

Nucleoside, XVIII<sup>1a)</sup>

## Synthese und Eigenschaften von 5,6,7,8-Tetrahydrolumazin-*N*-1-glycosiden

Kiyotaka Kobayashi<sup>1b)</sup> und Wolfgang Pfeleiderer\*

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

Eingegangen am 2. Februar 1976

Verschiedene Lumazin-*N*-1-glycoside (1, 4–9) werden durch katalytische Hydrierung und anschließende Acetylierung in ihre oxidationsstabilen 5-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-Derivate (3, 17–21) übergeführt. Behandlung mit methanolischer HCl führt unter Entacetylierung zu 5,6,7,8-Tetrahydrolumazin-*N*-1-glycosiden (2, 11–13), die in Form ihrer Monohydrochloride isoliert werden. Die Verbindungen werden durch Bestimmung ihrer  $pK_a$ -Werte und die UV- und CD-Spektren charakterisiert.

Nucleosides, XVIII<sup>1a)</sup>

### Synthesis and Properties of 5,6,7,8-Tetrahydrolumazine-*N*-1-glycosides

Various lumazine-*N*-1-glycosides (1, 4–9) have been converted by catalytic hydrogenation and subsequent acetylation into their 5-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro derivatives (3, 17–21) which are stable against autoxidation. Treatment with methanolic HCl leads to deacetylation and the resulting 5,6,7,8-tetrahydrolumazine-*N*-1-glycosides (2, 11–13) have been isolated in form of their hydrochlorides. The compounds have been characterised by the determination of their  $pK_a$  values as well as u. v. and c. d. spectra.

Die Bedeutung, die hydrierten Pteridin-Derivaten als Cofactoren<sup>2–4)</sup> bei verschiedenen biologischen Prozessen zukommt, veranlaßte uns, einige 5,6,7,8-Tetrahydrolumazinnucleosid-Derivate darzustellen und anhand ihrer physikalischen Eigenschaften zu charakterisieren. Aufbauend auf früheren Untersuchungen an einfachen Lumazinen<sup>5)</sup> wurden die Lumazin-glycoside in Wasser bzw. organischen Lösungsmitteln mit Platin als Katalysator in der Schüttelzelle bei Raumtemp. hydriert und anschließend zur Stabilisierung der oxidablen Tetrahydro-Derivate mit Acetanhydrid umgesetzt. Die Reaktionsprodukte wurden in Form ihrer stabilen 5-Acetyl-Verbindungen isoliert. Das Lumazin-*N*-1- $\beta$ -D-glucosid (1)<sup>6)</sup> konnte so über das 5,6,7,8-Tetrahydro-Derivat 2 zu 47% in das 5-Acetyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5,6,7,8-tetrahydrolumazin (3) übergeführt werden.

1) <sup>1a)</sup> XVII. Mitteil.: K. Kobayashi und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 109, 3175 (1976), vorstehend. –

<sup>1b)</sup> Alexander-von-Humboldt-Stipendiat 1971–1973.

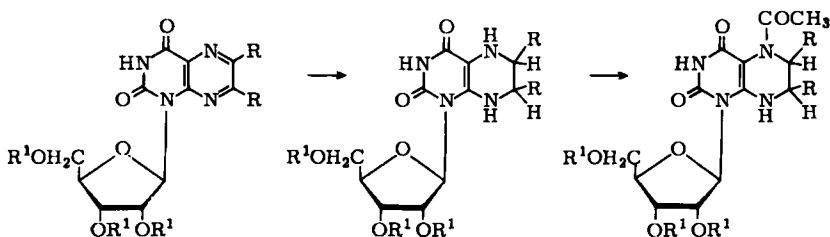
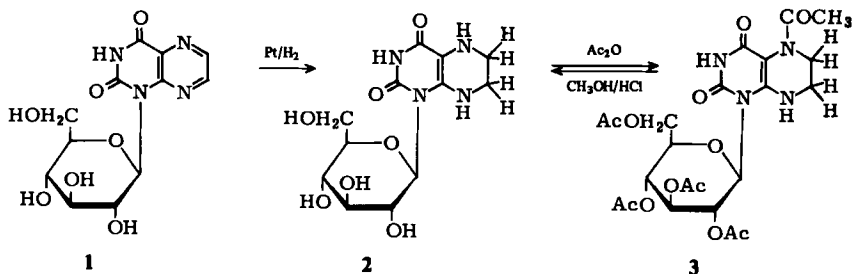
2) M. Viscontini, Fortschr. Chem. Forsch. 9, 605 (1968).

3) R. L. Blakley, The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines, S. 293–313, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam-London 1969.

4) H. Rembold, Korean Biochem. J. 3, 1 (1970); Angew. Chem. 84, 1088 (1972).

5) W. Pfeleiderer, Liebigs Ann. Chem. 747, 111 (1971).

