

Nucleoside, XVI^{1a)}

Synthese, Reaktionen und Eigenschaften von 2,5'-Anhydropteridin-nucleosiden

Kiyotaka Kobayashi^{1b)} und Wolfgang Pfeleiderer*

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 2. Februar 1976

Ausgehend vom 1-(2',3'-*O*-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)lumazin (4) und seinem 6,7-Dimethyl- (5) bzw. 6,7-Diphenyl-Derivat (6) werden die 2,5'-Anhydrolumazin-nucleoside 15–17 dargestellt. Ihre Reaktivität gegenüber verschiedenen Nucleophilen wird untersucht. Die strukturelle Charakterisierung der Verbindungen erfolgt durch NMR-, CD- und UV-Spektren sowie die Bestimmung der pK-Werte. Die Einschränkung der konformativen Beweglichkeit im Zuckerteil der Moleküle spiegelt sich in typischen Veränderungen der NMR- und CD-Spektren wider.

Nucleosides, XVI^{1a)}

Synthesis, Reactions and Properties of 2,5'-Anhydropteridine Nucleosides

The 2,5'-anhydrolumazine nucleosides 15–17 are synthesized from 1-(2',3'-*O*-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)lumazine (4) and its 6,7-dimethyl- (5) and 6,7-diphenyl derivatives (6). Their reactivity towards various nucleophiles is investigated. The structures of the new compounds are characterized by n. m. r., c. d. and u. v. spectra as well as the determination of pK values. Restrictions of the conformational flexibilities in the sugar moiety of the molecules are reflected in typical changes in the n. m. r. and c. d. spectra.

Anhydro- bzw. Cyclonucleoside²⁻⁴⁾ sind wertvolle und vielseitig verwendbare Zwischenprodukte für chemische Modifizierungen sowohl des Aglycons als auch des Kohlenhydratrestes in Nucleosiden. Die chemischen Transformationen beschränken sich dabei nicht nur auf die wichtigen Klassen der Purin- und Pyrimidin-nucleoside, sondern schließen auch andere heterocyclische Ringsysteme wie etwa die Pyrazolopyrimidine^{4,5)} und Chinazoline⁶⁾ ein, wodurch die allgemeine Anwendbarkeit dieses speziellen Typs einer Nachbargruppenreaktion weiter unterstrichen wird.

¹⁾ ^{1a)} XV. Mitteil.: K. Eistetter und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 107, 575 (1974). — ^{1b)} Alexander-von Humboldt-Stipendiat 1971–1973.

²⁾ J. J. Fox und I. Wempfen, Adv. Carbohydr. Chem. 14, 283 (1959).

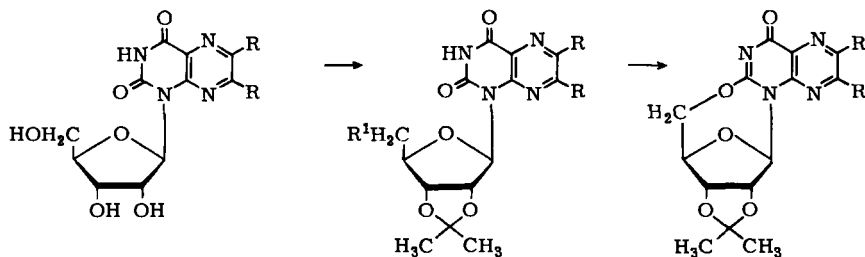
³⁾ L. Goodman in Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry, Edit. P. O. P. Ts'o, S. 170, Acad. Press, New York 1974. — M. Ikehara, Acc. Chem. Res. 2, 47 (1969).

⁴⁾ G. R. Revankar und L. B. Townsend, J. Chem. Soc. C 1971, 2440.

⁵⁾ Y. Mizuno, M. Ikehara, K. A. Watanabe, S. Sugaki und T. Itoh, J. Org. Chem. 28, 3329 (1963).

⁶⁾ M. G. Stout und R. K. Robins, J. Org. Chem. 33, 1219 (1968).

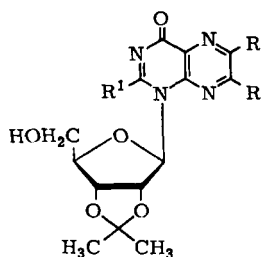
Die relativ leichte synthetische Zugänglichkeit verschiedener Lumazin- β -D-ribofuranoside⁷⁾ eröffnet nun verschiedene Möglichkeiten, auch Anhydro-nucleoside der Pteridinreihe erstmals darzustellen und ihr Reaktionsverhalten zu untersuchen. Wir haben zunächst 2,5'-Anhydrolumazin-nucleoside synthetisiert, ausgehend von 1- β -D-Ribofuranosyllumazin (1) sowie seinem 6,7-Dimethyl- (2) und 6,7-Diphenyl-Derivat (3).



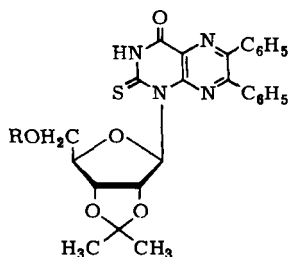
	R
1	H
2	CH ₃
3	C ₆ H ₅

	R	R ¹
4	H	OH
5	CH ₃	OH
6	C ₆ H ₅	OH
7	H	OSO ₂ CH ₃
8	CH ₃	OSO ₂ CH ₃
9	C ₆ H ₅	OSO ₂ CH ₃
10	C ₆ H ₅	Cl
11	H	J
12	CH ₃	J
13	C ₆ H ₅	J
14	C ₆ H ₅	OCOCH ₃

	R
15	H
16	CH ₃
17	C ₆ H ₅



	R	R ¹
18	C ₆ H ₅	OCH ₃
19	C ₆ H ₅	NH ₂
20	C ₆ H ₅	NHCH ₃
21	C ₆ H ₅	N(CH ₃) ₂
22	H	NHCH ₃
23	CH ₃	NHCH ₃



	R
24	H
25	Ac

⁷⁾ G. Ritzmann und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 106, 1401 (1973).

Die Verbindungen 1–3 wurden zunächst mit Dimethoxypropan in Aceton in die entsprechenden Isopropyliden-Derivate 4–6 übergeführt und diese mit Methansulfochlorid in Pyridin bei –10 bis 0°C in bekannter Weise zu 7–9 mesyliert. Mesylierung bei erhöhter Temperatur führt, wie das Beispiel 6 zeigt, zum 1-(5'-Chlor-5'-desoxy-2',3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-6,7-diphenylumazin (10). Der nucleophile Austausch der Mesyloxy-Funktion mittels NaJ in Aceton im Sinne einer modifizierten Finkelstein-Reaktion hat seine Parallele in den klassischen Arbeiten von Todd^{8,9)} und liefert die 5'-Jod-5'-desoxy-Derivate 11–13. Ihre Cyclisierung zu den 2,5'-Anhydrolumazin-nucleosiden 15–17 erfordert die Verwendung von Silberacetat⁹⁾ in aprotischen Lösungsmitteln, von denen sich Benzol in unserem Falle gut bewährt hat. Aus dem Reaktionsfiltrat von 17 ließ sich noch eine zweite Substanz in untergeordneter Menge isolieren, die sich auf Grund ihrer Identität mit dem Acetylierungsprodukt von 6 als das 1-(5'-O-Acetyl-2',3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-6,7-diphenylumazin (14) erwies. Wir haben auch versucht, in Analogie zur Synthese des 4,5'-Anhydro-2',3'-O-isopropylidenpseudouridins¹⁰⁾ die Mesyl-Derivate 8 und 9 direkt mit *tert*-Butylat in DMF in die Anhydronucleoside 16 und 17 zu überführen. Während sich aus 9 chromatographisch lediglich 6 aber kein 17 nachweisen ließ, wurde 8 unter diesen Reaktionsbedingungen mit 28% Ausbeute in 16 umgewandelt, was eine wesentliche Verbesserung gegenüber der zweistufigen Reaktionsfolge 8 → 12 → 16 darstellt.

