

Nucleoside, XIX ^{1a)}

Synthese, Eigenschaften und chemisches Verhalten von 1(3)-Methyl-6,7-diphenyl-3(1)-(β-D-ribofuranosyl)lumazin- Derivaten

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

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

Eingegangen am 2. Februar 1976

Die Synthese verschiedener 1(3)-Methyl-6,7-diphenyl-3(1)-(β-D-ribofuranosyl)lumazin-Derivate 5–8, 11 und 13 wird beschrieben und ihre alkalische Hydrolyse untersucht. Unter nucleophilem Angriff auf die 2-Carbonylgruppe erfolgt Öffnung des Pyrimidinringes und Bildung von 3-Amino-5,6-diphenyl-2-pyrazincarboxamiden. Die Produkte werden durch UV- und NMR-Untersuchungen charakterisiert.

Nucleosides, XIX ^{1a)}

Synthesis, Properties and Chemical Behaviour of 1(3)-Methyl-6,7-diphenyl-3(1)-(β-D-ribofuranosyl)-lumazine Derivatives

The synthesis of various 1(3)-Methyl-6,7-diphenyl-3(1)-(β-D-ribofuranosyl)lumazine derivatives 5–8, 11, and 13 is described and their alkaline hydrolysis has been investigated. Nucleophilic attack takes place at the C=O group in 2-position with cleavage of the pyrimidine ring and formation of 3-Amino-5,6-diphenyl-2-pyrazinecarboxamides. The products are characterized by u. v. and n. m. r. studies.

Die Chemie der Pteridine lehrte schon frühzeitig, daß dieser stickstoffhaltige Bicyclus von verschiedenen nucleophilen Agenzien bevorzugt am Pyrimidinteil angegriffen wird ²⁾. Lumazine können dabei zu 3-Amino-2-pyrazincarbonsäure-Derivaten gespalten werden, wobei die 1,3-disubstituierten Vertreter infolge fehlender Stabilisierung durch Anionbildung besonders leicht einer alkalischen Ringöffnung unterliegen ^{3,4)}. Da mechanistische Einzelheiten dieser Ringspaltung nicht bekannt sind und uns das chemische Verhalten von Lumazin-nucleosiden ⁵⁾ generell interessiert, haben wir entsprechende Untersuchungen in dieser Reihe durchgeführt.

^{1) 1a)} XVIII. Mitteil.: K. Kobayashi und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 109, 3184 (1976), vorstehend. –

^{1b)} Alexander-von-Humboldt-Stipendiat 1971–1973.

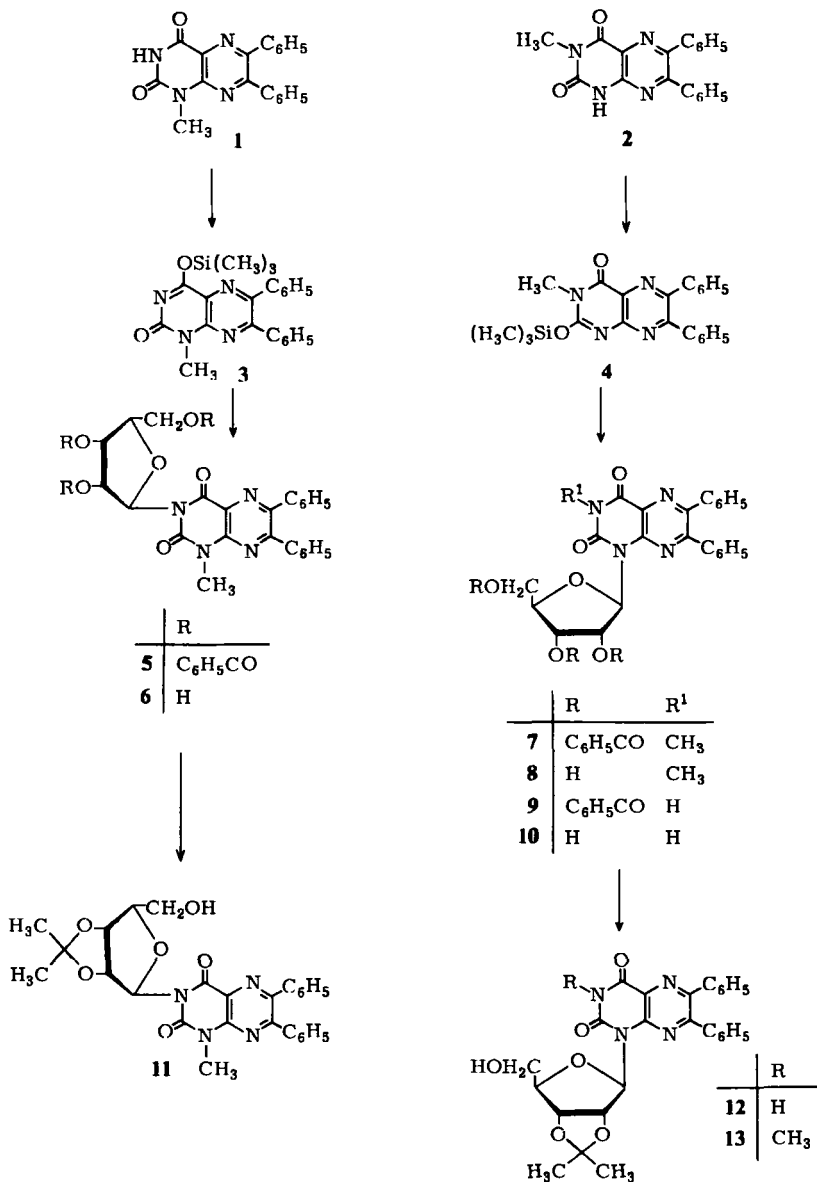
²⁾ E. C. Taylor in Chemistry and Biology of Pteridines, G. E. W. Wolstenholme und M. P. Cameron, S. 2, Churchill, London 1953.