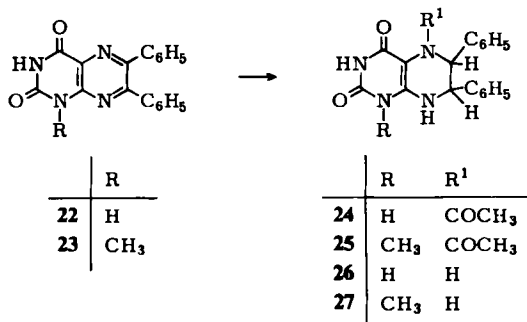
6) W. Pfeleiderer, G. Ritzmann, K. Harzer und J. C. Jochims, Chem. Ber. 106, 2982 (1973).



	R	R <sup>1</sup>
4	H	H
5	CH <sub>3</sub>	H
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>
8	H	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
9	CH <sub>3</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

	R	R <sup>1</sup>
11	H	H
12	CH <sub>3</sub>	H
13	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>
15	H	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
16	CH <sub>3</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

	R	R <sup>1</sup>
17	H	COCH <sub>3</sub>
18	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
19	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>
20	H	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
21	CH <sub>3</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>



Bei den Lumazin-*N*-1-ribosiden 4–6 nimmt die Reduktionszeit mit Vergrößerung der Substituenten in 6- und 7-Stellung beträchtlich zu. Während 4 nach etwa 1 Tag zum Tetrahydro-Derivat 11 hydriert wird, erfordert 5 schon die doppelte Reaktionszeit und 6 ist selbst nach 1 Woche noch nicht vollständig reduziert. Entscheidend hierfür dürfte sein, daß sowohl der 7-Phenyl- als auch der Ribosyl-Rest vor allem das *N*-8-Atom von einem starken Kontakt an der Katalysatoroberfläche sterisch abschirmen. Das 6,7-Diphenyl-

lumazin(22) selbst wird nämlich unter gleichen Bedingungen schon in 3 Tagen in die Tetrahydro-Verbindung<sup>7)</sup> übergeführt, während sein 1-Methyl-Derivat (23) in Methanol keine und in Eisessig wiederum eine nur sehr langsame Hydrierung innerhalb von 2 Wochen zeigt.

Die Isolierung der Tetrahydro-Produkte erfolgte nach anschließender Acetylierung wiederum in Form ihrer oxidationsstabilen *N*-5-Acetyl-Derivate 17–19, die verständlicherweise im Kohlenhydratteil mitacyliert werden. Als Variante bewährte sich auch die Hydrierung in Eisessig, die nach beendeter Reaktion die direkte Acetylierung ohne das problematische Einengen des wäßrigen Mediums ermöglicht. Im Falle des 6,7-Diphenyl-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazins (6) sind wir ferner noch so verfahren, daß es zunächst zum 2',3',5'-Tri-*O*-acetyl-Derivat 7 umgesetzt, dieses in Eisessig mit Pt/H<sub>2</sub> hydriert (14) und anschließend zu 19 acetyliert wurde.

Bei Verwendung der 2',3',5'-Tri-*O*-benzoyl-Derivate 8–10 als Ausgangsprodukte ist infolge der vergrößerten Raumerfüllung des *N*-1-Substituenten die Hydriergeschwindigkeit weiter verlangsamt. Beim Arbeiten in Eisessig ist 8 nach 4 Tagen und 9 erst nach der doppelten Reaktionszeit in die 5,6,7,8-Tetrahydro-Verbindungen 15 bzw. 16 übergeführt, die wiederum als 5-Acetyl-Derivate 20 und 21 isoliert werden. Beim 6,7-Diphenyl-1-(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (10) konnten wir selbst nach 8 tägiger Reaktionsdauer noch keinerlei Wasserstoffaufnahme feststellen, wobei neben den speziellen sterischen Verhältnissen sicher auch die Schwerlöslichkeit in Eisessig reaktionshemmend wirkt.

Für die Darstellung der 5,6,7,8-Tetrahydro-lumazin-nucleoside 11–13 kam uns die Tatsache zu Hilfe, daß die glycosidische Bindung gegenüber methanolischem HCl relativ stabil ist. Selbst nach 1 h Kochen von 6 in HCl-Gas gesättigtem absol. Methanol zeigte sich noch keine Veränderung, so daß auch die 5-Acetyl-1-(2',3',5'-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydro-lumazine 17–19 ohne Bedenken unter den aciden Umesterungsbedingungen entacyliert und 11–13 als Monohydrochloride isoliert werden konnten.