Bei der Einwirkung des Silberacetates auf 13 in absol. Methanol wird ein Reaktionsprodukt erhalten, das als 1-(2',3'-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-2-methoxy-4-oxo-6,7-diphenyl-dihydropteridin (18) identifiziert werden konnte. Seine Bildung, die ohne Frage über 17 verläuft, ist ein weiteres Indiz für den reaktiven Charakter der 2,5'-Anhydrolumazin-nucleoside gegenüber nucleophilen Agenzien. Er läßt sicher ferner dadurch demonstrieren, daß 17 beim Behandeln mit Ammoniak, Methylamin und Dimethylamin unter nucleophilem Angriff auf C-2 des Aglycons die substituierten Pterin-*N*-1-riboside 19–21 liefert. Bei der Umsetzung mit Dimethylamin muß dabei darauf geachtet werden, daß es nicht, wie bei der normalen Handelsware üblich, durch kleine Mengen Methylamin verunreinigt ist. Letzteres reagiert nämlich aus sterischen Gründen mit 17 wesentlich rascher als Dimethylamin, so daß es trotz seines geringen Gehaltes dann stets zur Bildung eines Gemisches von 20 und 21 kommt. Auch mit H₂S reagiert 17 analog zu den Befunden von Todd¹¹⁾ in der Anhydrouridin-Reihe und geht dabei in das 2-Thiolumazin-nucleosid 24 über, wofür sich insbesondere die modifizierten Reaktionsbedingungen von Ueda¹²⁾, d. h. flüssiges H₂S in Pyridin bei Raumtemperatur bewährten. Acetylierung von 24 mit Acetanhydrid/Pyridin läßt schließlich das 5'-O-Acetyl-Derivat 25 entstehen. Für die Darstellung der in 2-Stellung modifizierten Lumazin-nucleoside muß nicht unmittelbar von den 2,5'-Anhydro-Derivaten ausgegangen werden; vielmehr können auch die 5'-O-Mesyl-Derivate 7–9 direkt als Ausgangsverbindungen verwendet werden. Unter der Einwirkung von Methylamin bilden sich schon bei Raumtemperatur die 2-Methylamino-Derivate 20, 22 und 23, die sich aus dem Mehrkomponenten-Reaktionsgemisch aufgrund

⁸⁾ A. M. Michelson und A. R. Todd, J. Chem. Soc. 1953, 951.*

⁹⁾ A. M. Michelson und A. R. Todd, J. Chem. Soc. 1955, 816.

¹⁰⁾ A. M. Michelson und W. E. Cohn, Biochemistry 1, 490 (1962).

¹¹⁾ D. M. Brown, D. B. Parihar, A. Todd und S. Varadarajan, J. Chem. Soc. 1958, 3028.

¹²⁾ T. Ueda und S. Shibuya, Chem. Pharm. Bull. 18, 1076 (1970).

Tab. 1. Physikalische Daten von Pteridin-*N*-1-ribosiden

	pK-Wert in Wasser 20 °C		UV-Absorptionsspektren		pH- Wert	Molekül- art				
	λ_{\max} (nm)	lg ϵ								
1-(2',3'-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)lumazin (4)	227	315	4.14	3.88	6.0	0				
	236	320	4.18	4.09	11.0	—				
	231	315	4.14	3.85	MeOH	0				
6,7-Dimethyl- (5)	[227]	[244]	[337]	[3.94]	3.94	[3.83]	0			
	239	275	330	4.16	3.43	3.97	—			
	228	[245]	[337]	4.06	[3.97]	3.80	[3.79]	0		
	[220]	272	358	[4.44]	4.19	4.15	6.0	0		
6,7-Diphenyl- (6)	[220]	264	358	[4.37]	4.29	4.17	11.0	—		
	223	274	358	4.54	4.14	4.14	MeOH	0		
5'- <i>O</i> -Methyl- (7)	228	313	4.12	3.87	6.0	0				
	236	275	321	4.17	3.56	3.86	11.0	—		
	231	316	[335]	4.15	3.84	[3.65]	MeOH	0		
5'- <i>O</i> -Methyl-6,7-dimethyl- (8)	245	324	[336]	3.94	3.97	[3.90]	6.0	0		
	240	330	[345]	4.19	3.99	[3.87]	11.0	—		
	230	[245]	324	[337]	4.09	[4.00]	3.94	[3.87]	MeOH	0
5'- <i>O</i> -Methyl-6,7-diphenyl- (9)	220	272	356	4.51	4.28	4.23	6.0	0		
	[220]	264	356	[4.47]	4.38	4.28	10.0	—		
	222	272	357	4.53	4.30	4.23	MeOH	0		
	[221]	272	356	[4.39]	4.16	4.11	4.0	0		
5'-Chlor-5'-desoxy-6,7-di-phenyl- (10)	[222]	264	358	[4.40]	4.29	4.18	10.0	—		
	221	272	357	4.43	4.20	4.13	MeOH	0		
	228	314	[330]	4.12	3.83	[3.71]	6.0	0		
5'-Desoxy-5'-jod- (11)	237	[275]	323	4.18	[3.60]	3.85	[3.74]	11.0	—	
	231	315	[337]	4.13	3.81	[3.57]	MeOH	0		
	245	323	[335]	3.97	3.95	[3.87]	6.0	0		
5'-Desoxy-5'-jod-6,7-di-methyl- (12)	241	332	[345]	4.21	4.01	[3.89]	11.0	—		
	230	[247]	325	[338]	4.10	[4.02]	3.94	[3.83]	MeOH	0
	[222]	272	358	[4.36]	4.14	4.08	6.0	0		
5'-Desoxy-5'-jod-6,7-di-phenyl- (13)	[222]	265	358	[4.34]	4.29	4.18	11.0	—		
	222	273	358	4.40	4.20	4.10	MeOH	0		

Tab. 1 (Fortsetzung)

	pK-Wert in Wasser 20°C	UV-Absorptionsspektren		pH- Wert	Molekül- art	
		λ_{\max} (nm)	lg ϵ			
5'-O-Acetyl-6,7-diphenyl- (14)	8.25 ± 0.1	220 272 220 263 223 272 229 [260]	357 357 357 316	4.40 4.17 4.34 4.28 4.44 4.23 4.21 [3.61]	4.13 4.14 4.16 3.96	0 - 0 0
2,5'-Anhydro-1-(2,3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)lumazin (15)		233 [260]	334	4.24 [3.58]	3.98 3.84	0
6,7-Dimethyl- (16)		227 [252]	361	4.45 [4.24]	4.19 4.15	0
6,7-Diphenyl- (17)		225 269	357	4.42 4.18	4.16	0
2-Methoxy-6,7-diphenyl-4-oxo-1-(2,3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-dihydropteridin (18)		225 269	357	4.43 4.19	4.14	0
2-Amino-6,7-diphenyl- (19)	2.07 ± 0.07 11.62 ± 0.1	226 277 [225] 264 223 275 [223] 267	358 356 372 358	4.43 4.15 4.40 4.31 4.44 4.29 4.47 4.33	4.16 4.21 4.18 4.21	+ 0 - 0
2-Methylamino-6,7-diphenyl- (20)	1.37 ± 0.08 12.58 ± 0.15	232 278 [223] 266 227 281 [223] 271	362 362 384 364	4.42 4.17 [4.29] 4.20 4.42 4.21 [4.35] 4.21	4.17 4.09 4.09 4.08	+ 0 - 0
2-Dimethylamino-6,7-diphenyl- (21)		- 252 223 267 223 271	365 362 360	4.71 4.49 4.61 4.55 4.42	4.17 4.22 4.24	+ 0 0
2-Mercapto-6,7-diphenyl- (24)	7.60 ± 0.15	[220] 301 221 286	372 377	[4.22] 4.25 4.28 4.23	4.18 4.20	0 -
2-Methylamino- (22)	1.04 ± 0.08 12.39 ± 0.05	220 233 237 [280] 223 260	313 320 363	4.21 4.17 4.15 [3.72] 4.30 3.85	3.90 3.94 3.82	+ 0 -
2-Methylamino-6,7-dimethyl- (23)	1.94 ± 0.15 12.90 ± 0.15	223 [250] 240 275 230 263	320 330 365	4.26 [3.96] 4.21 3.57 4.31 3.89	3.97 4.02 3.88	+ 0 -
5'-O-Acetyl-2-mercapto-6,7-diphenyl- (25)	7.17 ± 0.1	[218] 300 221 286	372 378	4.22 4.27 4.40 4.25 4.23 4.20	4.25 4.25 4.20	0 0 -

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

ihrer Schwerlöslichkeit leicht abtrennen und rein erhalten lassen. Der Mechanismus dieser Reaktion ist unter dem Gesichtspunkt der intermediären Bildung der 2,5'-Anhydronucleoside **15**–**17** leicht verständlich.