³⁾ H. C. S. Wood in l. c. ²⁾, S. 39.

⁴⁾ J. Clark und C. Smith, J. Chem. Soc. C 1971, 1948.

⁵⁾ G. Ritzmann und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 106, 1401 (1973).

Die Ausgangsmaterialien waren auf zwei verschiedenen Synthesewegen zugänglich. Zunächst haben wir die Direktglycosidierung des 1-Methyl- (1) bzw. 3-Methyl-6,7-diphenylumazins (2) nach Überführung in ihre entsprechenden Trimethylsiloxy-Derivate 3 und 4 in bekannter Weise nach einer modifizierten *Hilbert-Johnson-Synthese* unter den Bedingungen von *Vorbrüggen* und *Niedballa*⁶⁾ mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-

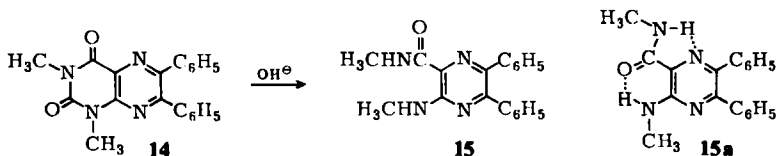


⁶⁾ U. Niedballa und H. Vorbrüggen, *J. Org. Chem.* **39**, 3654 (1974); *Angew. Chem.* **82**, 447 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 461 (1970).

ribofuranose und SnCl_4 in Dichlormethan in Angriff genommen. Das 1-Methyl-6,7-diphenyl-3-(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)lumazin (**5**) und sein Isomeres **7** waren hierbei in 48- bzw. 32proz. Reinausbeute erhältlich.

Durch Behandlung mit Natriummethylat in absol. Methanol ließen sich hieraus die entacylierten Produkte **6** und **8** gewinnen. Eine weitere Darstellungsmethode für **7** und **8** besteht in der Methylierung der leicht zugänglichen Nucleoside⁵⁾ **9** und **10**, die sowohl mit Diazomethan in Äther als auch mit Methyljodid/ K_2CO_3 in Aceton realisiert werden kann. Letztere Methode verläuft einheitlicher und liefert die gewünschten Reaktionsprodukte auch in höherer Ausbeute.