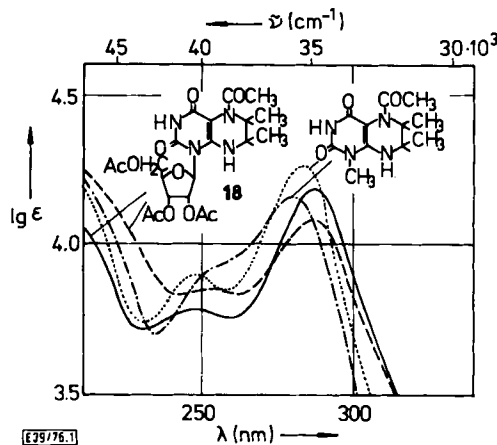


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren der Neutralmoleküle und Monoanionen von 5-Acetyl-1,6,7-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-lumazin (pH 8)  $\cdots$ , (pH 14)  $-\cdot-\cdot-$  und 18 (pH 8)  $-\cdot-\cdot-$  und (pH 12)  $-\cdot-\cdot-$

<sup>7)</sup> M. Viscontini und H. Leidner, *Helv. Chim. Acta* 51, 1029 (1968).

Tab. 1. Physikalische Daten von 5,6,7,8-Tetrahydroalumazin-nucleosiden

-5,6,7,8-tetrahydroalumazin	pK-Wert in Wasser 20°C Streuung	UV-Absorptionsspektren				pH- Wert	Mole- kül- art		
		$\lambda_{\max}$ (nm)	lg $\epsilon_{\max}$						
5-Acetyl-1-methyl-	10.71 ± 0.1	252	283	3.87	4.24	8.0	0		
		[255]	278	[3.93]	4.16	14.0	-		
5-Acetyl-1,6,7-trimethyl-	10.69 ± 0.05	250	283	3.90	4.26	8.0	0		
		[255]	279	[3.93]	4.16	14.0	-		
5-Acetyl-6,7-diphenyl- (24)	6.83 ± 0.1	250	284	3.88	4.22	4.0	0		
		217	283	4.51	4.16	9.0	-		
5-Acetyl-1-methyl-6,7- diphenyl- (25)	10.17 ± 0.1	[250]	288	[3.84]	4.18	7.0	0		
			283		4.12	13.0	-		
5-Acetyl-1-(2',3',4',6'- tetra-O-acetyl- $\beta$ -D- glucopyranosyl)- (3)	9.48 ± 0.1	240	287	3.81	4.22	7.0	0		
		257	287	3.90	4.13	12.0	-		
		240	287	3.80	4.19	MeOH	0		
5-Acetyl-1-(2',3',5'-tri- O-acetyl- $\beta$ -D-ribofura- nosyl)- (17)	9.62 ± 0.1	245	286	3.73	4.18	7.0	0		
		257	286	3.85	4.09	12.0	-		
		240	286	3.76	4.15	MeOH	0		
5-Acetyl-6,7-dimethyl- 1-(2',3',5'-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (18)	10.04 ± 0.1	245	287	3.77	4.19	8.0	0		
		258	287	3.84	4.11	12.0	-		
		243	287	3.76	4.17	MeOH	0		
5-Acetyl-6,7-diphenyl- 1-(2',3',5'-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (19)	8.89 ± 0.1	[240]	291	[3.83]	4.20	6.0	0		
		[255]	291	[3.86]	4.14	11.0	-		
		[240]	291	[3.85]	4.18	MeOH	0		
5-Acetyl-1-(2',3',5'-tri- O-benzoyl- $\beta$ -D-ribo- furanosyl)- (20)	9.57 ± 0.06	232	284	4.59	4.21	7.0	0		
		230	284	4.63	4.17	12.0	-		
		228	283	4.64	4.24	MeOH	0		
5-Acetyl-6,7-dimethyl- 1-(2',3',5'-tri-O- benzoyl- $\beta$ -D-ribo- furanosyl)- (21)	9.70 ± 0.1	232	287	4.29	4.17	7.0	0		
		228	286	4.36	4.10	12.0	-		
		229	285	4.34	4.20	MeOH	0		
1-Methyl-	4.85 ± 0.1		265		4.26	2.0	+		
	10.74 ± 0.03	244	298	3.62	4.02	7.0	0		
			295		3.82	13.0	-		
1,6,7-Trimethyl-	4.90 ± 0.1		265		4.52	2.0	+		
	10.40 ± 0.1	243	297	3.69	4.07	7.0	0		
		[240]	298	[3.68]	4.01	13.0	-		
6,7-Diphenyl- (26)	2.86 ± 0.1		263		4.29	0.0	+		
		[240]	290	[3.83]	4.04	6.0	0		
1-Methyl-6,7-diphenyl- (27)	2.74 ± 0.1		266		4.26	0.0	+		
		[242]	293	[3.77]	4.01	6.0	0		
1-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)- (2)	4.46 ± 0.07		268		4.21	2.0	+		
	10.68 ± 0.06	245	305	3.46	3.99	7.0	0		
			307		3.91	13.0	-		
1-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)- (11)			268		4.20	2.0	+		
		245	304	3.50	3.98	7.0	0		
6,7-Dimethyl-1-( $\beta$ -D- ribofuranosyl)- (12)			262		4.27	1.0	+		
		[240]	295	[3.71]	4.01	7.0	0		
6,7-Diphenyl-1-( $\beta$ -D- ribofuranosyl)- (13)			267		4.20	0.0	+		
		[248]	287	[3.80]	4.05	6.0	0		
6,7-Diphenyl-1-(2',3',5'- tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribo- furanosyl)lumazin (7)	8.00 ± 0.1	[222]	272	357	[4.41]	4.16	4.13	6.0	0
		[222]	263	357	[4.35]	4.28	4.18	10.0	-
		222	272	357	4.42	4.19	4.13	MeOH	0

