

Nucleoside, XV<sup>1)</sup>

## Über die Umwandlung von Guanodin in Isoxanthopterin-*N*-8-ribosid

Klaus Eistetter<sup>\*)</sup> und Wolfgang Pfeleiderer<sup>\*</sup>

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

Eingegangen am 16. Oktober 1973

Die Synthese verschiedener *N*-7-substituierter Guanodin-Derivate (3, 12, 13) durch Quartärsalzbildung wird beschrieben. Die Stabilität der glycosidischen Bindung zeigt eine starke Abhängigkeit von den Schutzgruppen am Kohlenhydratrest. Alkalische Ringöffnung von 12 und nachfolgende Recyclisierung zum Isoxanthopterin-*N*-8-ribosid-Derivat 17 erfolgt nur in sehr geringer Ausbeute. Die Strukturen der synthetisierten Verbindungen werden durch *pK*-Werte, UV- und NMR-Spektren gesichert.

Nucleosides, XV<sup>1)</sup>

### Guanosine → Isoxanthopterin-*N*-8-riboside Transformation Studies

The synthesis of various *N*-7-substituted guanosine derivatives (3, 12, 13) by quaternization reactions is described. The stability of the glycosidic linkage shows a strong dependence on the nature of blocking groups at the carbohydrate moiety. Alkaline ring-opening of 12 and subsequent recyclization to the isoxanthopterin-*N*-8-riboside derivative 17 is achieved only in a very small yield. The structures of the synthesized compounds are proven by *pK*-values, u. v.-, and n. m. r. spectra.

Vor kurzem berichteten wir<sup>2)</sup> über die erfolgreiche Umwandlung von 9-Methylguanin in 8-Methylisoxanthopterin. Dieser Weg eröffnet eine präparativ interessante Möglichkeit, Guanodin (1) als Ausgangssubstanz für die Darstellung des inzwischen durch Direktglycosidierung<sup>3)</sup> gewonnenen Isoxanthopterin-*N*-8- $\beta$ -D-ribofuranosids (5) zu verwenden.

Im ersten Schritt der Synthese wurde das am Kohlenhydratrest geschützte 2',3',5'-Tri-*O*-acetylguanodin (2)<sup>4)</sup> zunächst mit Bromessigsäure-äthylester alkyliert, wobei in Analogie zum 9-Methylguanin<sup>2)</sup> unter Angriff am *N*-7 das 7-Äthoxycarbonylmethyl-9-(2,3,5-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)guanidinium-bromid (3) resultierte. Dessen Struktur gründet sich auf einen UV-Spektrenvergleich mit 7-Methylguanodin<sup>5,6)</sup> (Abb. 1) und das NMR-Spektrum in [D<sub>6</sub>]DMSO (Tab. 2), in dem das Signal für 8-H als Folge der Quartärisierung eine Tieffeldverschiebung um 1.6 ppm erfährt.

<sup>\*)</sup> Teil der Dissertation K. Eistetter, Univ. Konstanz 1971.

<sup>1)</sup> XIV. Mitteil.: M. Ott und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 107, 339 (1974).

<sup>2)</sup> K. Eistetter und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 106, 1389 (1973).

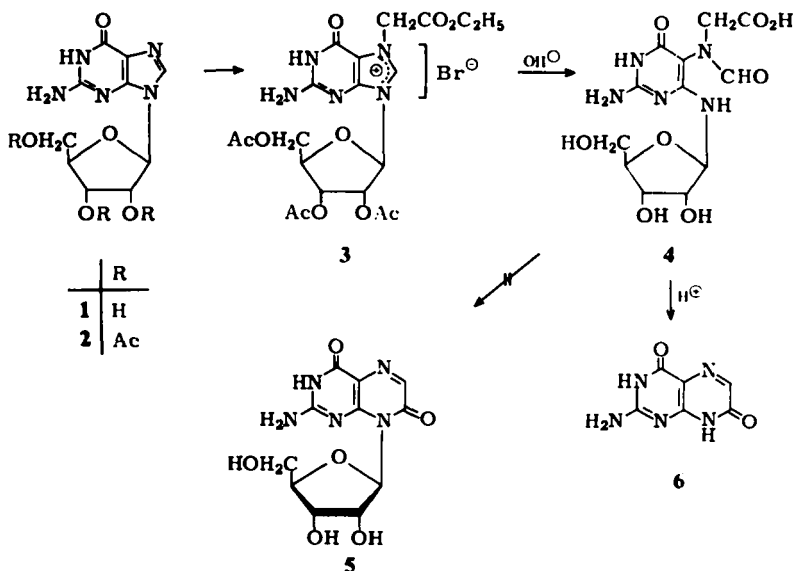
<sup>3)</sup> H. Schmid, M. Schraner und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 106, 1952 (1973).