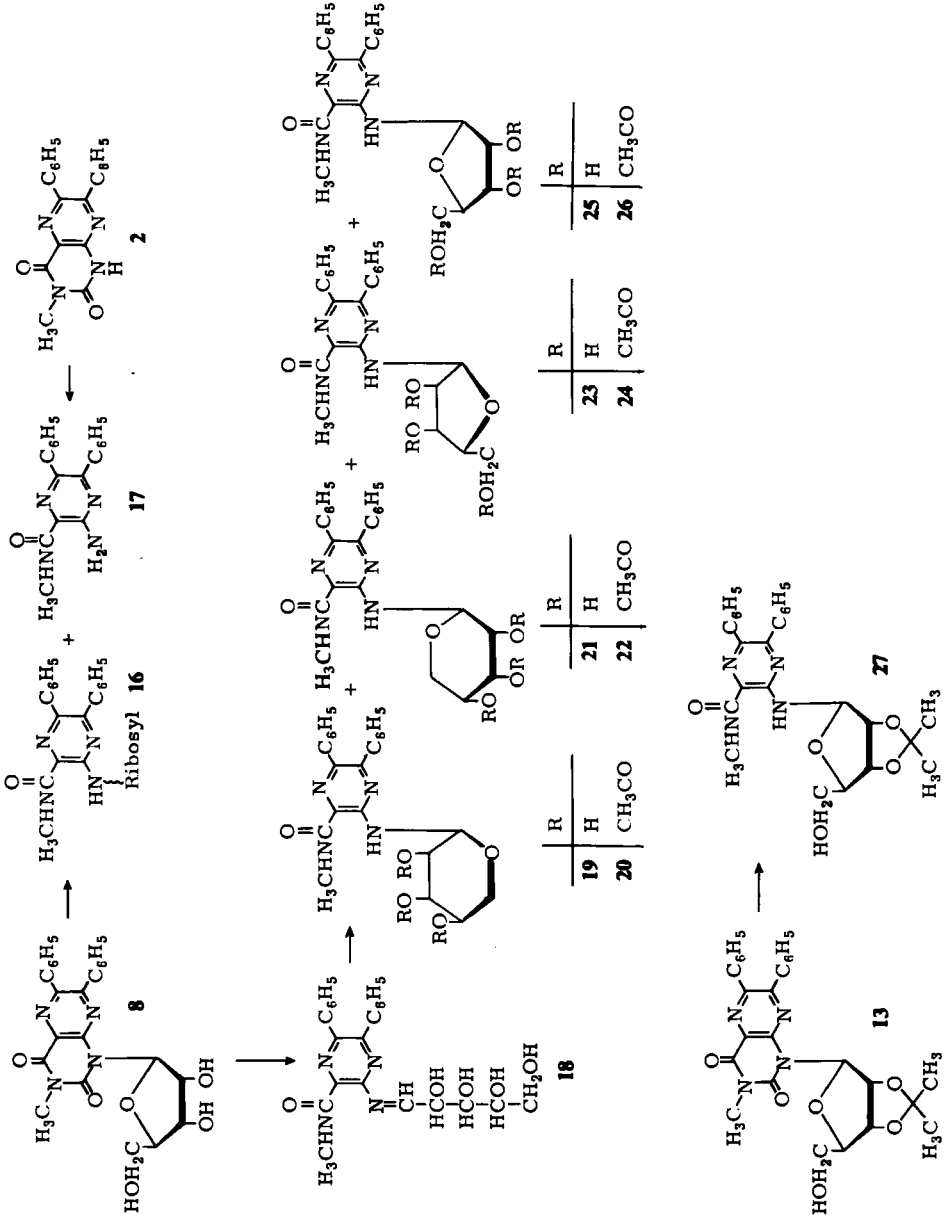
Zum Studium der Ringöffnungsreaktion diene zunächst das 1,3-Dimethyl-6,7-diphenyllumazin (**14**), das durch 5–10 min Erhitzen in 50proz. methanolischem 1 N NaOH gelbe Kristalle der Summenformel $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ lieferte. Das NMR-Spektrum steht in Einklang mit der Konstitution des 3-Methylamino-5,6-diphenyl-2-pyrazincarbonsäure-*N*-methylamids (**15**)¹²⁾, das die beiden N–H-Protonen in Form breiter Quadrupletts bei 8.60 ppm und die Methylprotonen bei 3.20 und 2.84 ppm als Dubletts mit $J = 4$ Hz zu erkennen gibt. Es ist überraschend, daß die N–H-Protonen nur sehr langsam mit D_2O in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ausgetauscht werden, was wohl für eine wasserstoffbrückenstabilisierte Struktur im Sinne von **15a** spricht.



Eine analoge alkalische Behandlung des 3-Methyl-6,7-diphenyl-1-(β -D-ribofuranosyl)lumazins (**8**) führte in 71proz. Ausbeute zu einem Rohprodukt, chromatographisch als Zweikomponenten-Gemisch erkannt. Die Abtrennung des Nebenproduktes erlaubte aus dem Reaktionsfiltrat die Isolierung kleiner Mengen an 3-Amino-5,6-diphenyl-2-pyrazincarbonsäure-*N*-methylamid (**17**), identisch mit dem aus 3-Methyl-6,7-diphenyllumazin (**2**) durch alkalische Hydrolyse gewonnenen authentischen Material.

