Dimethyl-1,3-bis(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranosyl)lumazin (**11**): Zu 2.9 g (8.6 mmol) **5** gibt man in 50 ml trockenem Benzol gelöst, 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-brom-1-desoxyribofuranose (**7**)²¹⁾, welche frisch aus 4.3 g (8.6 mmol) 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranose dargestellt wurde. Anschließend werden je 2 g HgO und HgBr₂ zugegeben; dann wird 4 h unter Rühren rückfließend gekocht und wie vorstehend aufgearbeitet. Nach Ausschütteln mit KJ-Lösung erhält man 4 g farbloses, amorphes Rohprodukt, welches sich aus **11**, **15** und **21** zusammensetzt. Dieses wird in möglichst wenig Chloroform gelöst und jeweils 400 mg Substanz auf eine Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Man entwickelt zweimal mit Chloroform/Aceton (20:1). **11** befindet sich in der zweitweitest laufenden, absorbierenden Zone. Man eluiert mit Essigester, engt ein und trägt erneut auf eine Kieselgelplatte auf. Mit Chloroform/Aceton (15:1) wird so oft entwickelt, bis die Hauptzone von den kleinen Nebenzonen gut getrennt ist. Man eluiert **11** mit Essigester, engt wieder zur Trockne ein und trocknet dann i. Hochvak. bei 80°C. Man erhält so 0.313 g (2.9%) farbloses, amorphes Produkt.

C₆₀H₄₈N₄O₁₆ (1081.1) Ber. C 66.66 H 4.48 N 5.18 Gef. C 66.45 H 4.44 N 5.42

6,7-Diphenyl-1,3-bis(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranosyl)lumazin (**12**): Zu 20 mmol **6** gibt man 9 g (18 mmol) 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoylribofuranose (**8**), löst in 200 ml trockenem Dichloräthan und rührt nach weiterer Zugabe von 1.86 ml (14.8 mmol) SnCl₄ 4 h bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß. Man versetzt danach mit 200 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung und filtriert die entstehende Suspension durch Kieselgur. Die organische Phase, die **12**, **16** und **22** enthält, wird abgetrennt, am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt, in wenig Chloroform gelöst und auf eine Kieselgeltrockensäule²²⁾ (70 × 4.5 cm) gegeben. Man entwickelt mit Chloroform/Aceton (9:1) in der Weise, daß sich in der Säule drei blau fluoreszierende Zonen ausbilden. Die am weitesten laufende Zone (**12**) wird herausgeschnitten, mit Essigester eluiert und zur Trockne eingeeengt. Aus Methanol umkristallisiert erhält man 2.3 g (21%) farblose Kristalle vom Schmp. 172–173°C.

C₇₀H₅₂N₄O₁₆ (1205.2) Ber. C 69.76 H 4.35 N 4.65 Gef. C 69.04 H 4.68 N 4.53

²¹⁾ J. D. Stevens, R. K. Ness und H. G. Fletcher jr., J. Org. Chem. **33**, 1809 (1968).

²²⁾ B. Loev und M. M. Goodman, Chem. Ind. [London] **1967**, 2026.

6,7-Diphenyl-1,3-bis(β-D-ribofuranosyl)lumazin (13): Zu 30 mg (1.2 mmol) Natrium in 20 ml absol. Methanol gibt man 1.2 g (1 mmol) **12** und rührt 2 d bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsschluß. Die klare, gelbliche Lösung wird mit Eisessig angesäuert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 3 ml Methanol gelöst und auf eine Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Man entwickelt viermal mit Chloroform/Methanol (6:1), trennt die blaufluoreszierende Zone im oberen Teil der Platte (drittes Band von der Front) ab, eluiert mit Methanol und engt zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus 10 ml Wasser und 4 ml Methanol in der Weise umkristallisiert, daß man bis zur beginnenden Kristallisation einengt und im Eisschrank stehen läßt. Nach Trocknen i. Vak. erhält man 0.11 g (19%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 172–175°C.