<sup>4)</sup> H. Bredereck, Chem. Ber. 80, 401 (1947).

<sup>5)</sup> J. A. Haines, C. B. Reese und Lord Todd, J. Chem. Soc. 1962, 5281.

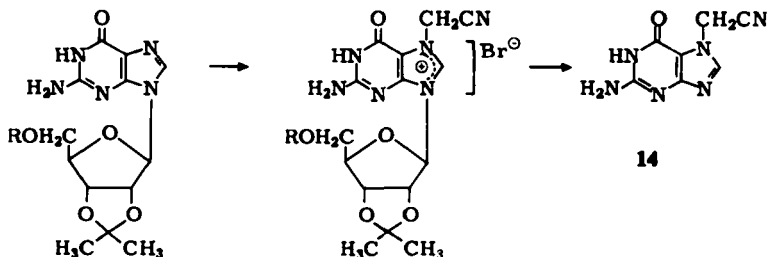
<sup>6)</sup> J. W. Jones und R. K. Robins, J. Amer. Chem. Soc. 85, 193 (1963).

Alle Versuche zur Umwandlung von **3** in **5** waren dadurch gekennzeichnet, daß die Imidazolringöffnung in **3** erst bei pH 14 erfolgt, unter Bedingungen also, unter denen die glycosidische Bindung der intermediären 4-Ribosylamino-pyrimidin-Stufe (**4**) extrem labil<sup>5)</sup> ist. Es war demzufolge nicht allzu überraschend, daß aus der Alkalibehandlung von **3** und der sich daran anschließenden Cyclisierung mittels eines sauren Ionenaustauschers lediglich Isoxanthopterin (**6**)<sup>7)</sup> als Hauptprodukt resultierte, während sich das gesuchte Nucleosid **5** auch nicht unter den chromatographisch nachweisbaren Nebenprodukten befand.



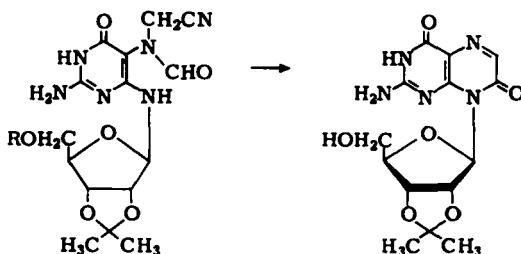
Mehr Erfolg erhofften wir uns auf dem Weg über das entsprechende 7-Cyanmethyl-Derivat, da hier mit einer leichteren Öffnung des Imidazoliumringes gerechnet werden durfte. Es zeigte sich jedoch, daß eine Umsetzung von **2** mit Bromacetonitril selbst unter den verschiedenartigsten Reaktionsbedingungen, wie Variation von Reaktionsmedium, Temp. und Reaktionszeit, nicht realisierbar ist. Ersetzt man aber die elektronenziehenden Acylschutzgruppen des Zuckerrestes des Guanosins durch einen Elektronendonatorsubstituenten von der Art des Isopropylidenrestes (**7**), so reagiert Bromacetonitril jetzt in DMF schon bei 80°C zum vermutlichen Intermediärprodukt 7-(Cyanmethyl)guanosinium-bromid (**11**), dessen Isolierung in Substanz allerdings aufgrund der extremen Labilität der glycosidischen Bindung nicht gelang. Selbst vorsichtigstes Aufarbeiten führt hier zur Spaltung der Glycosidbindung, die nicht einmal kurzzeitiger Methanolbehandlung standhält. Das resultierende 7-(Cyanmethyl)guanin (**14**) darf auch als Beweis für die angenommene Reaktionsfolge gewertet werden, da Umgehung der postulierten Zwischenstufe **11** nicht zu seiner ausschließlichen Bildung geführt hätte.

<sup>7)</sup> W. Pfeiderer und M. Rukwied, Chem. Ber. **94**, 1 (1961).