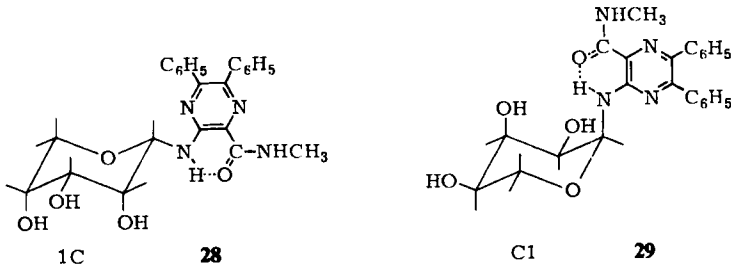
Im Hauptreaktionsprodukt **16** mußte der Riboserest noch enthalten sein, denn das Massenspektrum zeigte als Basispeak m/e 436. Das IR-Spektrum ließ nur noch eine Carbonylbande erkennen. Das NMR-Spektrum in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ schließlich machte klar, daß **16** keine einheitliche Substanz ist, sondern wahrscheinlich ein Gemisch von 4 strukturell sehr ähnlichen Produkten, die sich deshalb chromatographisch nicht auftrennen ließen. Vor allem der tiefliegende N–H-Bereich zwischen 9 und 10 ppm zeigt mit 4 Dubletts bei 9.80; 9.70; 9.16 und 9.15 ppm und jeweils $J = 9.2$ Hz an, daß das wasserstoffbrückengebundene Aminoproton sich in 4mal verschiedener Umgebung befinden muß. Dieser Befund läßt sich so deuten, daß Ringöffnung von **8** zunächst die offenkettige Schiffsche Base **18** bildet, deren Recyclisierung die 4 Isomeren, α - (**19**) und β -Ribopyranosid (**21**) sowie α - (**23**) und β -Ribofuranosid (**25**), entstehen läßt.

Die übrigen NMR-Signale sind wenig informativ, da verständlicherweise sowohl die N–H-Signale der *N*-Methylcarboxamidgruppe bei 8.64 ppm als auch die Phenylprotonen bei 7.40 ppm und die Methylprotonen bei 2.88 ppm zusammenfallen und die übrigen Zuckerprotonen für eine strukturelle Aussage zu wenig aufgelöst sind.



Durch Umkristallisation des Gemisches 16 aus Methanol läßt sich die bei tiefstem Feld absorbierende Komponente in reiner Form erhalten. Bei ihrer Strukturzuordnung gingen wir davon aus, daß es sich nach Lage der Tieffeldsignale auf jeden Fall um ein α -Ribosid (19 oder 23) handeln muß, und geben der α -Ribopyranose-Form 19 aufgrund der kleinen Kopplungskonstanten $J = 2.5$ Hz für das Anomerenproton den Vorzug.

Dieser Wert steht nach der *Karplus-Beziehung*⁷⁾ in sehr guter Übereinstimmung sowohl mit der 1C- (**28**) als auch C1-Konformation (**29**), während die α -Ribofuranosid-Struktur einen größeren Wert erwarten läßt. Darüber hinaus sprechen auch die zu drei Dubletts aufgespaltenen OH-Protonen bei 5.04, 4.88 und 4.80 ppm für den Pyranose-Typ. Ein H/D-Austausch trägt wenig zur Klärung der strukturellen Verhältnisse bei, läßt jedoch die Zuordnung der diskutierten Signale als richtig erkennen.



Um schließlich einen eindeutigen Nachweis für das tatsächliche Vorliegen eines Isomerenmischens (**16**) bei der alkalischen Ringspaltung von **8** zu liefern, haben wir das Reaktionsprodukt **16** noch mit Acetanhydrid/Pyridin acyliert. Chromatographie auf Kieselgel im System Tetrachlorkohlenstoff/Aceton (9/1) führt jetzt bei Mehrfachentwicklung zur Auftrennung in 4 blau fluoreszierende Zonen (A, B, C, D; nach fallendem R_F -Wert), die sauber voneinander abgesetzt und jeweils chromatographisch einheitlich sind. Obwohl es nicht gelang, die Produkte zu kristallisieren und in analytisch reine Form zu überführen, bringen doch die Massenspektren aller vier Substanzen durch das Signal m/e 562 als M^+ und Basispeak klar zum Ausdruck, daß es sich um die vier isomeren Tri-O-acetyl-Verbindungen **20**, **22**, **24** und **26** handelt. Die NMR-Spektren in $CDCl_3$ bestätigen diesen Befund und erlauben auch aus der Lage der N-H-Signale und der Aufspaltung der Anomerenprotonen eine strukturelle Zuordnung (Tab. 1).

Das Spektrum der Verbindung aus Zone D (mit dem kleinsten R_F -Wert) weist einmal die höchste chemische Verschiebung für das wasserstoffbrückengebundene Aminoproton bei 9.24 ppm auf und zeigt zum andern für das Anomerenproton eine Kopplungskonstante $J_{1',2'} = 9$ Hz. Dieser hohe Wert spricht eindeutig für eine *trans*-diaxiale Anordnung von 1'-H und 2'-H, wie sie nur in der normalen C1-Konformation des β -Ribopyranosids **22** möglich ist. Die Spektren der Verbindungen aus den Zonen B und C sind einander so ähnlich, daß sie wohl einer Reihe angehören, wobei wir die tiefer liegenden chemischen Verschiebungen in Analogie zu den bekannten Fakten dem α -D-Ribofuranosid **24** und die höher lokalisierten Signale dem β -D-Ribofuranosid **26** zuordnen. Das Auftreten des 1'-H in **24** in Form eines Multipletts unterstreicht ferner die α -ribofuranosidische Struktur, die dadurch mit dem früher schon einmal bei den 5-Nitro-4-(α -ribofuranosylamino)pyrimidinen⁸⁾ beobachteten Fernkopplungseffekt zum 3'-H in Einklang steht. Die aus Zone A (größter R_F -Wert) isolierte Komponente **20** zeigt wiederum ein NMR-Spektrum, bei dem die einzelnen Zuckerprotonen stärker voneinander separiert sind, wie man dies bei einer

⁷⁾ L. D. Hall, Adv. Carbohydr. Chem. **19**, 51 (1964).