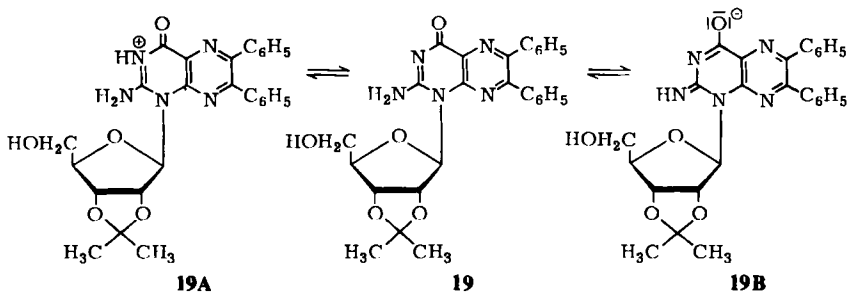
Die Konstitution aller neuen Verbindungen wird durch die UV-Spektren und pK-Werte¹³⁾ (Tab. 1) sowie durch die NMR-Spektren (Tab. 2) gesichert.

Beim Vergleich der Daten mit denen der Ausgangsnucleoside⁷⁾ **1**–**3** fällt auf, daß erwartungsgemäß weder die Einführung des Isopropylidenrestes noch die verschiedenen Substitutionen in 5'-Stellung eine wesentliche Veränderung der Aciditäten und spektroskopischen Eigenschaften bedingen. In den jeweiligen 6,7-H-, 6,7-Dimethyl- und 6,7-Diphenyl-Reihen **4**–**6**, **7**–**9** und **11**–**13** liegen die Aciditätsverhältnisse analog zu **1**–**3** stets so, daß das Diphenyl-Derivat immer eine Mittelstellung zwischen der acideren H- und der basischeren CH₃-Verbindung einnimmt.

Die 5'-O-MesyI-Derivate sind meist nur unwesentlich acider als die 5'-Desoxy-5'-jod-Verbindungen während das Halogenatom im 1-(5'-Chlor-5'-desoxy-2',3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (**10**) erstaunlicherweise den Säurecharakter der Molekel trotz seiner großen Entfernung vom Aciditätszentrum um eine halbe pK-Einheit senkt.

Die UV-Absorptionsspektren der 2,5'-Anhydrolumazin-nucleoside **15**–**17** unterscheiden sich von **4**–**6** ebenfalls nur geringfügig, denn die Cyclisierung verändert den Lumazinchromophor lediglich im Sinne einer Lactam → Iminol-Tautomerie.

Läßt man die methanolische Lösung von **17** bei Raumtemp. stehen, so wandelt es sich, wie spektrophotometrisch verfolgt werden kann, mit einer Halbwertszeit von 4 h unter Ringöffnung in das 1-(2',3'-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-2-methoxy-4-oxo-6,7-diphenyl-dihydropteridin (**18**) um. In der Pterin-N-1-ribosid-Reihe **19**–**21** weisen **19** und **20** als Besonderheit einen aciden pK_a im normalen pH-Bereich auf. Sein Fehlen bei **21** lehrt, daß die Anionbildung (**19B**) die 2-Amino-gruppe aufgrund ihres vinylogenen Säureamidcharakters umfaßt und nicht etwa in einer nucleophilen Addition eines Hydroxyl-Ions besteht.



Die basischen pK_a der Reihe **19**, **20**, **21** zeigen eine den Elektronendonatoreigenschaften der Aminosubstituenten gegenläufige Tendenz, was wohl durch sterische Faktoren bedingt sein dürfte, wie sie bei einer N-3-Protonierung (**19A**) zur Wirkung kommen.

¹³⁾ A. Albert und E. P. Serjeant, The Determination of Ionization Constants, S. 44, Chapman and Hall Ltd., London 1971.

Tab. 2. 90*- und 100-MHz-NMR-Spektren von Lumazin-nucleosiden
 (δ -Werte in ppm, TMS interner Standard)

N-3-H	¹ -H (1)	$J_{1,2}$ (Hz)	2'-H $J_{2,1}$ (1)	$J_{2,3}$	3'-H $J_{3,2}$ (1)	$J_{3,4}$	4'-H (1)	5'-H (2)	5'-O- Substituent	2-Substituent	6- und 7- Substituent	Isopropyl- liden- gruppe	Lösungs- mittel
4	12.03 s	6.78 d	1.2	5.28 dd	1.2	6.0	4.92 dd	6.0	4.0	4.2-3.9 m	3.74-3.4 m	8.64 (1) 8.93 (1)	[D ₆]DMSO
5	11.86 s	6.75 d	1.3	5.29 dd	1.3	6.0	4.92 dd	6.0	4.0	4.2-3.84 m	3.7-3.4 m	2.60 (3) 2.67 (3)	[D ₆]DMSO*
6	12.2 s	6.85 d	1.4	5.40 dd	1.3	6.0	4.78 dd	6.0	4.0	4.11-3.87 m	3.58-3.33 m	7.39 s (5) 7.44 s (5)	[D ₆]DMSO*
7	12.00 s	6.83 s	0	5.28 d	0	6.0	5.00 dd	6.0	4.0	4.56-4.17 m	8.60 d (1) 8.73 d (1)	1.27 (3) 1.50 (3)	[D ₆]DMSO
8	11.90 s	6.87 s	0	5.35 d	0	6.0	5.02 dd	6.0	4.0	4.53-4.23 m	2.57 (3) 2.63 (3)	1.30(3) 1.50(3)	[D ₆]DMSO
9	12.3 s	7.06 s	0	5.49 d	0	6.0	5.00 dd	6.0	4.0	4.37 s	7.43 s (5) 7.50 s (5)	1.33(3) 1.53 (3)	[D ₆]DMSO
10	12.3 s	7.00 s	0	5.52 d	0	6.0	4.95 dd	6.0	2.0	4.47-4.04 m	7.42 s (5) 7.50 s (5)	1.31 (3) 1.53 (3)	[D ₆]DMSO
11	12.1 s	6.84 d	1.0	5.23 dd	1.0	6.0	4.96 dd	6.0	4.0	4.4-4.1 m	8.64 d (1) 8.78 d (1)	1.29(3) 1.51(3)	[D ₆]DMSO*
12	11.90 s	6.81 d	1.0	5.28 dd	1.0	6.0	4.91 dd	6.0	4.0	4.33-4.00 m	2.50 (3) 2.60 (3)	1.27(3) 1.50(3)	[D ₆]DMSO
13	12.3 s	6.97 s	0	5.52 d	0	6.0	4.92 dd	6.0	4.0	4.44-4.06 m	7.43 s (5) 7.50 s (5)	1.33(3) 1.53(3)	[D ₆]DMSO
14	12.2 s	6.94 s	0	5.45 d	0	7.0	4.88 m			4.11 m (3)	7.52 s (5) 8.90 s (2)	1.46(3) 1.45(3)	[D ₆]DMSO
15	-	6.98 s	0	5.10 s			5.10 s			4.71 d	4.54 d (1) 4.47 q (1)		[D ₆]DMSO
16	-	6.99 s	0	5.08 s	0		5.08 s			4.68 d	4.49 d (1) 4.40 q (1)		[D ₆]DMSO*
17	-	7.04 s	0	5.12 s	0		5.12 s			4.73 d	4.60 d (1) 4.49 q (1)		[D ₆]DMSO
18	-	6.90 d	2.0	5.45 dd	2.0	6.0	4.80 t (2) +5'-OH	6.0	7.0	3.98 m	3.3-3.56 m	7.39 s (5) 7.44 s (5)	[D ₆]DMSO*
19	-	7.14 d	4.5	5.47 dd	4.5	6.0	4.99 dd	6.0	4.0	4.30 m	3.72 m	7.48 s (5) 7.52 s (5)	[D ₆]DMSO*
20	-	7.10 d	4.0	5.32 dd	4.0	7.0	4.96 dd	7.0	4.0	4.32 m	3.76 m	7.48 s (5) 2.97 bs (3)	[D ₆]DMSO
21	-	5.90 s	0	5.85 d	0	7.0	4.48 bt			3.80 m	3.0 m	7.39 s (5) 7.45 s (5)	[D ₆]DMSO