	R
<b>7</b>	H
<b>8</b>	CH <sub>3</sub> CO
<b>9</b>	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> C
<b>10</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCO

	R
<b>11</b>	H
<b>12</b>	CH <sub>3</sub> CO
<b>13</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCO



	R
<b>15</b>	CH <sub>3</sub> CO
<b>16</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCO

In Erweiterung dieser Experimente haben wir dann auch noch das 5'-O-Acetyl-2',3'-O-isopropylidenguanosin (**8**) der Einwirkung von Bromacetonitril unterworfen und konnten zu unserem Erstaunen feststellen, daß die Stabilität des erwarteten Quartärsalzes **12** enorm erhöht ist und somit eine 90proz. Isolierung als amorphe Substanz möglich war. Die Konstitution gründet sich dabei wieder auf einen Spektrenvergleich mit der authentischen Modellsubstanz 7-Cyanmethyl-9-methylguaniniumbromid<sup>2)</sup> (Abb. 2), und ein NMR-Spektrum, das wiederum die typische Tieffeldverschiebung des 8-H-Signals<sup>2)</sup> im Vergleich zu **8** zeigt (Tab. 2).

In Analogie zu den früheren Befunden<sup>2)</sup> zeichnete sich **12** durch eine große Hydrolyseempfindlichkeit des Imidazoliumringes aus, so daß bereits nach 60 min Aufbewahren bei pH 8.8 Ringöffnung zum Dihydropyrimidin-Derivat **15** erfolgt.

Das Produkt muß dünnschichtchromatographisch gereinigt werden und wird dann jedoch aufgrund seiner ausschließlichen Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, wie Wasser oder Äthanol, nicht völlig kieselgelfrei erhalten. Die dadurch von den theoretischen Werten etwas abweichende Elementaranalyse steht trotzdem mit der Brutto-

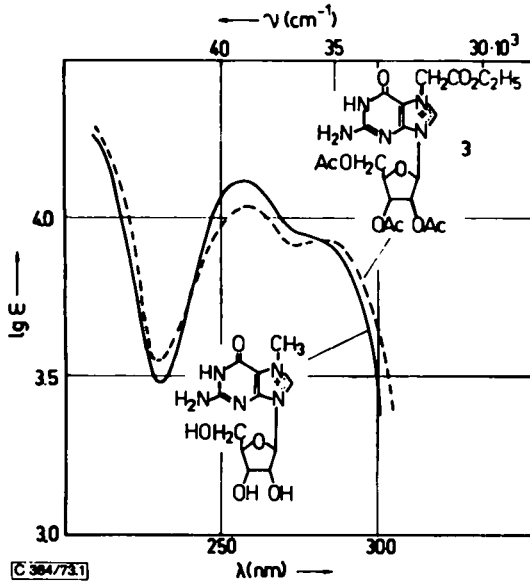


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren des 7-Methylguanosins (pH 1.0) ——— und des 7-Äthoxycarbonylmethyl-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)guaninium-bromids(3)(pH 4.0) - - -

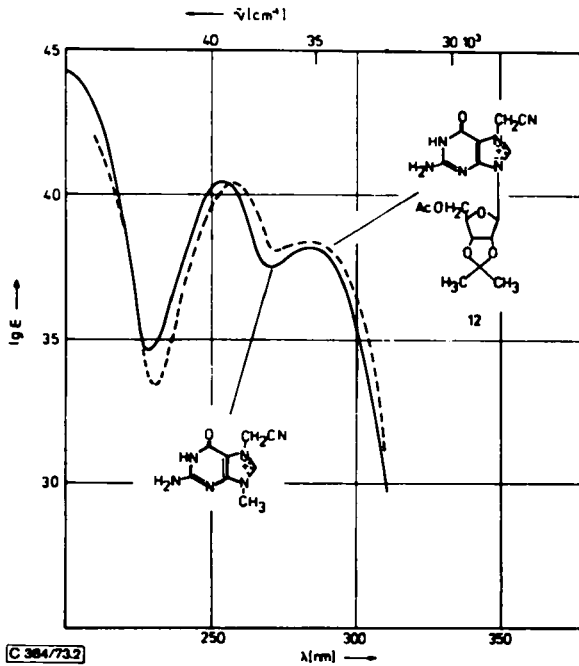


Abb. 2. UV-Absorptionsspektren des 7-Cyanmethyl-9-methylguaninium-bromids (pH 1.0) ——— und des 5'-O-Acetyl-7-cyanmethyl-2',3'-O-isopropylidenguanosinium-bromids (12) (pH 5.0) - - -