⁸⁾ H. Rokos und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **104**, 748 (1971).

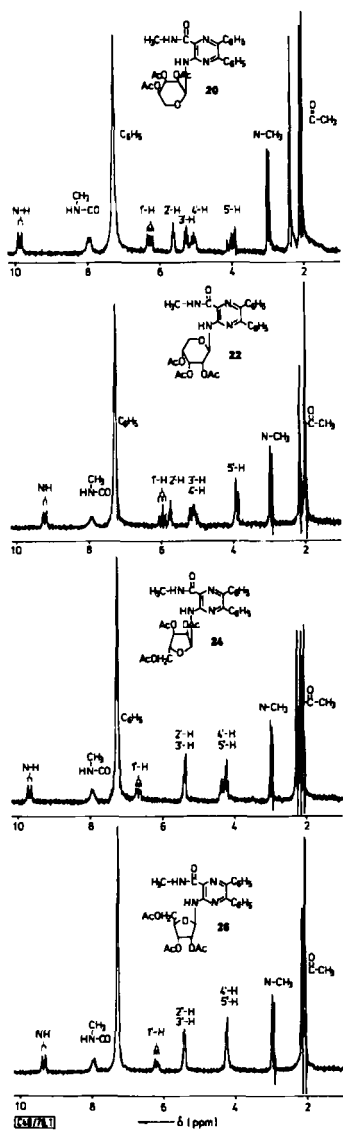


Abb. 1. 100-MHz-NMR-Spektren des 3-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- α -D-ribofuranosylamino)- (20) (A), 3-(2',3',5'-Tri-*O*-acetyl- α -D-ribofuranosylamino)- (24) (B), 3-(2',3',5'-Tri-*O*-acetyl- β -D-ribofuranosylamino)- (22) (C) und 3-(2',3',4'-Tri-*O*-acetyl- β -D-ribofuranosylamino)- (26) (D) in CDCl_3 -thylamids (22) (D) in CDCl_3

Tab. 1. 100-MHz-NMR-Daten von 5,6-Diphenyl-3-(*D*-ribofuranosylamino)-2-pyrazincarbonsäure-*N*-methylamiden in CDCl_3 (TMS interner Standard, δ -Werte in ppm)

	N-H (1)	J (Hz)	Amid-N-H (1)	C_6H_5 (10)	1'-H (1)	J _{1',2'} (Hz)	J _{1',2'} (Hz)	2'-H (1)	3'-H (1)	4'-H (1)	5'-H (2)	$\text{N}-\text{CH}_3$ (3)	CH_3CO
20	9.90 d	9.2	7.96 bq	7.55-7.10	6.30 dd	5.0	9.2	5.30 m	5.64 m	5.10 m	4.05 q	3.00 d	2.40(3) 2.12(3) 2.06(3)
22	9.24 d	9.0	7.96 bq	7.55-7.10	6.00 t	9.0	9.0	5.10 m	5.74 t	5.10 m	3.90 m	2.96 d	2.16(3) 2.02(6)
24	9.70 d	9.2	7.96 bq	7.55-7.10	6.68 m	3.0	9.2	5.40 bd		4.44-4.16 m	3.00 d	3.00 d	2.28(3) 2.17(3) 2.08(3)
26	9.34 d	9.0	7.96 m	7.55-7.10	6.20 dd	3.0	9.0	5.42 bd		4.24 m	2.98 d	2.16(3) 2.08(6)	

d = Dublett, bd = breites Dublett, dd = doppeltes Dublett, t = Triplet, q = Quadruplett, m = Multiplett.
() = Zahl der Protonen.

konformativ stabileren Pyranose-Form (verglichen mit einer Furanose) erwartet. Die chemischen Verschiebungen der Acetyl-Protonen besitzen ebenfalls einen gewissen strukturellen Informationsgehalt, wenn man etwa das zu tiefem Feld abgesetzte jeweilige eine Acetylsignal bei **20** (2.40 ppm) und **24** (2.28 ppm) mit einem Entschirmungs-Effekt des Aglycons auf die 2'-Acetoxygruppe, wie dies bei den α -Ribosiden sterisch möglich ist, in Zusammenhang bringt.