$C_{28}H_{28}N_4O_{10} \cdot H_2O$ (598.6) Ber. C 56.18 H 5.05 N 9.36 Gef. C 56.40 H 5.10 N 9.39

1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (14): Nachdem **10** mit Chloroform von der Kieselgelsäule eluiert wurde, ersetzt man das Elutionsmittel durch Chloroform/Aceton (9:1) und erhält so eine weitere Fraktion. Man engt ein und erhält 12 g (50%) eines amorphen, farblosen Schaums, welcher bislang noch nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

$C_{32}H_{24}N_4O_9$ (608.5) Ber. C 63.15 H 3.98 N 9.21 Gef. C 63.11 H 4.07 N 9.23

6,7-Dimethyl-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (15): Das bei der Darstellung von **11** aufgetrennte Reaktionsgemisch zeigt in der Plattenmitte als Hauptzone ein stark absorbierendes Band von **15** (vierte Zone von der Front). Man eluiert mit Essigester und erhält nach Einengen 2.42 g (44%) einer farblosen, amorphen Substanz, die chromatographisch rein ist.

Für die Analyse löst man 2 g in 80 ml Äthanol und gibt in der Hitze langsam 120 ml Wasser zu. Nach Stehenlassen im Eisschrank scheiden sich 1.75 g farblose Kristalle ab, die, über P_2O_5 i. Vak. getrocknet, bei 120°C schmelzen.

$C_{34}H_{28}N_4O_9$ (636.6) Ber. C 64.14 H 4.43 N 8.80 Gef. C 63.92 H 4.49 N 8.56

6,7-Diphenyl-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-1-β-D-ribofuranosyl)lumazin (16)

a) 20 mmol **6**, je 4 g HgO und HgBr₂ und 7²¹⁾ (hergestellt aus 7.7 g (15 mmol) 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoylribofuranose) werden in 100 ml trockenem Benzol 4 h bei Feuchtigkeitsschluß unter Rückfluß gekocht. Man arbeitet auf, wie bei **10** beschrieben. Nach Ausschüteln mit KJ-Lösung erhält man 15 g gelbliche, amorphe Substanz, welche neben **16** nur wenig **12** und **22** enthält. Das Gemisch wird über eine Kieselgeltrockensäule wie bei **12** aufgetrennt. **16** befindet sich in der am langsamsten laufenden, blaufluoreszierenden Zone im oberen Teil der Säule. Sie wird abgetrennt, mit Essigester eluiert und zur Trockne eingengt. Umkristallisation aus 400 ml n-Propanol, Waschen mit Äthanol und Trocknen i. Hochvak. bei 80°C liefert 8.5 g (74%) farblose, feine Nadeln vom Schmp. 145–155°C (Zers.).

$C_{44}H_{32}N_4O_9$ (760.8) Ber. C 69.47 H 4.24 N 7.36 Gef. C 69.38 H 4.27 N 7.20

b) Nach der bei **12** beschriebenen Methode erhält man 2.2 g (20%) an **16**.

6,7-Diphenyl-3-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (22): Nach der Auftrennung des bei der Darstellung von **12** entstandenen Reaktionsgemisches befindet sich **22** in der mittleren, unter UV-Licht blaufluoreszierenden, gelblichen Zone. Ihre Elution mit Essigester und nachfolgendes Einengen am Rotationsverdampfer führt zu 0.96 g (7.5%) einer gelblichen, amorphen Substanz, welche i. Hochvak. bei 80°C getrocknet wird.

$C_{44}H_{32}N_4O_9$ (760.8) Ber. C 69.47 H 4.24 N 7.36 Gef. C 69.55 H 4.20 N 7.30

1-(β-D-Ribofuranosyl)lumazin (17): Zu 75 mg Na (3.3 mmol) in 40 ml absol. Methanol gibt man 1.82 g (3 mmol) **14** und rührt 15 h bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsschluß.