Tab. 2 (Fortsetzung)

N-3-H	¹ H (1)	¹ H J _{1,2} (Hz)	2-H J _{2,1} ¹ (1)	3-H J _{3,2} (1)	4-H J _{3,4} (1)	5-H (2)	5'-O- Substituent	2-Substituent	6- und 7- Substituent	Isopropy- liden- gruppe	Lösungs- mittel	
24	13.3 s	7.64 d	3.0	5.64 dd	3.0	6.5	4.60 m	3.15 m	4.60 m	7.30 s (5) 7.45 s (5)	1.30(3) 1.50(3)	[D ₆]DMSO
	-	7.65 d	3.0	5.65 dd	3.0	6.5	4.58 t	3.16 m	-	7.30 s (5) 7.45 s (5)	1.38(3) 1.58(3)	[D ₆]DMSO + D ₂ O
22	-	6.90 d	4.0	5.20 dd	4.0	6.0	5.00 dd	3.76 m	5.92 bs	7.94 bs (1) 2.87 s (3)	1.28(3) 1.52(3)	[D ₆]DMSO
23	-	6.90 d	4.0	5.17 dd	4.0	7.0	4.95 dd	3.75 m	5.82 m	7.91 bs (1) 2.85 d (3)	1.28(3) 1.55(3)	[D ₆]DMSO
25	13.2 s	7.70 s	0	5.68 d	0	4.0	4.07 m	3.67 m	4.07 m	7.32 s (5) 7.42 s (5)	1.34(3) 1.50(3)	[D ₆]DMSO

s = Singulett; bs = breites Singulett; d = Dublett; dd = doppeltes Dublett; t = Triplet; bt = breites Triplet; q = Quadruplett; m = Multipllett.

Tab. 3. CD-Spektren von Peridin-N-1-ribosiden in Methanol

	CD-Spektren											
	λ (nm)											
3	230	255	275	[310]	330	358	-6300	+3800	-3800	-1600	-1000	-2850
6,7-Diphenyl- 1-(2',3',5'- tri-O-acetyl- β-D-ribo- furanosyl)- lumazin	230	241	250	260	290	315	358	±0	-6600	-2800	+9500	+6300
14	230	240	255	260	288	315	355	-4000	-7900	-2500	+6300	+4700
15	15	218	242	262	283	315	345	-28000	+17300	-5900	+3400	+10800
16	16	225	243	265	280	313	342	-25700	+16800	-1050	+4850	+10600
17	17	218	233	253	283	330	363	-6550	+1570	-21600	+5700	+6000
18	18	220	228	255	288	315	353	-4000	+6900	-6900	+5000	±0
19	19	215	233	250	285	325	358	-23600	+10400	-10100	+4700	+6000
20	20	215	235	246	285	313	365	-18000	+12000	-10500	+3600	+6500
21	21		225	242	285	310	360	+11800	-22900	+26800	+160	+26800
24	24	227	250	280	293	307	326	360	408	+18100	-18400	+11800
25	25	227	250	280	292	312	340	363	412	+19200	-20800	+11000

Im NMR fällt zunächst auf, daß sich das 1'-H, das anomere Proton der Isopropylidenlumazin-nucleoside 4–17 in Analogie zur 2',3',5'-Tri-*O*-benzoyl- und im Gegensatz zur am Kohlenhydratteil unsubstituierten Reihe⁷⁾ als Singulett bzw. Dublett mit sehr kleiner Kopplungskonstante im Bereich von 7 ppm zu erkennen gibt. Die Isopropylidengruppierung übt in dieser Reihe somit den gleichen Effekt aus, d. h. Verringerung der Kopplungskonstante, der beim Adenosin und seinem Isopropyliden-Derivat¹⁴⁾ als Indiz zur Bestimmung der Konfiguration der glycosidischen Bindung herangezogen wurde. Die Überbrückung der beiden Hydroxylgruppen bewirkt eine Versteifung des Riboseringes, so daß die konformative Beweglichkeit stark eingeschränkt ist und lediglich noch in einem mehr oder weniger lokalisierten Pseudorotationsprozeß^{15,16)} besteht. Auf der Basis dieses Konzepts müssen unsere Ergebnisse dahingehend interpretiert werden, daß auf Grund a) der kleinen Kopplungskonstanten $J_{1,2}$ die N-Typ-Konformation (C-2' *exo*, C-3' *endo*) sehr begünstigt ist und b) der Kopplungskonstanten $J_{3,4}$ eine Abflachung des gesamten Kohlenhydratringes in Richtung auf eine Umschlagkonformation C-2' *exo*¹⁷⁾ angenommen werden muß.

Interessante NMR-Spektren zeigen auch die 2,5'-Anhydrolumazin-nucleoside 15–17, insofern als bei ihnen die Ringprotonen der Ribose in [D₆]DMSO jeweils als Singulett in Erscheinung treten und die 2'- und 3'-H zusätzlich noch die gleiche chemische Verschiebung besitzen.

Mit diesen Fakten steht eine Konformation in Einklang, wie sie in jüngster Zeit für das 2,5'-Anhydro-2',3'-*O*-isopropylidenuridin^{18,19)} aufgrund von Röntgenstrukturanalysen und PMR-Untersuchungen festgelegt wurde. Der Ribose-Ring ist hierbei in der Weise fixiert, daß er bezüglich der C-1'–O–C-4'-Ebene als C-2' *exo*, C-3' *exo* beschrieben werden kann. Die zusätzliche Überbrückung durch die Isopropyliden-Funktion bedingt eine weitere Versteifung des Moleküls, die zu einer beträchtlichen inneren Spannung Anlaß gibt und diese wiederum als Ursache für anormale Kopplungskonstanten¹⁹⁾ selbst nach der modifizierten *Karplus*-Beziehung¹⁶⁾ gewertet werden muß. Durch die innermolekulare Fixierung von Aglycon und Kohlenhydratrest in der Anhydrostruktur werden schließlich die diastereotopen 5'-H als AB-Quartett abgebildet.

Bei den 2-substituierten 1-(2',3'-*O*-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-4-oxo-dihydropteridinen 18–25 werden mit Ausnahme von 21 und 25 für das 1'-H in Analogie zu vielen Purin- und Pyrimidinnucleosiden weit größere Kopplungskonstanten gefunden, was als Ausdruck stärkerer Population der S-Typ-Konformation^{15,16)} angesehen werden kann. Das 2-Dimethylamino-Derivat 21 fällt zusätzlich noch insofern aus dem Rahmen, als hier das Signal des anomeren Protons im Vergleich zu 19 und 20 beträchtlich zu hohem Feld verschoben ist.