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

Zur Charakterisierung der Verbindungen haben wir in erster Linie die UV-Spektren verschiedener Molekülformen herangezogen, die auf den zuvor spektrophotometrisch bestimmten  $pK_a$ -Werten<sup>8)</sup> basieren (Tab. 1).

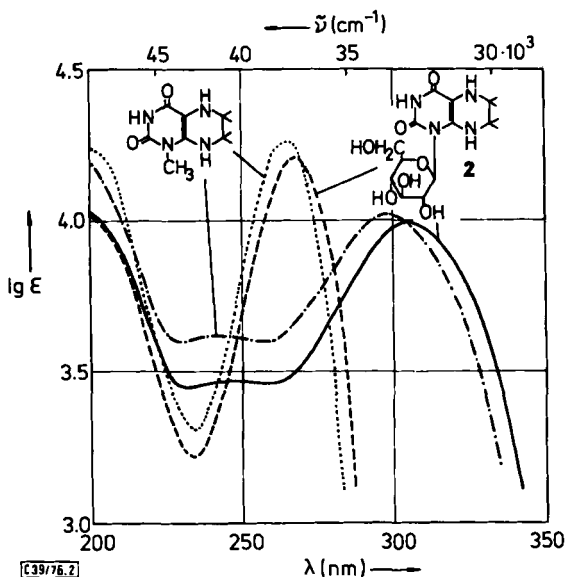


Abb. 2. UV-Absorptionsspektren der Kationen und Neutrale Moleküle des 1- $\beta$ -D-Glucopyranosyl-(2) (pH 2) ———, (pH 7) - - - - und des 1-Methyl-5,6,7,8-tetrahydroalumazins (pH 2) ·····, (pH 7) - · - · -

Tab. 2. CD-Spektren von 5-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydroalumazin-glycosiden in Methanol

Verb.	$\lambda_{\max}$ (nm)	CD-Spektren	$\Theta$
3	201 235 290	+ 14800 - 20500 + 28400	
17	208 240 285	+ 10500 - 8700 + 8800	
18	< 200 247 285	+ 68500 - 20500	
19	< 200 245 293	- 28500 + 23600	
20	212 225 238 255 261 285	+ 6600 - 19000 + 17300 - 2500 - 1700 - 8500	
21	210 242 [275] 305	+ 16700 - 10000 [± 0] + 1600	

Aus dem Vergleich der physikalischen Daten mit den früher bestimmten Werten der entsprechenden *N*-methylierten Modellsubstanzen<sup>5)</sup> geht hervor, daß die  $pK$ -Werte der Glycosyl-Verbindungen erwartungsgemäß etwas niedriger liegen und sich im spektroskopischen Verhalten die beobachtete schwache hypsochrome Verschiebung der langwelligeren Absorptionsbande bei der Anionbildung nicht zu erkennen gibt. Im Habitus

<sup>8)</sup> A. Albert und E. P. Serjeant, The Determination of Ionization Constants, S. 44, Chapman and Hall Ltd., London 1971.

stimmt jedoch der Kurvenverlauf, wie die Gegenüberstellung von 5-Acetyl-1,6,7-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydrolumazin und **18** zeigt, gut überein, so daß an den zugeordneten Konstitutionen kein Zweifel gehegt werden kann. Bezüglich der Stereochemie der 6,7-disubstituierten 5,6,7,8-Tetrahydrolumazin-Derivate lassen sich aufgrund der ungenügend aufgelösten NMR-Spektren keine detaillierten Aussagen machen, doch muß angenommen werden, daß Diastereomergemische vorliegen.

Entsprechende Verhältnisse werden für die *N*-5-unsubstituierten Tetrahydrolumazine gefunden, bei denen sich die basischen Eigenschaften in einer starken hypsochromen Verschiebung der langwelligen Bande bei der Kationbildung zu erkennen geben (Abb. 2).

Die in Methanol aufgenommenen CD-Spektren (Tab. 2) der 5-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydrolumazin-glycoside zeigen recht unterschiedlichen Kurvenverlauf.