Man versetzt mit 40 ml Wasser, wodurch sich der gebildete Feststoff auflöst. Anschließend wird mit Dowex 50 (H⁺-Form) auf etwa pH 5 gebracht, vom Ionenaustauscher abfiltriert und zur Trockne eingengt. Man nimmt die farblose Substanz in 50 ml heißem Äthanol auf, läßt erkalten und engt bis zur beginnenden Kristallisation ein. Dann gibt man noch 70 ml Isopropylalkohol zu und läßt im Kühlschrank stehen. Der Niederschlag wird gesammelt und ergibt nach dem Trocknen i. Vak. 0.67 g (73%) farblose Kristalle vom Schmp. 182 bis 184°C.

C₁₁H₁₂N₄O₆ (296.2) Ber. C 44.60 H 4.08 N 18.91 Gef. C 44.58 H 4.31 N 18.81

6,7-Dimethyl-1-(β-D-ribofuranosyl)lumazin (18): Zu 0.13 g (5.5 mmol) Natrium in 50 ml absol. Methanol gibt man 3.2 g (5 mmol) **15** und rührt 15 h bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß. Man versetzt mit 50 ml Wasser, behandelt die Lösung mit Dowex 50 (H⁺-Form), bis pH 5 erreicht ist, filtriert vom Ionenaustauscher ab und engt zur Trockne ein. Den Rückstand löst man in der Hitze mit 600 ml Isopropylalkohol, kocht mit Aktivkohle und läßt erkalten. Einengen auf etwa 250 ml und Stehenlassen über Nacht im Eisschrank liefert nach Trocknen i. Vak. 1.15 g (71%) farblose Kristalle vom Schmp. 204°C (Zers.).

C₁₃H₁₆N₄O₆ (324.3) Ber. C 48.15 H 4.97 N 17.28 Gef. C 48.10 H 4.99 N 17.41

6,7-Diphenyl-1-(β-D-ribofuranosyl)lumazin (19): Zu 80 mg (3.5 mmol) Natrium in 60 ml absol. Methanol gibt man 2.3 g (3 mmol) **16** und rührt 15 h bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß. Dann wird mit 120 ml Wasser versetzt und mit Eisessig in der Hitze auf pH 5 gebracht. Aus der Lösung scheiden sich nach Stehenlassen im Eisschrank 1.05 g (78%) blaßgelbe, glänzende Nadelchen ab, die nach Trocknen i. Vak. bei 234–236°C schmelzen.

C₂₃H₂₀N₄O₆ (448.4) Ber. C 61.60 H 4.50 N 12.50 Gef. C 61.39 H 4.55 N 12.33

6,7-Diphenyl-3-(β-D-ribofuranosyl)lumazin (23): Zu 0.1 g (1.7 mmol) Natriummethylat in 15 ml absol. Methanol gibt man 0.785 g (1 mmol) **22** und kocht 15 min bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß. Man versetzt mit 35 ml Wasser, schüttelt mit 50 ml Äther aus, trennt die wäßr. Phase ab und säuert in der Hitze mit Eisessig an. Man läßt 2 d zum Kristallisieren im Eisschrank stehen, filtriert ab und erhält 0.3 g Rohprodukt. Umkristallisieren aus einer Mischung von 15 ml Methanol und 50 ml Wasser ergibt 0.095 g (12.5%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 168–172°C.

C₂₃H₂₀N₄O₆ (448.4) Ber. C 61.60 H 4.50 N 12.50 Gef. C 60.12 H 4.28 N 12.45

1,3-Bis(3,5-di-O-p-toluoyl-2-desoxy-D-ribofuranosyl)lumazin (24): Zu 40 mmol **4** gibt man je 10 g HgO und HgBr₂ und 100 ml trockenes Benzol. Die Mischung wird zum Sieden erhitzt und während 3 h unter Rühren und unter Rückfluß bei Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 12.1 g (36 mmol) 3,5-Di-O-p-toluoyl-2-desoxy-D-erythro-pentosylchlorid (**9**)²³⁾ in 75 ml trockenem Benzol zugetropft. Anschließend wird weitere 2 h unter Rückfluß gekocht. Man kühlt ab, versetzt mit 5 ml Methanol und engt die Reaktionslösung zur Trockne ein. Man arbeitet auf, wie bei **10** beschrieben. Nach dem Ausschütteln mit KJ-Lösung und Einengen erhält man einen amorphen Feststoff, der hauptsächlich aus **24** und **27α + β** besteht. Man löst in möglichst wenig Chloroform, gibt auf eine Kieselgel-trockensäule (90 × 4.5 cm) und entwickelt mit Chloroform/Aceton (9:1); **24** befindet sich danach in der vordersten absorbierenden Zone, die aus der Säule ausgeschnitten und mit Essigester eluiert wird. Das Eluat wird zur Trockne eingengt und die Substanz, in Chloroform gelöst, auf präparative Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Man entwickelt erneut mit Chloroform/Aceton (9:1), trennt die Hauptzone ab, eluiert mit Essigester und engt zur Trockne ein. Die so er-