Als Erklärung dieses erstaunlichen Effektes kommt möglicherweise ein Umklappen der in dieser Reihe bevorzugten und durch eine Röntgenstrukturanalyse des 6,7-Dimethyl-1-(β-D-ribofuranosyl)-lumazins²⁰⁾ unterstrichenen *syn*- in die *anti*-Konformation in Frage. Die raumfüllende Dimethylaminogruppe müßte dann sinnvollerweise als Ursache dieser Strukturänderung gewertet werden.

Richtet man schließlich noch das Augenmerk auf die chemischen Verschiebungen der beiden Methylgruppen des Isopropylidenrestes, so erkennt man, daß die offenen Nucleoside 4–14 und 18–25 der *Imbach*-Regel²¹⁾ insofern gehorchen, als die Δδ-Werte gemäß der β-Konfiguration der glycosidischen Verknüpfung von Ribofuranosylrest und Aglycon jeweils ≥0.20 ppm gefunden werden. Lediglich die drei 2,5'-Anhydronucleoside 15–17 zeigen Abweichungen von den Norm-

¹⁴⁾ N. J. Leonard und R. A. Laursen, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 2026 (1963).

¹⁵⁾ C. Altona und M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 8205 (1972).

¹⁶⁾ C. Altona und M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 2333 (1973).

¹⁷⁾ W. Saenger, Angew. Chem. **85**, 680 (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **12**, 591 (1973).

¹⁸⁾ L. T. J. Delbaere und M. N. G. James, Acta Crystallogr., Sect. B **30**, 1241 (1974).

¹⁹⁾ P. C. Manor, W. Saenger, D. B. Davies, K. Jankowski und A. Rabcenko, Biochem. Biophys. Acta **340**, 472 (1974).

²⁰⁾ W. Saenger, G. Ritzmann und W. Pfeleiderer, Eur. J. Biochem. **29**, 440 (1972).

²¹⁾ B. Rayner, C. Tapiero und J. L. Imbach, J. Heterocycl. Chem. **10**, 417 (1973); J. L. Imbach, J. L. Barascut, K. L. Kam und C. Tapiero, Tetrahedron Lett. **1974**, 129.

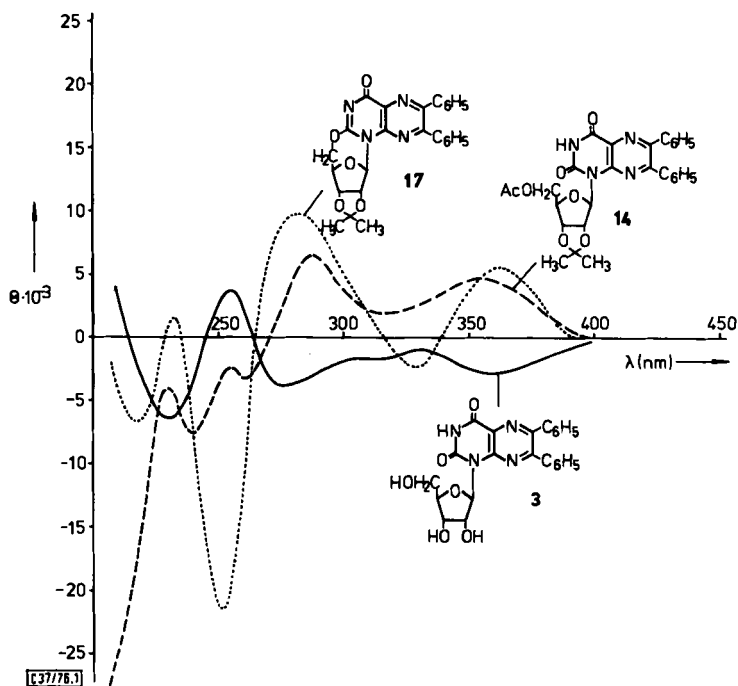


Abb. 1. CD-Spektren von 6,7-Diphenyl-1-(β -D-ribofuranosyl)- (3) ———, 1-(5'-O-Acetyl-2',3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-6,7-diphenyl- (14) - - - - und 2,5'-Anhydro-1-(2',3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (17) ····· in Methanol

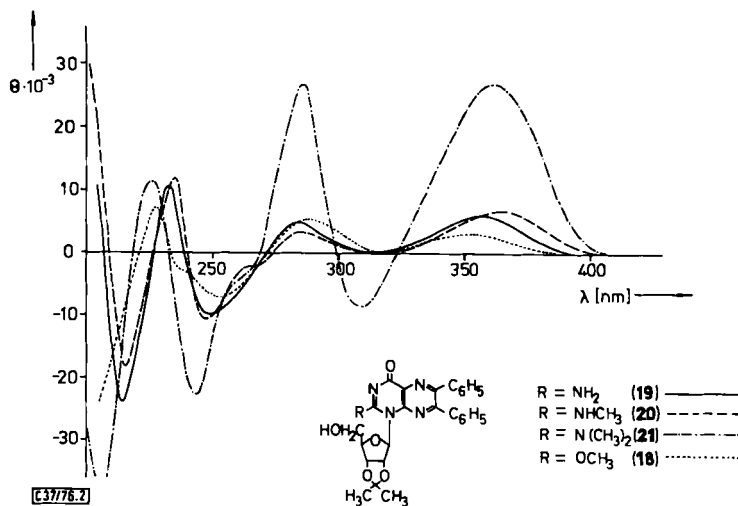


Abb. 2. CD-Spektren des 2-Methoxy- (18) ·····, 2-Amino- (19) ———, 2-Methylamino- (20) - - - - und 2-Dimethylamino-1-(2',3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-4-oxo-6,7-diphenyl-dihydropteridins (21) ····· in Methanol

werten, was sicher als weiteres Indiz für die innere Spannung dieser Moleküle gewertet werden muß.

Der Wert der CD-Spektren für strukturelle Aussagen wird durch den Vergleich konstitutionell ähnlicher Verbindungen offenkundig (Tab. 3). Während das 6,7-Diphenyl-1-(β -D-ribofuranosyl)-lumazin (3) einen wenig strukturierten Kurvenverlauf mit relativ kleinen Elliptizitäten zeigt und sich darin wohl die große Flexibilität des Systems infolge Superposition einer größeren Zahl an Konformationsisomeren widerspiegelt, bedingt die Einschränkung der konformativen Beweglichkeit durch Acylierung, Einführung des Isopropylidenrestes (14) oder Anhydrobildung (17) eine charakteristische Veränderung in Richtung auf ausgeprägtere Cotton-Effekte (Abb. 1).

Ein entsprechendes Bild findet man in der Reihe 18 – 21 (Abb. 2), denn hier weisen die 2-Methoxy- (18), 2-Amino- (19) und 2-Methylamino-Verbindungen (20) relativ abgeflachte Kurvenverläufe im langwelligen Bereich auf, während sich beim 2-Dimethylamino-1-(2',3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-4-oxo-6,7-diphenyl-dihydropteridin (21) das Kurvenbild aufgrund der eingeschränkten Rotation um die glycosidische Bindung durch eine stärkere Strukturierung auszeichnet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit und der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium. Ferner gilt unser Dank der chem.-techn. Assistentin Frau M. Bischler für die Bestimmung der physikalischen Daten.