Es entsprechen sich **3**, **17**, **19** und **21**, während in **18** und **20** die wichtigsten Übergänge entgegengesetzt polarisiert sind. Die wenigen Messungen erlauben es noch nicht, die

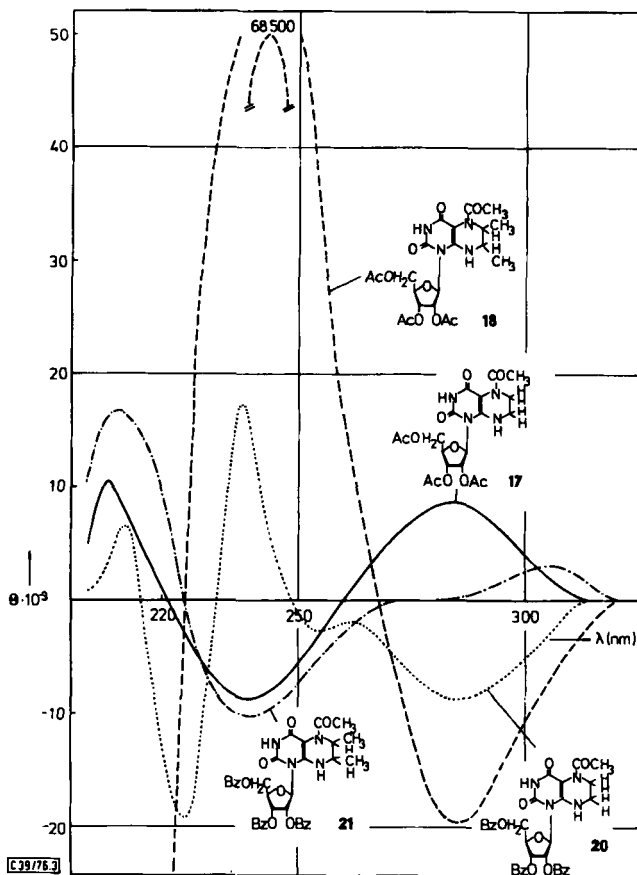


Abb. 3. CD-Spektren des 5-Acetyl-1-(2',3',5'-tri-O-acetyl-) (**17**) ——— und 5-Acetyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydrolumazins (**20**) ····· sowie ihrer 6,7-Dimethyl-Derivate **18** - - - - und **21** - · - · in Methanol

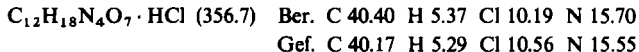
Unterschiede mit bestimmten Strukturelementen zu korrelieren, denn in den 2',3',5'-Tri-*O*-acetyl- bzw. -benzoyl-Reihen zeigen die strukturanalogen Paare **17**, **20** und **18**, **21** gerade entgegengesetztes spektroskopisches Verhalten. Die bei **20** und **21** beobachtete stärker ausgeprägte Bandenstrukturierung ist wohl auf eine substituentenbedingte Einschränkung der konformativen Beweglichkeit des Kohlenhydratrestes zurückzuführen.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Hilfe 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.

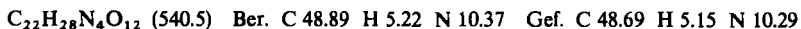
## Experimenteller Teil

UV-Absorptions- und CD-Spektren: Cary-Recording-Spectrometer, Modell 1115/15 bzw. 1115/60, der Fa. Applied Physics Corp. Dünnschichtchromatogramme: Kieselgel- bzw. Cellulosefolien der Firmen Macherey-Nagel und Schleicher & Schüll. Präp. Schichtchromatographie: Merck Silicagel PF<sub>254</sub> in 2 mm Schichtdicke. Säulenchromatographie: Merck Silicagel, 0.05 bis 0.2 mm Korngröße. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

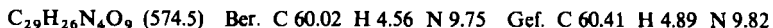
1-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5,6,7,8-tetrahydroalumazin-hydrochlorid (**2**): 0.1 g **3** werden in 3 ml absol. methanol. HCl 15 min im Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Der sich hierbei abscheidende, farblose Niederschlag wird nach Abkühlen gesammelt und in 10 ml methanol. HCl in der Wärme gelöst. Nach Abfiltrieren vom Ungelösten versetzt man das Filtrat mit Äther, saugt nach Stehenlassen im Tiefkühlschrank über Nacht die abgeschiedenen Kristalle ab, wäscht mit kaltem absol. Methanol und trocknet über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> i. Vak. bei Raumtemp. Man erhält 0.015 g (23%) farblose Kristalle, die ab 175°C sintern und sich ab 190°C unter Braunfärbung zersetzen.