²³⁾ C. C. Bhat in *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, S. 521, Herausgeber: W. W. Zorbach und R. S. Tipson, Interscience Publishers New York und London 1968.

haltene amorphe, farblose Substanz konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden und ergab nach Trocknen i. Hochvak. bei 80°C 0.53 g (3%) **24**.

$C_{48}H_{44}N_4O_{12}$ (868.9) Ber. C 66.35 H 5.10 N 6.45 Gef. C 65.97 H 5.25 N 6.40

6,7-Dimethyl-1,3-bis(3,5-di-O-p-toluoyl-2-desoxy-D-ribofuranosyl)lumazin (25): 40 mmol **5** sowie je 10 g HgO und HgBr₂ werden in 100 ml trockenem Benzol zum Sieden erhitzt. Man tropft im Laufe von 3 h 12.1 g (36 mmol) **9** in 75 ml trockenem Benzol langsam zu und setzt dann das Kochen noch 2 h fort. Man arbeitet auf, wie bei **10** beschrieben, und erhält nach dem Ausschütteln mit KJ-Lösung und Einengen einen amorphen Feststoff, der hauptsächlich aus **25**, **28α + β** sowie **33α + β** besteht. Nach dem Auftrennen über eine Kieselgel-trockensäule²²⁾ befindet sich **25** in der vordersten absorbierenden Zone. Man eluiert mit Essigester, engt zur Trockne ein, und trägt, in Chloroform gelöst, je 400 mg auf eine Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) auf. Es wird einmal mit Chloroform/Aceton (9:1) entwickelt und dann **25** aus der kurzlaufenden, absorbierenden Zone mit Essigester eluiert. Nach Einengen zur Trockne erhält man 0.9 g (5%) einer amorphen, farblosen Substanz, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte und daher bei 80°C i. Hochvak. getrocknet wurde.

$C_{50}H_{48}N_4O_{12}$ (896.9) Ber. C 66.95 H 5.39 N 6.25 Gef. C 66.99 H 5.33 N 6.23

6,7-Diphenyl-1,3-bis(3,5-di-O-p-toluoyl-2-desoxy-D-ribofuranosyl)lumazin (26): 40 mmol **6** werden mit je 10 g HgO und HgBr₂ sowie 15.5 g (40 mmol) **9** in 80 ml trockenem Benzol 4 h unter Rühren und Feuchtigkeitsschluss rückfließend gekocht. Man arbeitet wie bei **10** auf. Nach dem Ausschütteln mit KJ-Lösung und Einengen erhält man einen amorphen Feststoff, der hauptsächlich aus **26** und **29α + β** besteht. Nach dem Auftrennen über eine Kieselgel-trockensäule wie bei **24** befindet sich **26** in der vordersten blaufluoreszierenden Zone. Man schneidet sie aus der Säule, eluiert mit Essigester und engt zur Trockne ein. Die erhaltene amorphe, farblose Substanz kann nicht zur Kristallisation gebracht werden. Man trocknet i. Hochvak. bei 80°C und erhält 13.2 g (54%).