Tab. 1. Physikalische Daten von Guanosin-, Pyrimidin- und Pteridin-Derivaten

	p <i>K</i> -Werte in H <sub>2</sub> O 20°C	UV-Absorptionsspektren			pH-Wert	Molekül- art <sup>a)</sup>
		$\lambda_{\max}$ (nm)	lg $\epsilon$	lg $\epsilon$		
7-Methylguanosen	6.97 ± 0.07	258 [278] 218 [260]	4.07 [3.89] 4.27 [3.80]	3.94	1.0 9.0	+ ±
7-Äthoxycarbonylmethyl-9-(2,3,5-tri- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ - <i>D</i> -ribofuranosyl)- guaninium-bromid (3)	6.48 ± 0.05	258 282 [216]	4.04 3.92 [4.26]	3.93	4.0 9.0	+ ±
9-(5- <i>O</i> -Acetyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- $\beta$ - <i>D</i> -ribofuranosyl)-7-(cyanmethyl)- guaninium-bromid (12)	6.5	258 288	4.03 3.85		4.0	+
7-Cyanmethyl-9-(2,3- <i>O</i> -isopropyliden- 5- <i>O</i> -pivaloyl- $\beta$ - <i>D</i> -ribofuranosyl)- guaninium-bromid (13)	6.09 ± 0.08	258 285 217 289	4.04 3.82 4.19 3.80	3.82	3.0 8.0	+ ±
7-Cyanmethyl-9-methyl- guaninium-bromid 2)	6.5	253 284	4.04 3.82		1.0	+
7-(Cyanmethyl)guanin (14)	2.43 ± 0.07 9.24 ± 0.02	256 243 285 [240]	3.93 3.81 3.86 [3.81]	3.82	0 5.0 12.0	+ 0 -
Isoxanthopterin- <i>N</i> -8-ribosid (5) <sup>3)</sup>	8.10 ± 0.1	214 260 [226] 222	4.44 4.03 [4.41]	3.92 [3.53] 4.00	4.14 4.13 4.17 4.20	0 - 0 -
8-(2,3- <i>O</i> -Isopropyliden- $\beta$ - <i>D</i> -ribo- furanosyl)isoxanthopterin (17)	-0.07 ± 0.05	266	4.25		-3.0	+
4-(5- <i>O</i> -Acetyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden- $\beta$ - <i>D</i> -ribofuranosylamino)-2-amino- 5-( <i>N</i> -cyanmethylformamido)-6-oxo- 1,6-dihydropyrimidin (15)	9.46 ± 0.1	271 263	4.17 4.03		3.0 12.0	0 -
2-Amino-5-( <i>N</i> -cyanmethylform- amido)-4-methylamino-6-oxo- 1,6-dihydropyrimidin 2)	1.39 ± 0.1 10.30 ± 0.1	266 219 266 212 262	4.31 4.51 4.18 4.51 4.06		-1.0 5.0 12.0	+ 0 -

<sup>a)</sup> + = Kation; 0 = Neutramolekül; -- = Monoanion; ± = Betain.

[ ] Schulter

Tab. 2. NMR-Daten von Guanosin- und Pyrimidin-Derivaten in  $[D_6]DMSO$   
 ( $\delta$ -Werte in ppm; TMS interner Standard; 60 MHz, in Klammern Anzahl der Protonen; q = Quadruplett)

	N-1-H (1)	8-H (1)	NH <sub>2</sub> (2)	N-7-CH <sub>2</sub> (2)	OCH <sub>2</sub> (2)	C-CH <sub>3</sub> (3)	1'-H (1)	Zuckerprotonen				5'-H (2)	O-Acyl (9)	Iso- propyliden (6)
								2'-H (1)	3'-H (1)	4'-H (1)	4'-H (1)			
<b>2</b>	10.70 s	7.88 s	6.50 s				6.14--5.64 m	5.50			4.34 m	2.10 (9) 2.00 (9)		
<b>3</b>	11.90 s	9.60 s	7.48 s	5.44 s	4.24 q	1.24 t	6.34 d	6.0--5.2 m			4.42	2.08 (9) 2.04		
<b>8</b>	10.80 s	7.90 s	6.58 s				6.08 d	5.48--5.00 m	4.5--4.0 m			2.04 s (3)	1.52 1.36	
<b>12</b>	12.00 s	9.65 s	7.54 s	5.76 s			6.28 d	5.50--5.05 m	4.72--4.15 m			1.94 s (3)	1.52 1.28	
<b>13</b>	12.32 s	10.00 s	7.76 s	5.90 s			6.46 d	5.80--5.20 m	4.78--4.12 m			1.50 s (9)	1.58 1.36	
<b>15</b>	4-NH (1)	CHO (1)	NH <sub>2</sub> (2)				1'-H	2'-+3'-H (2)	4'-+5'-H (3)			O-Acetyl (3)	Iso- propyliden (6)	
	7.42 s	7.88 d	6.90 s				5.83 d	5.00--4.6 m	4.5--4.0 m			2.03 s	1.45 1.28	