Experimenteller Teil

UV-Absorptionsspektren und CD-Spektren: Cary-Recording-Spektrometer, Modell 1115/15 bzw. 1115/60 der Firma Applied Phys. Corp. NMR-Spektren: Bruker HFX-90 und Jeol JNM-MH-100. Chromatographische Untersuchungen: Dünnschichtfolien Polygram SIL G/UV₂₅₄ von Macherey-Nagel bzw. F 1500 LS 254 von Schleicher & Schüll sowie entsprechende Cellulosedünnschichtfolien derselben Firmen. Präp. Schichtchromatographie (PSC): auf Merck Silicagel PF₂₅₄ in 2 mm Schichtdicke. Säulenchromatographie: Merck Silicagel, 0.05 – 0.2 mm Korngröße. Die kristallisierten Substanzen wurden im allgemeinen bei 100°C im Trockenschrank und die festen amorphen Materialien bei Raumtemp. im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

1-(2',3'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)lumazin (4): 6.6 g 1-(β -D-Ribofuranosyl)lumazin (1)⁷⁾ werden in 120 ml trockenem Aceton mit 60 ml 2,2-Dimethoxypropan und 4 g *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man neutralisiert mit Natriummethylat, engt zur Trockne ein und löst den Rückstand in Chloroform/Aceton (9/1). Anschließend wird auf eine präp. Kieselgelsäule (45 × 4.5 cm) gegeben und mit demselben Lösungsmittelgemisch entwickelt. Die Fraktionen werden durch DC geprüft und die Hauptfraktion, welche aus zwei Komponenten (R_F 0.25 und 0.58) besteht, gesammelt. Man engt ein, löst den gelblichen Schaum in 100 ml Methanol und kocht zur Verseifung der weiterlaufenden Komponente (R_F 0.58) 1 h unter Rückfluß. Erneutes Einengen und Umkristallisation des Rückstandes aus 10 ml Methanol und 1 – 2 ml Aceton liefert 4.2 g (56%) farblose Kristalle vom Schmp. 245 – 247°C.

C₁₄H₁₆N₄O₆ (336.3) Ber. C 50.00 H 4.80 N 16.66 Gef. C 49.87 H 4.73 N 16.67

1-(2',3'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-6,7-dimethylumazin (5): 4.0 g 6,7-Dimethyl-1-(β -D-ribofuranosyl)lumazin (2)⁷⁾ werden in 60 ml trockenem Aceton mit 34 ml 2,2-Dimethoxypropan und 2.3 g *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt. Man rührt 2 h, neutralisiert mit Natriummethylat und engt ein. Der Rückstand wird in Chloroform/Methanol (5/1) gelöst, auf eine Kieselgelsäule (30 × 4 cm) gegeben und mit demselben Lösungsmittelgemisch entwickelt. Die Hauptfraktion, welche aus zwei Komponenten (R_F 0.1 und 0.5 in Chloroform/Methanol 9/1) besteht, wird gesammelt, eingengt und dann in 50 ml Methanol 1.5 h unter Rückfluß gekocht. Unter diesen Bedin-

gungen wird die Komponente mit $R_F = 0.5$ vollständig zu 5 hydrolysiert. Nach Einengen auf ca. 5 ml wird mit einem Überschuß an Äther versetzt und bei Raumtemp. stehengelassen. Es scheiden sich 3.6 g (79%) farblose Kristalle vom Schmp. 120°C ab, die für die Weiterverarbeitung rein genug sind.

Zur Analyse wurden 0.2 g in wenig Methanol gelöst und als Streifen auf 2 präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Es wird mit Chloroform/Essigester/Aceton (2/1/1) entwickelt, das Hauptband abgekratzt und mit Chloroform/Methanol (2/1) eluiert. Nach erneutem Einengen wird der Rückstand aus wenig Methanol umkristallisiert und liefert 0.07 g farblose Nadeln vom Schmp. 122–124°C.

$C_{16}H_{20}N_4O_6$ (364.3) Ber. C 52.74 H 5.53 N 15.38 Gef. C 52.63 H 6.13 N 15.10

1-(2',3'-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (6): 1.0 g 6,7-Diphenyl-1-(β-D-ribofuranosyl)lumazin (3)⁷¹ wird in 13 ml trockenem Aceton mit 5.1 ml 2,2-Dimethoxypropan und 0.08 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemp., neutralisiert mit Natriummethylat und engt zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 10 ml Chloroform/Aceton (9/1) gelöst, auf eine Kieselgelsäule (40 × 2 cm) gegeben und mit demselben Gemisch entwickelt. Die Hauptfraktion wird gesammelt, eingengt und der Rückstand aus 50proz. wäbr. Methanol umkristallisiert: 0.69 g (64%) farblose Nadeln vom Schmp. 180–182°C.

$C_{26}H_{24}N_4O_6$ (488.5) Ber. C 63.92 H 4.95 N 11.47 Gef. C 63.86 H 4.98 N 11.38

1-(2',3'-O-Isopropyliden-5'-O-mesyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (7): 0.52 g 4 werden in 15 ml absol. Pyridin gelöst, auf –10 bis 0°C gekühlt und unter Rühren mit 0.7 ml Methansulfochlorid versetzt. Man hält 4 h bei wenigstens 0°C und gießt dann auf Eis in einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Anschließend wird mit je 50 ml Chloroform fünfmal extrahiert und die organische Phase durch Schütteln mit Wasser gewaschen. Sie wird über Na_2SO_4 getrocknet, am anderen Morgen filtriert und das Filtrat zur Trockne eingengt (0.51 g). Aus 10 ml Methanol/Aceton (1/1) erhält man 0.303 g (48%) farblose Kristalle, die sich ab 180°C dunkel färben und bei 200°C unter Zers. schmelzen.

$C_{15}H_{18}N_4O_5S$ (414.4) Ber. C 43.48 H 4.38 N 13.52 Gef. C 43.31 H 4.31 N 13.28

1-(2',3'-O-Isopropyliden-5'-O-mesyl-β-D-ribofuranosyl)-6,7-dimethylumazin (8): 0.96 g 5 werden in 30 ml absol. Pyridin gelöst, auf –10 bis 0°C gekühlt und mit 2.5 ml Methansulfochlorid versetzt. Man rührt 4 h bei 0°C und arbeitet wie vorstehend auf. Durch Einengen des Chloroform-extraktes erhält man zunächst 1.2 g gelblichen Schaum, der mit 10 ml Aceton behandelt wird. Man filtriert vom Unlöslichen ab und versetzt das Filtrat mit 20 ml Äther. Nach Stehenlassen im Kühlschrank wird der abgeschiedene Niederschlag gesammelt (0.86 g) und aus 20 ml Isopropylalkohol und 3 ml Aceton umkristallisiert: 0.632 g (52%) farblose Kristalle vom Schmp. 190–192°C.

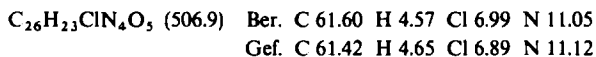
$C_{17}H_{22}N_4O_8S$ (442.4) Ber. C 46.15 H 5.01 N 12.66 Gef. C 46.07 H 4.97 N 12.95

1-(2',3'-O-Isopropyliden-5'-O-mesyl-β-D-ribofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (9): 0.295 g 6 werden in 5 ml absol. Pyridin gelöst und nach Abkühlen auf –10 bis 0°C 0.6 ml Methansulfochlorid zugegeben. Nach 3 h Rühren bei 0°C wird auf Eis gegossen und anschließend der abgeschiedene Niederschlag gesammelt. Er wird mit verd. Säure und Wasser gewaschen, im Exsikkator (0.26 mg) getrocknet und über eine Kieselgelsäule (30 × 4 cm) mit Chloroform/Aceton (9/1) chromatographiert. Die blau fluoreszierende Hauptfraktion wird eingengt, der Rückstand liefert aus 50proz. wäbr. Methanol 0.2 g (59%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 167–169°C.

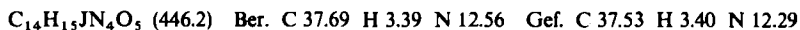
$C_{27}H_{26}N_4O_8S$ (566.6) Ber. C 57.24 H 4.63 N 9.89 Gef. C 57.37 H 4.71 N 9.70

1-(5'-Chlor-5'-desoxy-2',3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (10): 0.18 g 6 in 5 ml absol. Pyridin werden mit 0.3 ml Methansulfochlorid im Ölbad über Nacht auf 100–110°C erhitzt. Nach Abkühlen wird auf Eis in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen

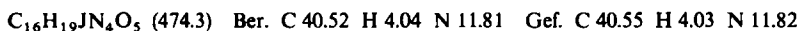
und mit insgesamt 200 ml Chloroform in mehreren Portionen extrahiert. Die Chloroformphase wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingengt. Der dunkle Rückstand wird in 15 ml Chloroform/Aceton (6/1) gelöst und über eine Kieselgelsäule (10×3.5 cm) mit dem gleichen Gemisch chromatographiert. Die blau fluoreszierende Hauptzone wird aufgefangen, eingengt und liefert aus 10 ml Methanol/Aceton (1/1) 0.12 g (60%) farblose Kristalle vom Schmp. 288–290°C.