$C_{60}H_{52}N_4O_{12}$ (1021.1) Ber. C 70.58 H 5.13 N 5.49 Gef. C 70.53 H 5.04 N 5.12

1-(3,5-Di-O-p-toluoyl-2-desoxy-α-D-ribofuranosyl)lumazin (27α) und 1-(3,5-Di-O-p-toluoyl-2-desoxy-β-D-ribofuranosyl)lumazin (27β): Bei der Auftrennung des Reaktionsgemisches in Vorschrift **24** befinden sich **27α + β** auf der Kieselgelsäule in der großen, absorbierenden Zone hinter **24**. Man schneidet die Zone aus, eluiert mit Essigester und engt zur Trockne ein. Dann wird in 50 ml Chloroform aufgenommen, mit 100 ml Methanol versetzt und die Lösung über Nacht in den Eisschrank gestellt. Es scheiden sich farblose Kristalle von reinem **27α** ab. Sie werden abgesaugt, das Filtrat zur Trockne eingengt, der Rückstand in wenig Chloroform gelöst und jeweils 0.3 g Gemisch auf eine Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Man entwickelt siebenmal mit Chloroform/Aceton (9:1). Die entstehenden zwei Zonen werden einzeln isoliert und getrennt aufgearbeitet. **27α** befindet sich in der Zone mit kleinerem R_F -Wert. Man eluiert mit Essigester, engt zur Trockne ein, übergießt mit Methanol und läßt langsam kristallisieren. Man filtriert ab und vereinigt mit dem vorher schon isolierten Anteil. Nach dem Trocknen i. Vak. erhält man 3.5 g (17%) farblose Kristalle vom Schmp. 156 bis 158°C.

$C_{27}H_{24}N_4O_7$ (516.5) Ber. C 62.78 H 4.68 N 10.85 Gef. C 62.59 H 4.74 N 10.62

27β wird aus der weiterlaufenden Zone mit Essigester eluiert. Nach dem Einrotieren erhält man 1.1 g (5.3%) eines farblosen, amorphen Feststoffes, der nicht kristallisiert. Man trocknet bei 80°C i. Hochvak.

$C_{27}H_{24}N_4O_7$ (516.5) Ber. C 62.78 H 4.68 N 10.85 Gef. C 62.57 H 4.70 N 10.58

6,7-Dimethyl-1-(3,5-di-O-p-toluoyl-2-desoxy-α-D-ribofuranosyl)lumazin (28α) und 6,7-Dimethyl-1-(3,5-di-O-p-toluoyl-2-desoxy-β-D-ribofuranosyl)lumazin (28β): Bei der Auftrennung des

Reaktionsgemisches in Vorschrift 25 befindet sich $28\alpha + \beta$ auf der Kieselgelsäule in der ersten großen absorbierenden Zone hinter $33\alpha + \beta$. Man schneidet die Zone aus, eluiert mit Essigester und engt zur Trockne ein. Beim Umkristallisieren aus 80 ml Methanol scheiden sich reine Kristalle von 28α ab, die abgesaugt werden. Das Filtrat wird eingengt und wie vorstehend über Kieselgelplatten aufgetrennt. 28α befindet sich in der Zone mit kleinerem R_F -Wert. Man eluiert mit Essigester, engt zur Trockne ein und kristallisiert aus Methanol um. Nach Trocknen i. Vak. und Vereinigung mit der 1. Fraktion erhält man insgesamt 4.5 g (23%) farblose Kristalle vom Schmp. 154–155°C.

$C_{29}H_{28}N_4O_7$ (544.6) Ber. C 63.97 H 5.18 N 10.29 Gef. C 63.87 H 5.23 N 10.27

28β wird aus der weiterlaufenden Zone mit Essigester eluiert. Nach dem Einrotieren erhält man 1.6 g (8%) eines farblosen, amorphen Feststoffes, der nicht kristallisiert. Man trocknet bei 80°C i. Hochvak.

$C_{29}H_{28}N_4O_7$ (544.6) Ber. C 63.97 H 5.18 N 10.29 Gef. C 63.92 H 5.09 N 10.15

6,7-Diphenyl-1-(3,5-di-*O*-*p*-toluoyl-2-desoxy- α -*D*-ribofuranosyl)lumazin (29α) und 6,7-Diphenyl-1-(3,5-di-*O*-*p*-toluoyl-2-desoxy- β -*D*-ribofuranosyl)lumazin (29β): 40 mmol 6 werden mit je 10 g HgO und HgBr₂ sowie 15.5 g (40 mmol) 9 in 60 ml trockenem Benzol eine Woche bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Danach arbeitet man auf, wie bei 26 beschrieben, und findet $29\alpha + \beta$ in der großen, blaufluoreszierenden Zone hinter 26. Man eluiert mit Essigester, engt zur Trockne ein, löst den Rückstand in wenig Chloroform und trägt in 0.3 g-Portionen auf Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) auf. Dann wird siebenmal in Chloroform/Aceton (9:1) entwickelt, bis sich die zwei blaufluoreszierenden Zonen getrennt haben.