5-Acetyl-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5,6,7,8-tetrahydroalumazin (**3**): 0.98 g 1-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)alumazin (**1**)<sup>9)</sup> in 15 ml Wasser werden mit 50 mg PtO<sub>2</sub> unter Wasserstoff in der Schüttelente hydriert. Nach 1 d wird vom Katalysator rasch abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingengt und der Rückstand mit 30 ml Acetanhydrid behandelt. Man erwärmt leicht, läßt über Nacht stehen und engt zur Trockne ein. Der Rückstand ergibt, zweimal aus Isopropylalkohol umkristallisiert, 0.158 g (10%) farblose Kristalle vom Schmp. 158–160°C, aus dem Filtrat noch weitere 0.8 g (50%) in 95proz. Reinheit mit Schmp. 158–160°C.



6,7-Diphenyl-1-(2',3',5'-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)alumazin (**7**): 0.2 g 6,7-Diphenyl-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)alumazin (**6**)<sup>9)</sup> werden in 20 ml Acetanhydrid 1 h auf 100–110°C erhitzt. Nach Abkühlen setzt man 20 ml Äther zu und kühlt über Nacht. Das abgeschiedene Produkt (0.2 g) wird in 10 ml Chloroform/Aceton (9/1) gelöst, auf eine Kieselgelsäule (40 × 4 cm) gegeben und mit demselben Lösungsmittelgemisch entwickelt. Die Hauptbande wird abgetrennt, eingengt und der Rückstand erneut in 2 ml Eisessig gelöst. Nach Zugabe von Äther und mehrtägigem Stehenlassen im Eisschrank erhält man 0.083 g (31%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 113–120°C.



1-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydroalumazin-hydrochlorid (**11**): 0.23 g 5-Acetyl-(2',3',5'-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydroalumazin (**17**) werden in 4 ml gesättigtem methanol. HCl 15 min unter Rückfluß gekocht. Man engt im Rotationsverdampfer zur Trockne ein, gibt etwas

<sup>9)</sup> G. Ritzmann und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **106**, 1401 (1973).

Methanol zu und engt erneut ein. Der Rückstand wird mit Äther behandelt, abgesaugt und im Vakuumexsikkator getrocknet. Nun wird in möglichst wenig Methanol gelöst und unter starkem Rühren langsam in 100 ml absol. Äther eingetropt. Der abgeschiedene Niederschlag wird scharf abgesaugt, mit Äther gewaschen und liefert nach Trocknen im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxid 0.085 g (50%) farbloses Kristallpulver, das ab 170°C beginnende Zersetzung zeigt.

$C_{11}H_{16}N_4O_6 \cdot HCl$  (336.7) Ber. C 39.23 H 5.09 N 16.64 Gef. C 39.10 H 4.98 N 16.48

6,7-Dimethyl-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydrolumazin-hydrochlorid (12): 0.5 g 5-Acetyl-6,7-dimethyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydrolumazin (21) werden in 4 ml gesättigtem methanol. HCl 1 h unter Rückfluß gekocht. Man engt im Rotationsverdampfer ein und wiederholt dies noch zweimal mit Methanol. Der Rückstand wird mit Äther behandelt, abgesaugt und im Exsikkator getrocknet (0.25 g). Zur Reinigung durch Umfällen löst man in wenig Methanol und tropft unter Rühren langsam in 100 ml absol. Äther ein. Der flockige Niederschlag wird nach 30 min Rühren scharf abgesaugt, mit Äther gewaschen und ergibt nach Trocknen im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxid 0.175 g (65%) farbloses Pulver, ab 175°C beginnende Zers.

$C_{13}H_{20}N_4O_6 \cdot HCl$  (364.8) Ber. C 42.80 H 5.80 N 15.36 Gef. C 42.55 H 5.91 N 15.62

6,7-Diphenyl-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydrolumazin-hydrochlorid (13): 0.13 g 5-Acetyl-6,7-diphenyl-1-(2',3',5'-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydrolumazin (19) werden in 2 ml gesättigtem methanol. HCl 15 min unter Rückfluß gekocht. Man engt im Rotationsverdampfer zur Trockne ein und wiederholt dies noch zweimal mit Methanol und einmal mit Äther. Der Rückstand wird mit absol. Äther behandelt, abgesaugt und im Exsikkator getrocknet. Man löst dann in wenig Methanol und tropft unter starkem Rühren langsam in absol. Äther ein, wobei sich ein amorpher Niederschlag abscheidet. Nach Absaugen, Waschen mit absol. Äther und Trocknen im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxid erhält man 0.04 g (39%) schwach gelblichen Feststoff, der ab 155°C beginnende Zers. zeigt.