zusammensetzung im Einklang, und die Konstitution leitet sich aus einem UV-Spektrenvergleich mit 2-Amino-5-(*N*-cyanmethylformamido)-4-methylamino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin<sup>2)</sup> (Tab. 1) und dem NMR-Spektrum ab.

Unserem Bemühen um eine Cyclisierung von **15** zum 2',3'-*O*-Isopropylidenisoxanthopterin-nucleosid (**17**) war dann nur ein wenig zufriedenstellender Erfolg beschieden, da lediglich durch sukzessive Behandlung mit Natriummethylat und Wasser mit 0.3% Ausbeute das gewünschte Produkt **17** als amorpher Feststoff gewonnen werden konnte. Aus Substanzmangel wurde ein chromatographischer Konstitutionsbeweis durch Abspaltung der Isopropylidengruppe mit 0.08 *N* HCl durchgeführt. Man erhält nach 15 min Kochen eine chromatographisch einheitliche Substanz, die sich in mehreren Systemen mit dem auf anderem Wege dargestellten Isoxanthopterin-*N*-8-ribosid (**5**)<sup>3)</sup> als identisch erwies.

Als Grund für die minimale Ausbeute an **17** sehen wir die Tatsache an, daß die 5'-*O*-Acetylgruppe bei der Cyclisierung mittels des erforderlichen Methylats bevorzugt umgeestert wird und dann die ungeschützte 5'-OH-Gruppe ihre labilisierende Wirkung auf die glycosidische Bindung voll entfalten kann<sup>8)</sup>. Es wurde daher noch versucht, das 5'-*O*-Trityl- (**9**)<sup>9)</sup> bzw. 5'-*O*-Pivaloyl-2',3'-*O*-isopropylidenguanosin (**10**)<sup>10)</sup> als Ausgangsprodukte zu verwenden, um mit Hilfe von alkalistabileren 5'-Substituenten das gesteckte Ziel zu einem befriedigenden Abschluß zu bringen. Es zeigte sich jedoch, daß aus der Reaktion von **9** mit Bromacetonitril wiederum kein Quartärsalz abzufangen war, sondern beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches sofort wieder unter Spaltung der glycosidischen Bindung 7-(Cyanmethyl)guanin (**14**) resultierte, wogegen sich das 7-Cyanmethyl-2',3'-*O*-isopropyliden-5'-*O*-pivaloylguanosinium-bromid (**13**) als kurzzeitig stabiles Produkt isolieren ließ. Sein UV-Spektrum zeigt den für quartärisierte Guanosine erwarteten typischen Verlauf, und auch sein NMR-Spektrum steht in Einklang mit der Konstitution. Bei **13** fällt ganz besonders die große Empfindlichkeit gegenüber nucleophilen Agenzien auf, wobei bereits Wasser bei pH 7 und Raumtemp. mit einer Halbwertszeit von 30 min Umwandlung in das Dihydropyrimidin **16** bewirkt. Alle Versuche, seine Überführung in das Isoxanthopterin-system durch alkoholatkatalysierte Reaktionen zu realisieren, blieben allerdings ohne Erfolg.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit und der chem.-techn. Assistentin Frau *M. Bischler* für die Bestimmung von physikalischen Daten.

## Experimenteller Teil

Die UV-Spektren wurden mit dem Cary-Recording-Spektrophotometer, Modell 15, und die NMR-Spektren mit dem A-60 A der Varian Associates aufgenommen. Reinheitsprüfungen wurden papier- und dünnschichtchromatographisch durchgeführt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

7-Äthoxycarbonylmethyl-9-(2,3,5-tri-*O*-acetyl-β-*D*-ribofuranosyl)guaninium-bromid (**3**): 1.5 g (3.66 mmol) 2',3',5'-Tri-*O*-acetylguanosin (**2**)<sup>4)</sup> und 15 g (90 mmol) Bromessigsäure-äthyl-

<sup>8)</sup> *H. Follmann*, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 397.