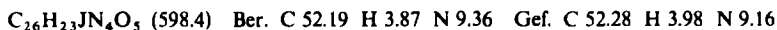
1-(5'-Desoxy-2',3'-O-isopropyliden-5'-jod- β -D-ribofuranosyl)lumazin (11): 0.524 g 7 und 1.9 g Natriumjodid werden in 20 ml trockenem Aceton 2 d unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 50 ml Chloroform/Aceton/Essigester (2/1/1) und gibt den Extrakt auf eine Kieselgelsäule (30×4 cm). Nach Entwickeln mit demselben Gemisch werden Fraktionen von 15 ml gesammelt. Das gesuchte Reaktionsprodukt befindet sich in den Fraktionen 21–61, welche gemeinsam eingengt werden. Der ölige Rückstand liefert aus 1–2 ml Methanol 0.21 g (38%) farblose Kristalle vom Schmp. 215–217°C. Zur Analyse wurden 0.1 g nochmals aus 2.5 ml Methanol umkristallisiert: 0.048 g vom Schmp. 215–217°C.



1-(5'-Desoxy-2',3'-O-isopropyliden-5'-jod- β -D-ribofuranosyl)-6,7-dimethylumazin (12): 0.48 g 8 und 1.2 g Natriumjodid werden in 10 ml trockenem Aceton 2 d unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen wird der Rückstand mit 50 ml Chloroform/Aceton/Essigester (2/1/1) ausgezogen und der Extrakt auf eine Kieselgelsäule (30×4 cm) gegeben. Man entwickelt mit demselben Gemisch und fängt die erste Fraktion (bei 15-ml-Fractionen Glas 21–61) auf. Es wird eingengt und der Rückstand aus 5 ml Methanol umkristallisiert (0.4 g). Nochmalige Umkristallisation aus 2.5 ml Methanol liefert 0.23 g (45%) farblose Nadeln vom Schmp. 225–227°C.

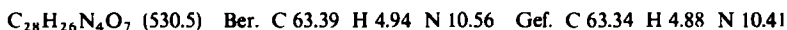


1-(5'-Desoxy-2',3'-O-isopropyliden-5'-jod- β -D-ribofuranosyl)-6,7-diphenylumazin (13): 0.176 g 9 werden in 5 ml trockenem Aceton mit 0.5 g Natriumjodid 2 d im 100°C-Ölbad zum Sieden erhitzt. Man engt zur Trockne ein, behandelt mit 30 ml Chloroform/Aceton (6/1) und gibt den Extrakt auf eine Kieselgelsäule (40×3.5 cm). Es wird mit demselben Gemisch entwickelt, die blau fluoreszierende Fraktion (bei 15-ml-Fractionen Glas 14–51) gesammelt und eingengt. Der Rückstand wird in 50proz. wäbr. Methanol suspendiert und in der Hitze tropfenweise Aceton zugegeben, bis klare Lösung eingetreten ist. Nach Zugabe von wenig Aktivkohle und Filtrieren erhält man beim Abkühlen 0.1 g (58%) farblose Kristalle vom Schmp. 261–262°C.



1-(5'-O-Acetyl-2',3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-6,7-diphenylumazin (14)

a) 0.25 g 6 werden in 2 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Dann gießt man auf Eis und extrahiert mit 50 ml Chloroform. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, eingengt und der Rückstand zweimal aus Methanol umkristallisiert: 0.113 g (43%) farblose Kristalle vom Schmp. 134–139°C.



b) Das Reaktionsfiltrat von 17 wird noch etwas weiter eingengt und dann auf 2 Kieselgelplatten ($40 \times 20 \times 0.2$ cm) aufgetragen. Es wird mit Chloroform/Aceton/Essigester (2/1/1) entwickelt, das blau fluoreszierende Band mit R_F 0.75 abgekratzt, mit Chloroform/Methanol (2/1) eluiert, eingengt und der Rückstand noch über eine präp. Kieselgelplatte in Chloroform/Aceton (9/1) gereinigt. Die Hauptzone wird erneut eluiert, eingengt, der Rückstand aus Methanol umkristalli-

siert: 0.044 g (10%) farblose Kristalle vom Schmp. 134–139°C chromatographisch und spektroskopisch identisch mit der unter a) beschriebenen Substanz.

2,5'-Anhydro-1-(2',3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)lumazin (15): 0.105 g **11** werden in 30 ml heißem absol. Benzol gelöst, mit 0.186 g Silberacetat versetzt und 10 min unter Rückfluß gekocht. Man filtriert vom Ungelösten durch eine dünnere Kieselgelschicht ab, engt ein und löst erneut in Benzol unter Zugabe von wenig Aceton. Das unlösliche Material wird abfiltriert, bei partiellem Einengen scheiden sich 0.025 g (25%) farblose Kristalle ab, die sich ab 285°C braun färben und bei 295–297°C zersetzen.

$C_{14}H_{14}N_4O_5$ (318.2) Ber. C 52.83 H 4.43 N 17.60 Gef. C 52.66 H 4.27 N 17.75

2,5'-Anhydro-1-(2',3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-6,7-dimethylumazin (16)

a) 0.186 g **12** werden in 20 ml heißem absol. Benzol gelöst, mit 0.33 g Silberacetat versetzt und 10 min unter Rückfluß gekocht. Man filtriert heiß ab, läßt abkühlen und leitet H_2S durch das Filtrat. Man filtriert erneut, engt ein und löst den Hauptteil des Rückstandes in 10–15 ml Benzol unter Zugabe von wenig Aceton. Nach Abfiltrieren vom Unlöslichen wird das Filtrat etwas eingengt, wobei sich nach Schütteln und einigem Stehenlassen 0.03 g (22%) farblose Kristalle vom Schmp. ab 270°C (Zers.) abscheiden.

$C_{16}H_{18}N_4O_5$ (346.3) Ber. C 55.48 H 5.24 N 16.18 Gef. C 55.38 H 5.14 N 15.95

b) 0.1 g **8** werden in 0.4 ml absol. DMF gelöst und nach Zugabe von 0.025 g Kalium-*tert*-butylat im Ölbad 10 min auf 140°C erhitzt. Nach Abkühlen gibt man Aceton zu, zentrifugiert und dekantiert den klaren Überstand. Er wird zur Trockne eingengt, wobei 0.028 g chromatographisch einheitlicher Rückstand von **16** hinterbleibt. Umkristallisation aus Aceton liefert 0.011 g (14%) farblose Kristalle vom Schmp. ab 270°C (Zers.), chromatographisch und spektroskopisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt identisch.

2,5'-Anhydro-1-(2',3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-6,7-diphenylumazin (17): 0.5 g **13** werden in 150 ml heißem absol. Benzol gelöst, mit 0.8 g Silberacetat versetzt und 10 min unter Rückfluß im Ölbad von 100–110°C erhitzt. Es wird heiß durch eine dünne Schicht Kieselgur filtriert und das abgekühlte Filtrat mit H_2S gesättigt. Anschließend engt man zur Trockne ein, behandelt mit 40 ml Chloroform/Benzol (1/1) und filtriert das schwarze unlösliche Material ab. Das Filtrat wird auf ca. 5 ml eingengt und bei Raumtemp. stehengelassen, wobei sich zunächst 0.174 g und bei weiterem Konzentrieren nochmals 0.085 g abscheiden. Die 0.259 g (65%) farblosen Kristalle zeigen Schmp. 295–302°C. Im Reaktionsfiltrat befinden sich neben etwas **17** noch kleine Mengen an **14**.