29α befindet sich in der Zone mit kleinerem R_F -Wert. Man eluiert sie mit Essigester und engt zur Trockne ein. Der Feststoff wird in 20 ml Chloroform gelöst, mit 60 ml Methanol versetzt und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Die farblosen Kristalle werden gesammelt, mit wenig Methanol gewaschen und ergeben nach dem Trocknen i. Vak. 7.8 g (29%) vom Schmp. 185–190°C.

$C_{39}H_{32}N_4O_7$ (668.9) Ber. C 70.05 H 4.82 N 8.38 Gef. C 70.32 H 4.84 N 8.19

29β wird aus der weiterlaufenden Zone eluiert. Man engt zur Trockne ein und kristallisiert wie bei 29α um. Nach Trocknen i. Vak. erhält man 3.2 g (12%) farblose Kristalle vom Schmp. 155–160°C.

$C_{39}H_{32}N_4O_7$ (668.9) Ber. C 70.05 H 4.82 N 8.38 Gef. C 70.19 H 4.87 N 8.38

1-(2-Desoxy- α -*D*-ribofuranosyl)lumazin (30α): Zu 50 mg (2.2 mmol) Natrium in 40 ml absol. Methanol gibt man 1.03 g (2 mmol) 27α und rührt einen Tag bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß. Man versetzt mit 40 ml Wasser und bringt mit Dowex 50 (H⁺-Form) auf pH 5. Nach Abfiltrieren vom Ionenaustauscher wird zur Trockne eingengt, der Rückstand in 20 ml *n*-Propanol gelöst und durch Zugabe von 100 ml Äther zum Kristallisieren gebracht. Man stellt über Nacht in den Eisschrank, filtriert dann ab, wäscht mit etwas Äther und erhält nach dem Trocknen i. Vak. 0.435 mg (77%) farblose Kristalle vom Schmp. 145°C (Zers.).

$C_{11}H_{12}N_4O_5$ (280.2) Ber. C 47.14 H 4.32 N 19.99 Gef. C 46.87 H 4.45 N 19.72

1-(2-Desoxy- β -*D*-ribofuranosyl)lumazin (30β): 1.03 g (2 mmol) 27β werden wie vorstehend entacyliert. Nachdem man zunächst aus *n*-Propanol und Äther umgefällt hat, wird das Produkt aus 25 ml absol. Äthanol umkristallisiert. Trocknen i. Vak. liefert 0.18 g (32%) farblose Kristalle, welche ab 155°C unter Zers. schmelzen.

$C_{11}H_{12}N_4O_5$ (280.2) Ber. C 47.14 H 4.32 N 19.99 Gef. C 46.99 H 4.35 N 19.88

1-(2-Desoxy- α -D-ribofuranosyl)-6,7-dimethylumazin (31 α): 1.09 g (2 mmol) **28 α** werden wie vorstehend entacyliert. Das Rohprodukt wird in 200 ml n-Propanol gelöst und durch Zugabe von 30 ml Äther zur Kristallisation gebracht. Nach Filtrieren und Trocknen i. Vak. erhält man 0.46 g (75%) farblose Kristalle, welche sich ab 180°C zersetzen, ohne vorher zu schmelzen.