<sup>9)</sup> *A. M. Michelson* und *A. R. Todd*, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2476.

<sup>10)</sup> *H. P. M. Fromageot*, *B. E. Griffin*, *C. B. Reese* und *J. E. Sulston*, *Tetrahedron* **23**, 2351 (1967).

ester in 30 ml absol. DMF werden nach 40 min Rühren bei 100°C i. Vak. zu einem Öl eingengt, dessen Lösung in 15 ml Chloroform/Methanol (2:1) auf 10 Platten (20 × 20 × 0.2 cm, Kieselgel PF 254) aufgetragen wird. Man entwickelt mit Chloroform/Methanol (17:3), eluiert die Hauptzone mit Methanol und engt zur Trockne ein. Um kolloid gelöstes Kieselgel zu entfernen, wird zweimal mit Methanol aufgenommen, filtriert und das Filtrat zu einem glasartigen Material eingengt. Nach Trocknung i. Vak. über Phosphorpentoxid erhält man 500 mg (24%) amorphes, farbloses Produkt vom Schmp. 60°C.

[C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>]Br (546.4) Ber. C 41.68 H 4.55 N 12.15 Gef. C 41.44 H 4.59 N 12.40

*Isoxanthopterin* (6): 1.0 g (1.73 mmol) **3** wird mit 40 ml 1 N NaOH 2 h stehengelassen, dann wird mit stark saurem Ionenaustauscher neutralisiert, filtriert und das Filtrat i. Vak. zu einem Öl eingengt. Nach Zugabe von 15 ml Methanol und 1 ml Wasser fällt ein Niederschlag aus, dessen Lösung in 35 ml Wasser mit ca. 2 ml stark saurem Ionenaustauscher versetzt wird. Die Mischung wird nach 7 d mit 1 N NaOH alkalisch gemacht, wobei der gebildete Niederschlag in Lösung geht. Man filtriert in heiße verdünnte Essigsäure, zentrifugiert den Niederschlag ab und erhält nach Trocknen über Phosphorpentoxid i. Vak. 20 mg (6.5%) farbloses Kristallpulver. Die Identität mit authent. Material<sup>7)</sup> wurde durch UV-Spektren und chromatographische Vergleiche gesichert.

*5'-O-Acetyl-2',3'-O-isopropylidenguanosin* (8): 2.50 g (7.75 mmol) *2',3'-O-Isopropylidenguanosin* (7) werden in einer Mischung aus 30 ml absol. Pyridin und 25 ml Acetanhydrid bei 80–85°C unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nach 90 min wird i. Vak. auf 30 ml eingengt, und 10 ml absol. Äther werden zugegeben. Der mit Äther/Methanol (1:1) ausgewaschene Niederschlag (1.13 g) wird aus 100 ml Methanol umkristallisiert. Nach Einengen auf 30 ml erhält man 1.03 g (37%) farblose Kristalle vom Schmp. 273–277°C (Zers.).

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (365.3) Ber. C 49.31 H 5.24 N 19.17 Gef. C 49.46 H 5.32 N 19.31

*9-(5-O-Acetyl-2,3-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-7-(cyanmethyl)guaninium-bromid* (12): Man rührt die Lösung von 1.00 g (2.82 mmol) **8** und 7.0 g (58 mmol) Bromacetonitril in 50 ml absol. DMF 90 min bei 80–85°C, engt dann i. Vak. zu einem Öl ein, digeriert mit 50 ml absol. Äther, löst in 25 ml absol. Methanol und tropft unter Rühren in 150 ml absol. Äther. Der Niederschlag wird gesammelt, erneut in 25 ml absol. Methanol gelöst und die Lösung dann wieder in 150 ml absol. Äther eingetropft. Es scheiden sich 1.24 g (90%) farbloses, amorphes Festprodukt ab, das bei 70–75°C sintert und bei 105–107°C schmilzt.