$C_{23}H_{24}N_4O_6 \cdot HCl$  (488.9) Ber. C 56.50 H 5.15 N 11.46 Gef. C 56.95 H 5.25 N 11.86

5-Acetyl-1-(2',3',5'-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydrolumazin (17): 0.61 g 1-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)lumazin (4)<sup>9)</sup> werden in 70 ml Wasser mit 0.035 g PtO<sub>2</sub> in der Schüttelente unter Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Reaktion wird vom Katalysator rasch abgesaugt und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 40 ml Acetanhydrid kurz in der Wärme behandelt und über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach erneutem Einengen wird der Rückstand in Chloroform/Methanol (19/1) gelöst, auf eine Kieselgelsäule (40 × 4 cm) gegeben und im selben System entwickelt. Das Hauptprodukt findet sich in Fraktion 12–30 (15-ml-Portionen) und zeigt im Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel R<sub>F</sub> 0.28. Durch Einengen wird ein farbloses Pulver (0.22 g) erhalten, das nach Umkristallisation aus 5 ml Isopropylalkohol (von Ungelöstem abfiltrieren) und Zugabe von etwas Äther 0.06 g (7%) farblose Kristalle vom Schmp. 132–134°C ergibt.

$C_{19}H_{24}N_4O_{10}$  (468.4) Ber. C 48.72 H 5.16 N 11.96 Gef. C 48.64 H 5.06 N 11.87

5-Acetyl-6,7-dimethyl-1-(2',3',5'-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydrolumazin (18): 0.6 g 6,7-Dimethyl-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (5)<sup>9)</sup> werden in 20 ml Eisessig mit 0.06 g PtO<sub>2</sub> in der Schüttelente unter Wasserstoff hydriert. Nach beendeter H<sub>2</sub>-Aufnahme setzt man 20 ml Acetanhydrid zu, rührt 2 d bei Raumtemp., filtriert vom Katalysator ab und engt i. Vak. zur Trockne ein (0.56 g). Der Rückstand wird in 20 ml heißem Isopropylalkohol aufgenommen, vom Ungelösten wird abfiltriert und erneut eingengt. Aus Isopropylalkohol/n-Propanol (2/1) 0.175 g (17%) farblose Kristalle vom Schmp. 134–137°C.

$C_{21}H_{28}N_4O_{10}$  (496.5) Ber. C 50.80 H 5.68 N 11.29 Gef. C 51.18 H 5.95 N 10.65



*5-Acetyl-6,7-diphenyl-1-(2',3',5'-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydroalumazin (19)*

a) 0.89 g 6,7-Diphenyl-1-(β-D-ribofuranosyl)lumazin (6)<sup>9)</sup> werden in 40 ml Methanol durch leichtes Erwärmen gelöst und mit 0.12 g PtO<sub>2</sub> in der Schüttelente unter Wasserstoff bei Raumtemp. hydriert. Nach 1 Woche ist nahezu die ber. Menge H<sub>2</sub> aufgenommen und die langwellige Bande im UV-Spektrum ist verschwunden. Man gibt 10 ml Acetanhydrid zu, rührt mehrere h bei Raumtemp., filtriert vom Katalysator ab und engt anschließend i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit Acetanhydrid/Pyridin (1/1) behandelt und nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. erneut zur Trockne eingengt. Man löst in möglichst wenig Aceton und trägt auf 5 präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) auf. Nach Entwickeln mit Chloroform/Methanol (9/1) wird die starke Zone mit R<sub>F</sub> 0.6 durch Chloroform/Methanol (2/1) eluiert, eingengt und die Reinigung durch erneute Schichtchromatographie mit Chloroform/Aceton (9/1) wiederholt. Nach Eluieren der Hauptbande mit R<sub>F</sub> 0.5 mit Chloroform/Methanol (2/1) und Einengen erhält man 0.5 g (66%) schwach gelbliches, amorphes Pulver vom Schmp. 145–148°C. Umkristallisation aus wäbr. Methanol ist sehr verlustreich und liefert nur wenig Kristalle vom Schmp. 148°C.

b) 0.7 g 7 werden in 30 ml Eisessig mit 0.05 g PtO<sub>2</sub> und Wasserstoff in der Schüttelente hydriert. Nach 8 d ist die Reaktion beendet und man setzt dann 10 ml Acetanhydrid zu. Nach Rühren über Nacht wird vom Katalysator abfiltriert und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in Chloroform/Aceton (9/1) aufgenommen und über eine Kieselgelsäule (40 × 4 cm) chromatographiert. Die Hauptfraktion wird aufgefangen, eingengt (0.55 g) und dann wieder in 50proz. wäbr. Methanol in der Hitze gelöst. Man läßt abkühlen, dekantiert vom abgeschiedenen, öligen Material und engt bis zur beginnenden Kristallabscheidung ein. Nach Kühlen wird der Niederschlag gesammelt und ergibt nach Trocknen i. Vak. über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> 0.1 g (13%) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 148°C.