Die UV-Spektren der vier Isomeren **20**, **22**, **24** und **26** in Methanol sind erwartungsgemäß recht ähnlich, wobei lediglich kleine Unterschiede in der Lage der langwelligen Absorptionsbande auffallen. Wenn die paarweise Übereinstimmung von **20** und **22** bei 370 nm bzw. **24** und **26** bei 373 nm wirklich signifikant ist, könnte man sie als zusätzliches Kriterium für die getroffene Strukturzuordnung ansehen.

Da sich die Ringöffnungsreaktion von **8** zu einem relativ komplizierten Problem ausgeweitet hat, interessierte uns in diesem Zusammenhang auch noch der mögliche stabilisierende Einfluß der alkalibeständigen Isopropylidengruppe auf die Erhaltung der β -ribofuranosidischen Konfiguration des Ausgangsmaterials. Dazu wurde zunächst das 1-(2',3'-*O*-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-6,7-diphenylumazin (**12**) mit Methyljodid/ K_2CO_3 in Aceton in sein 3-Methyl-Derivat **13** übergeführt und dieses dann wieder mit wäßrig-methanolischem 1 N NaOH kurz erwärmt. In 58 Proz. Ausbeute werden einheitliche gelbe Kristalle erhalten, denen nach dem Massenspektrum m/e 476 (M^+) und dem eindeutigen NMR-Spektrum die ringoffene Formel **27** zukommen muß. Letzteres (in $[D_6]$ DMSO aufgenommen) zeigt als charakteristische strukturelle Merkmale für die β -Ribofuranosid-Konfiguration eine kleine Kopplungskonstante $J_{1',2'} = 1$ Hz für das Anomerenproton sowie eine chemische Verschiebungsdifferenz $\Delta\delta$ der Isopropyliden-Methylgruppen nach der *Imbach-Regel*⁹⁾ von 22 Hz.

Die Kenntnis des Reaktionsverlaufs der Ringöffnung von **13** veranlaßte uns zu entsprechenden Umsetzungen auch mit dem isomeren 3-(2',3'-*O*-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-1-methyl-6,7-diphenylumazin (**11**), gewonnen aus **6** in bekannter Weise mit 2,2-Dimethoxypropan. Aus der kurzen Behandlung mit 50 Proz. methanolischem 1 N NaOH bei 50–60°C und anschließendem Stehenlassen bei Raumtemp. resultiert ein schwach gelblicher Niederschlag mit zunächst unerwarteten spektroskopischen Eigenschaften. Während das 3-Methylamino-5,6-diphenyl-2-pyrazincarbonsäure-*N*-methyamid (**15**) als Modellsubstanz für die ringoffene Form von **11** ein langwelliges Absorptionsmaximum bei 391 nm zeigt, liegt die entsprechende Bande des alkalischen Umwandlungsproduktes bei 330 nm. Diese Hypsochromie, die sich auch im Vergleich zum Ausgangsprodukt **11** kundtut, findet ihre Erklärung in der Tatsache, daß im vorliegenden Falle Ringöffnung durch nucleophilen Angriff auf die 2-Carbonylgruppe und Ausbildung einer Carbaminat-Struktur (**30**) eingetreten ist. Hierfür spricht die Elementaranalyse des als Natriumsalz isolierten Reaktionsproduktes **30** sowie sein NMR-Spektrum, bei dem das N-CH₃-Signal als scharfes Singulett bei $\delta = 3.25$ ppm und das Anomerenproton als Doppeldublett bzw. nach H/D-Austausch als Dublett bei 5.70 ppm erscheint. Ferner sind die beiden Methyl-Signale der Isopropylidengruppe von 1.30 und 1.50 ppm in **11** stark zu hohem Feld nach 0.72 und 1.08 ppm in **30** verschoben, wofür die große anisotrope Abschirmung durch die negativ geladene Carboxylat-Struktur verantwortlich gemacht werden kann.

⁹⁾ 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.