$C_{26}H_{22}N_4O_5$ (470.4) Ber. C 66.37 H 4.71 N 11.91 Gef. C 66.46 H 4.77 N 11.70

1-(2',3'-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-2-methoxy-4-oxo-6,7-diphenyl-dihydropteridin (18): 0.55 g **13** werden in absol. Methanol gelöst, mit 1.2 g Silberacetat versetzt und 15 min unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird durch eine dünne Schicht Kieselgur filtriert, das Filtrat mit H_2S gesättigt und das Silbersulfid erneut abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt und der Rückstand entweder aus 50proz. wäbr. Methanol oder aus Aceton unter Zugabe von n-Hexan umkristallisiert. Unter Aufarbeiten der Mutterlauge erhält man 0.17 g (33%) farblose Kristalle vom Schmp. 147–150°C.

$C_{27}H_{26}N_4O_6 \cdot H_2O$ (520.5) Ber. C 62.30 H 5.43 N 10.77 Gef. C 62.12 H 5.07 N 10.57

2-Amino-1-(2',3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-4-oxo-6,7-diphenyl-dihydropteridin (19): 0.14 g **17** werden in 5 ml gesättigtem methanolischem Ammoniak gelöst, kurze Zeit bei Raumtemp. gerührt und dann über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol und Aceton gewaschen und aus 350 ml Methanol umkristallisiert. Zunächst werden 0.1 g

(69%) und durch partielles Einengen des Filtrates weitere 0.04 g (27%) farblose Nadeln vom Schmp. > 330°C erhalten.

$C_{26}H_{25}N_5O_3$ (487.5) Ber. C 64.50 H 5.17 N 14.37 Gef. C 63.89 H 5.13 N 14.12

1-(2',3'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-2-methylamino-4-oxo-6,7-diphenyl-dihydropteridin (20)

a) 0.2 g 17 werden in 7 ml 33proz. äthanolischer Methylaminlösung suspendiert und 45 min bei Raumtemp. gerührt. Man engt zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um: 0.156 g (72%) farblose Nadeln, die ab 200°C unter Braunfärbung schmelzen.

$C_{27}H_{27}N_4O_5$ (501.5) Ber. C 64.66 H 5.43 N 13.97 Gef. C 64.72 H 5.47 N 13.88

b) 0.3 g 9 werden in 10 ml 33proz. äthanolischer Methylaminlösung suspendiert und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man engt zur Trockne ein und erhält durch Umkristallisation des Rückstandes aus Aceton 0.1 g (38%) farblose Kristalle, die ab 200°C unter Braunfärbung schmelzen. Die Substanz ist chromatographisch und spektroskopisch mit dem authentischen Material a) identisch.

c) Versetzt man 0.19 g 17 bei Raumtemp. mit 10 ml einer 15proz. äthanolischen Dimethylaminlösung, die kleinere Mengen an Methylamin enthält, so scheiden sich bald farblose Kristalle von 20 ab. Man rührt über Nacht, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Aceton um. Es werden 0.04 g farblose Kristalle mit Schmp. ab 200°C (Braunfärbung) und denselben physikalischen Daten, wie unter a) und b) erhalten.

2-Dimethylamino-1-(2',3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-4-oxo-6,7-diphenyl-dihydropteridin (21): Vorstehendes Reaktionsfiltrat c) wird zur Trockne eingengt, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und auf eine präp. Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Man entwickelt mit Chloroform/Aceton (27/1), eluiert das dunkelblau fluoreszierende Band mit Chloroform/Methanol (2/1), engt ein und wiederholt den Prozeß durch Kieselgelchromatographie in Chloroform/Methanol (15/1). Elution der Hauptbande mit Chloroform/Methanol (2/1) liefert einen chromatographisch reinen, gelblichen festen Schaum (0.08 g, 41%), der nach Lösen in wenig Chloroform und Zugabe von Äther 0.014 g (7%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 143–145°C (ab 110–115°C Braunfärbung) liefert.

$C_{28}H_{29}N_5O_5 \cdot 1.5H_2O$ (542.5) Ber. C 61.80 H 5.90 N 12.89 Gef. C 62.12 H 5.65 N 12.44

1-(2',3'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-2-methylamino-4-oxo-dihydropteridin (22): 0.5 g 7 werden in 10 ml 33proz. äthanolischer Methylaminlösung über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Es wird zur Trockne eingengt, in wenig Aceton aufgenommen und auf 2 Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Nach Entwickeln mit Chloroform/Methanol (9/1) wird die stark absorbierende Hauptzone (R_F 0.4) mit Chloroform/Methanol (2/1) eluiert, eingengt und der Rückstand aus Aceton, dem wenig Methanol zugesetzt wurde, umkristallisiert. Die 0.12 g (28%) farblosen Kristalle werden zur Analyse erneut aus zwei ml Äthanol umkristallisiert: 0.03 g (7%) farblose Nadeln vom Schmp. 165–168°C.

$C_{15}H_{15}N_4O_5$ (349.3) Ber. C 51.57 H 5.48 N 20.05 Gef. C 51.68 H 5.53 N 19.92

1-(2',3'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-6,7-dimethyl-2-methylamino-4-oxo-dihydropteridin (23): 0.5 g 8 werden in 10 ml 33proz. äthanolischer Methylaminlösung 60 h bei Raumtemp. gerührt. Man engt zur Trockne ein, trägt den Rückstand, in wenig Methanol gelöst, auf 3 Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt mit Chloroform/Methanol (9/1). Die mittlere Hauptzone (R_F 0.3) wird mit Chloroform/Methanol (2/1) eluiert und liefert nach Einengen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol 0.14 g (33%) farblose Nadeln vom Schmp. 205–207°C.

$C_{17}H_{23}N_4O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (377.3) Ber. C 52.55 H 6.21 N 18.01 Gef. C 52.99 H 6.23 N 17.80

1-(2',3'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-2-mercapto-4-oxo-6,7-diphenyl-dihydropteridin (**24**): 0.35 g **17** werden in 10 ml absol. Pyridin gelöst, stark gekühlt und dann mit 6 ml flüssigem H₂S versetzt. Man bewahrt in einem Laborautoklaven 8 d bei Raumtemp. auf. Die Hauptmenge an H₂S wird durch Luftdurchleiten entfernt, dann zur Trockne eingengt und der Rückstand nach Lösen in wenig Methanol auf 4 präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Es wird mit Chloroform/Aceton/Essigester (2/1/1) entwickelt, das stark absorbierende Hauptband abgekratzt und mit Chloroform/Methanol (2/1) eluiert. Nach Einengen und Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol werden zunächst 0.2 g (53%) gelbe Kristalle erhalten, die bei nochmaligem Umkristallisieren 0.11 g (29%) vom Schmp. 148 – 153 °C liefern.

C₂₆H₂₄N₄O₅S · ½ H₂O (513.5) Ber. C 60.81 H 4.91 N 10.91 S 6.24
Gef. C 60.82 H 4.25 N 10.84 S 6.28

1-(5'-O-Acetyl-2',3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-2-mercapto-4-oxo-6,7-diphenyl-dihydropteridin (**25**): 0.17 g **24** werden in 4 ml Pyridin/Acetanhydrid (1/1) über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man engt zur Trockne ein, trägt den Rückstand, gelöst in wenig Methanol, auf 2 Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt mit Chloroform/Aceton (9/1). Die stark absorbierende Hauptzone wird mit Chloroform/Methanol (2/1) eluiert, eingengt und ergibt aus Methanol 0.1 g (54%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 188 – 189 °C.

C₂₈H₂₆N₄O₆ · ½ H₂O (555.5) Ber. C 60.54 H 4.90 N 10.09 S 5.77
Gef. C 60.66 H 4.89 N 9.74 S 5.80

[37/76]