$C_{13}H_{16}N_4O_5$ (308.3) Ber. C 50.64 H 5.23 N 18.18 Gef. C 50.36 H 5.33 N 18.07

1-(2-Desoxy- β -D-ribofuranosyl)-6,7-dimethylumazin (31 β): 1.09 g (2 mmol) **28 β** werden wie vorstehend entacyliert. Das Rohprodukt wird in 20 ml n-Propanol gelöst und durch Zugabe von 100 ml Äther zur Kristallisation gebracht. Man sammelt den Niederschlag, wäscht mit wenig Äther nach, trocknet i. Vak. und erhält 0.435 mg (71%) farblose Kristalle, welche sich ab 160°C zersetzen, ohne vorher zu schmelzen.

$C_{13}H_{16}N_4O_5$ (308.3) Ber. C 50.64 H 5.23 N 18.18 Gef. C 50.44 H 5.16 N 17.87

1-(2-Desoxy- α -D-ribofuranosyl)-6,7-diphenylumazin (32 α): Zu 150 mg (6.5 mmol) Natrium in 80 ml absol. Methanol gibt man 4 g (6 mmol) **29 α** und rührt einen Tag bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß. Der gebildete, farblose Niederschlag wird durch Zugabe von 120 ml Wasser gelöst. In der Siedehitze wird mit Eisessig auf pH 5 gebracht. Beim Abkühlen scheidet sich **32 α** als Rohprodukt ab. Man filtriert ab und kristallisiert aus 150 ml Äthanol und 25 ml Wasser um. Nach Trocknen i. Vak. erhält man 1.58 g (61%) farblose Kristallplättchen vom Schmp. 189–191°C (Zers.).

$C_{23}H_{20}N_4O_5$ (432.4) Ber. C 63.88 H 4.66 N 12.96 Gef. C 64.03 H 4.74 N 13.11

1-(2-Desoxy- β -D-ribofuranosyl)-6,7-diphenylumazin (32 β): 35 mg (1.5 mmol) Natrium werden in 30 ml absol. Methanol gelöst. Dazu gibt man 1 g (1.5 mmol) **29 β** und rührt einen Tag bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß. Man versetzt mit 60 ml Wasser und bringt in der Siedehitze mit Eisessig auf pH 5. Nach Stehenlassen über Nacht im Eisschrank, Filtrieren und Trocknen i. Vak. erhält man 0.573 g (90%) schwach gelbe, feine Kristallnadeln vom Schmp. 160°C (Zers.).

$C_{23}H_{20}N_4O_5$ (432.4) Ber. C 63.88 H 4.66 N 12.96 Gef. C 63.60 H 4.62 N 12.73

6,7-Dimethyl-3-(3,5-di-O-p-toluoyl-2-desoxy- α -D-ribofuranosyl)umazin (33 α) und 6,7-Dimethyl-3-(3,5-di-O-p-toluoyl-2-desoxy- β -D-ribofuranosyl)umazin (33 β): Bei der Auftrennung des Reaktionsgemisches in Vorschrift **25** befinden sich **33 α** + **33 β** in der absorbierenden Zone hinter **25**. Man schneidet die Zone aus, eluiert mit Essigester und erhält nach Einengen 0.55 g Gemisch. Dieses trägt man auf zwei Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt siebenmal mit Chloroform/Aceton (9:1). Die entstehenden zwei Zonen werden einzeln isoliert und getrennt aufgearbeitet.

33 α befindet sich in der Zone mit kleinerem R_F -Wert. Man eluiert mit Essigester und engt zur Trockne ein. Den Rückstand kristallisiert man aus 50 ml Methanol um und erhält nach Trocknen i. Vak. 0.35 g (1.6%) farblose Kristalle vom Schmp. 156–157°C.

$C_{29}H_{28}N_4O_7$ (544.6) Ber. C 63.97 H 5.18 N 10.29 Gef. C 63.97 H 5.10 N 10.15

33 β wird aus der weiterlaufenden Zone mit Essigester eluiert. Die Substanz konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Man löst daher in wenig Chloroform und fällt durch Zugabe von 200 ml Petroläther ein farbloses, amorphes Produkt aus, das nach Trocknen i. Hochvak. bei 80°C 0.13 g (0.6%) wiegt.

$C_{29}H_{28}N_4O_7$ (544.6) Ber. C 63.97 H 5.18 N 10.29 Gef. C 63.86 H 5.13 N 9.98