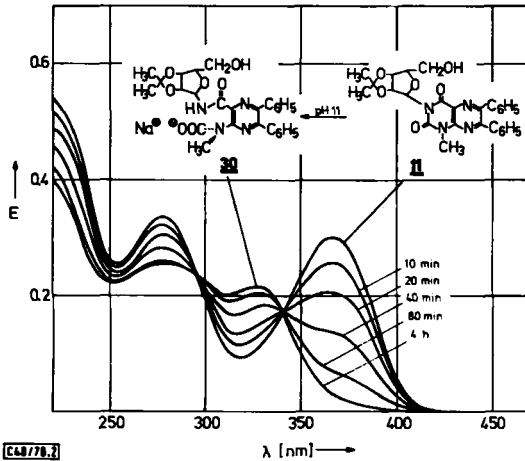
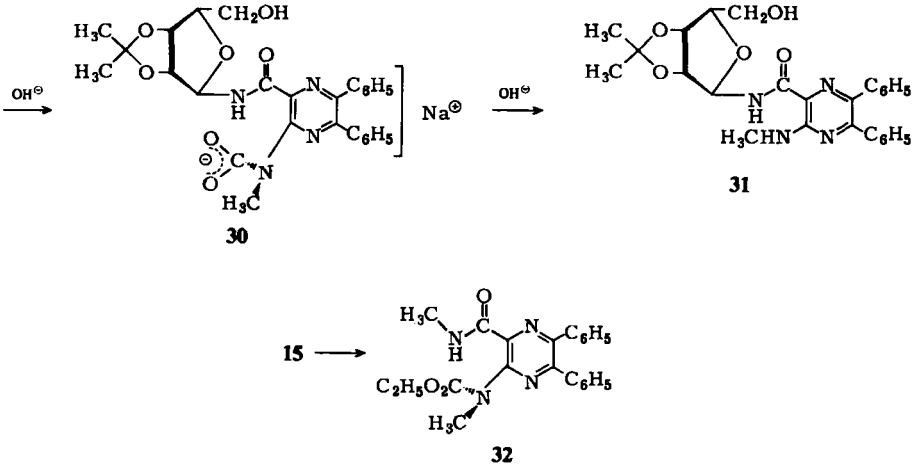


Abb. 2. Zeitlicher Verlauf der Ringöffnung von 11 zu 30 bei pH 11

Die strukturellen Veränderungen von 11 lassen sich am besten anhand zeitabhängiger UV-Spektren bei verschiedenen pH-Werten demonstrieren. Während die Umwandlung von 11 in 30 bei pH 14 sehr rasch erfolgt, kann die Ringöffnungsreaktion bei pH 11 und Raumtemp. mit einer Halbwertszeit von 35 min gut beobachtet werden (Abb. 2). Wird anschließend pH 14 eingestellt bzw. 11 direkt mit 1 N NaOH behandelt, so findet ein tiefergreifender Abbau unter Decarboxylierung zum 3-Methylamino-6,7-diphenyl-2-pyrazincarbonsäure-*N*-(2',3'-*O*-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)amid (31) innerhalb mehrerer Tage statt.

Ganz analoge Verhältnisse werden auch für 8 und 13 sowie das 1,3-Dimethyl-6,7-diphenylumazin (14) gefunden, die im alkalischen pH-Bereich unter Ringöffnung in Position 2 zunächst die für die hypsochrome Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande verantwortliche Carbaminat-Struktur ausbilden und sich dann durch Decarboxylierung

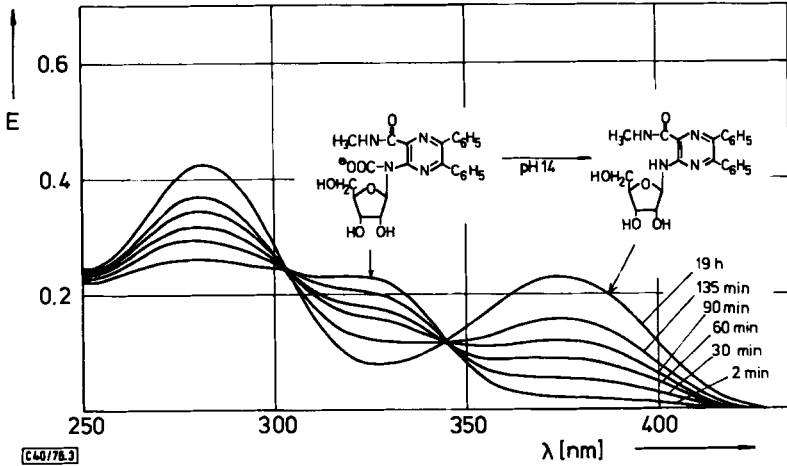


Abb. 3. Zeitlicher Verlauf der Decarboxylierung von *N*-(2-Methylcarbamoyl-5,6-diphenylpyrazin-3-yl)-*N*-(β -D-ribofuranosyl)carbaminat zu 6,7-Diphenyl-3-(β -D-ribofuranosylamino)-2-pyrazincarbonsäure-*N*-methylamid bei pH 14