C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (620.6) Ber. C 59.99 H 5.20 N 9.03 Gef. C 59.79 H 5.25 N 8.94

*5-Acetyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydroalumazin (20):* 0.6 g 1-(2',3',5'-Tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (8)<sup>9)</sup> werden in 10 ml Eisessig mit 30 mg PtO<sub>2</sub> bei Raumtemp. unter Rühren hydriert. Nach 4 Tagen ist die Reaktion beendet. Man gibt 20 ml Acetanhydrid zu, läßt über Nacht stehen, erhitzt noch 20 min auf 60–70°C und engt i. Vak. ein. Den Rückstand gibt man auf eine Kieselgelsäule (30 × 3 cm) und entwickelt zunächst mit 500 ml Chloroform/Aceton (9/1), anschließend mit Chloroform/Methanol (9/1) und fängt die Zone nach ca. 1.8 Liter Eluat auf. Einengen ergibt einen farblosen Schaum (0.2 g), der aus 5 ml Isopropylalkohol 0.14 g (22%) farblose Kristalle vom Schmp. 145–147°C liefert.

C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (654.3) Ber. C 62.36 H 4.62 N 8.56 Gef. C 62.21 H 4.65 N 8.36

*5-Acetyl-6,7-dimethyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-5,6,7,8-tetrahydroalumazin (21):* 0.57 g 6,7-Dimethyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (9)<sup>9)</sup> werden in 30 ml Eisessig mit 50 mg PtO<sub>2</sub> bei Raumtemp. unter Rühren hydriert. Nach 8 Tagen ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Man gibt 15 ml Acetanhydrid zu, rührt über Nacht und engt i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird auf zwei Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und mit Chloroform/Aceton/Essigester (2/1/1) entwickelt. Die Hauptzone wird mit Chloroform/Methanol (1/1) eluiert, eingengt und der Rückstand aus 10 ml n-Propanol umkristallisiert: 0.1 g (17%) farblose Kristalle vom Schmp. 130–138°C.

C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (682.7) Ber. C 63.33 H 5.02 N 8.21 Gef. C 63.10 H 4.95 N 8.02

*5-Acetyl-6,7-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydroalumazin (24):* 1.58 g 6,7-Diphenylalumazin (22) werden in 100 ml Methanol mit Pt/H<sub>2</sub> in der Schüttelente hydriert. Nach 4 d ist die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen und es werden 20 ml Acetanhydrid zugegeben. Vom Katalysator wird abgesaugt, zur Trockne eingengt und der Rückstand mit 20 ml Acetanhydrid in der Wärme behandelt. Erneuer-

tes Einengen und Umkristallisieren des Rückstands aus Äthanol ergibt 1.05 g (58%) farblose Kristalle vom Schmp. 327–329°C.

$C_{20}H_{18}N_4O_3$  (362.4) Ber. C 66.28 H 5.01 N 15.46 Gef. C 66.15 H 5.01 N 15.31

*5-Acetyl-1-methyl-6,7-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydrolumazin (25)*: 1.65 g 1-Methyl-6,7-diphenyllumazin (23) werden in 100 ml Eisessig mit Pt/H<sub>2</sub> in der Schüttelente hydriert. Nach 2 Wochen ist die Hydrierung beendet. Man setzt 20 ml Acetanhydrid zu, erhitzt zum Sieden, behandelt mit Aktivkohle und filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 0.9 g (48%) farblose Kristalle vom Schmp. 294–296°C.

$C_{21}H_{20}N_4O_3$  (376.4) Ber. C 67.01 H 5.36 N 14.88 Gef. C 66.83 H 5.53 N 14.72

*6,7-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydrolumazin-hydrochlorid (26)*: 0.45 g 24 werden in 10 ml methanol. HCl 1 h unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich aus der klaren Lösung ein farbloser Niederschlag ab, der mit Äther gewaschen, 1 d im Vakuumexsikkator über KOH und dann noch 1 h bei 100°C getrocknet wird (0.4 g). Aus methanol. HCl erhält man 0.32 g (72%) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 210°C, ab 250°C erneut fest; 2. Schmp. 310–315°C.

$C_{18}H_{16}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$  (376.6) Ber. C 57.40 H 4.82 N 14.88 Gef. C 57.02 H 4.71 N 14.62

*1-Methyl-6,7-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydrolumazin-hydrochlorid (27)*: 0.45 g 25 werden in 10 ml gesättigtem methanol. HCl 1.5 h unter Rückfluß gekocht. Aus der anfänglich klaren Lösung scheidet sich schon in der Siedehitze ein farbloser Niederschlag ab. Nach Abkühlen wird scharf abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet: 0.35 g (79%) farblose Kristalle vom Schmp. 300–305°C.

$C_{19}H_{18}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$  (370.8) Ber. C 58.81 H 5.44 N 14.41 Gef. C 58.83 H 5.44 N 14.24

[39/76]