[C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>]Br (485.3) Ber. C 42.07 H 4.36 N 17.32 Br 16.48  
Gef. C 41.08 H 4.52 N 16.03 Br 17.61

*7-Cyanmethyl-9-(2,3-O-isopropyliden-5-O-pivaloyl-β-D-ribofuranosyl)guaninium-bromid* (13): 0.92 g (2.26 mmol) *2',3'-O-Isopropyliden-5'-O-pivaloylguanosin* (10)<sup>10)</sup> und 6 g Bromacetonitril werden 2 h bei 90°C in 15 ml absol. DMF gerührt. Dann wird zu einem Öl eingengt, in wenig Methanol gelöst und langsam in 160 ml absol. Äther getropft. Nach 15 min Stehenlassen dekantiert man, löst den Rückstand in 5 ml Methanol, gibt wieder 50 ml absol. Äther zu und dekantiert erneut. Nach Trocknen des Rückstandes i. Vak. verbleiben 0.65 g (55%) farbloses, amorphes Pulver vom Schmp. 70°C (Sintern).

*7-(Cyanmethyl)guanin* (14)

a) 1.0 g (3.1 mmol) *2',3'-O-Isopropylidenguanosin* (7) und 7.0 g (58 mmol) Bromacetonitril werden 2 h bei 80–85°C in 30 ml absol. DMF gerührt. Dann wird i. Vak. zu einem Öl eingengt, das man anschließend mit 25 ml Methanol eine Woche stehen läßt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert (0.494 g) und ergibt nach Umkristallisation aus 300 ml Wasser 0.36 g (61%) farblose Kristalle vom Schmp. >350°C.

C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O (190.2) Ber. C 44.21 H 3.18 N 44.20 Gef. C 44.06 H 3.09 N 44.33



b) 0.5 g (0.97 mmol) 2',3'-*O*-Isopropyliden-5'-*O*-tritylguanosin (9)<sup>9</sup> und 4.0 g Bromacetonitril werden bei 90°C in 50 ml absol. DMF 65 min gerührt. Dann dampft man i. Vak. zu einem Öl ein, löst in 5 ml Aceton und versetzt in einem Guß mit 40 ml absol. Äther. Es wird vom öligen Niederschlag nach Stehenlassen dekantiert, mit 10 ml Methanol behandelt und filtriert. Umkristallisation aus 70 ml Wasser ergibt 92 mg (50%) farblose Kristalle vom Schmp. > 350°C. Die Identität mit unter a) synthetisiertem Material wurde durch die UV-Spektren und chromatographische Vergleiche gesichert.

4-(5-*O*-Acetyl-2,3-*O*-isopropyliden-β-*D*-ribofuranosylamino)-2-amino-5-(*N*-cyanmethylformamido)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin (15): Die Lösung von 0.60 g (1.24 mmol) 12 in 20 ml Wasser wird mit 1 *N* NaOH auf pH 8,8 eingestellt. Nach 1 h wird mit stark saurem Ionenaustauscher auf pH 3.0 gebracht, filtriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Man löst in 10 ml Methanol und reinigt schichtchromatographisch über 5 Platten (20 × 20 × 0.2 cm, Kieselgel PF 254) durch zweimaliges Entwickeln mit Chloroform/Methanol (93:7) und einmal mit Chloroform/Methanol (9:1). Die Hauptzone wird mit Chloroform/Methanol bzw. Methanol (50 ml) eluiert, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mehrmals in absol. Äthanol gelöst und i. Vak. wieder zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand ergibt nach erneutem Lösen in 20 ml Äthanol, Filtrieren durch Kieselgur und Eindampfen zur Trockne 0.342 g (65%) glasiges Produkt vom Schmp. 70°C (Sintern).

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> (422.4) Ber. C 48.34 H 5.25 N 19.90

Gef. C 47.08 H 5.22 N 18.94 Rückstand 1.5%

8-(2,3-*O*-Isopropyliden-β-*D*-ribofuranosyl)isoxanthopterin (17): 2.1 g (5 mmol) 15 werden in einer Lösung von 0.60 g Natrium in 100 ml absol. Methanol 1 h unter Rückfluß gekocht. Dann wird i. Vak. eingedampft und in 200 ml Wasser 3 h stehengelassen. Nach Ansäuern mit Essigsäure wird auf 30 ml eingeeengt, 48 h bei 0°C gehalten und der gebildete Niederschlag abzentrifugiert. Durch Umkristallisation aus 30 ml Wasser mit A-Kohle erhält man 5.4 mg (0.3%) gelbliches Pulver vom Schmp. > 350°C.

[384/73]