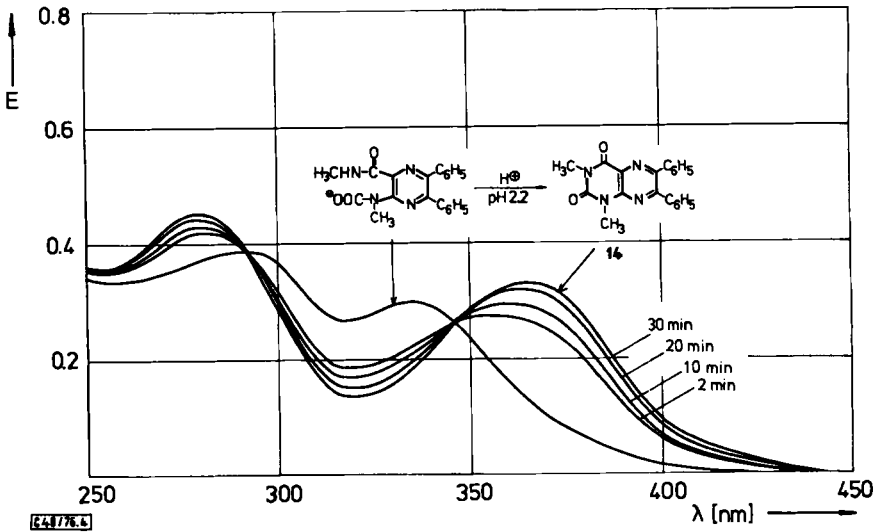


Abb. 4. Zeitlicher Verlauf der Cyclisierungsreaktion des *N*-Methyl-*N*-(2-methylcarbamoyl-5,6-diphenylpyrazin-3-yl)carbaminats zu 14 bei pH 2.2

stabilisieren (Abb. 3). Diese Reaktion ist von einer starken Bathochromie der langwelligen Bande begleitet, da die Amino-Funktion dadurch ihre im Carbaminat aus sterischen Gründen eingebüßte Wechselwirkung mit dem heteroaromatischen Ringsystem zurückgewinnt. Gleiches gilt auch für die säurekatalysierte Rückreaktion zum Ausgangsprodukt, die sich im Falle des *N*-Methyl-*N*-(2-methylcarbamoyl-5,6-diphenylpyrazin-3-yl)carbaminats bei pH 2.2 zeitlich gut verfolgen läßt (Abb. 4). Eine sterische Mesomeriehemmung

des Amino-Substituenten läßt sich auch dadurch erreichen, und dies gilt zusätzlich als Beweis der oben dargelegten Interpretation der experimentellen Resultate, daß **15** bei der Umsetzung mit Chlorameisensäure-äthylester zum Urethan **32** eine entsprechende Farbaufhellung von 391 nm auf 330 nm erfährt (Abb. 5).

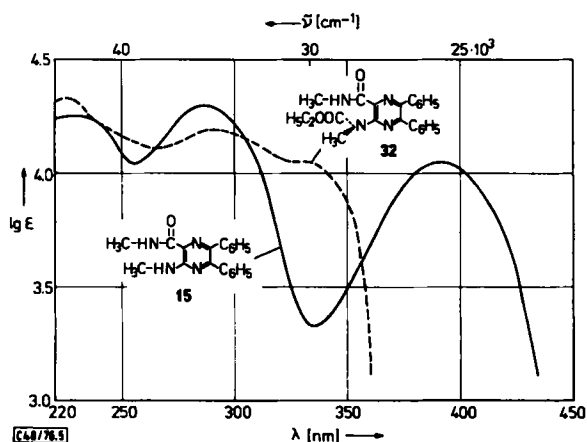


Abb. 5. UV-Absorptionsspektren des 3-Methylamino- (**15**) ——— und 3-(*N*-Äthoxycarbonyl-*N*-methylamino)-5,6-diphenyl-2-pyrazincarbonsäure-*N*-methylamids (**32**) - - - - in Methanol

Tab. 2. UV-Spektren von 6,7-Diphenyllumazin- und 5,6-Diphenylpyrazin-Derivaten in Methanol

-6,7-diphenyllumazin	UV-Absorptionsspektren					
	λ_{\max} (nm)			lg ϵ		
1-Methyl-3-(2',3',5'-tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyl)- (5)	223	273	[279] 367	4.79	4.18	[4.16] 4.04
1-Methyl-3-(β -D-ribofuranosyl)- (6)	223	277	366	4.39	4.22	4.14
3-Methyl-1-(2',3',5'-tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyl)- (7)	228	271	[280] 358	4.80	4.30	[4.26] 4.16
3-Methyl-1-(β -D-ribofuranosyl)- (8)	224	270	358	4.41	4.21	4.14
3-(2',3'- <i>O</i> -Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-1-methyl- (11)	224	279	367	4.43	4.24	4.18
1-(2',3'- <i>O</i> -Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-3-methyl- (13)	226	270	359	4.42	4.21	4.13
1,3-Dimethyl- (14)	227	274	362	4.32	4.10	4.07
-5,6-diphenylpyrazin						
3-Methylamino-2-methylcarbamoyl- (15)	228	286	391	4.24	4.29	4.03
3-Amino-2-methylcarbamoyl- (17)	222	278	378	4.26	4.24	4.09
2-Methylcarbamoyl-3-(α -D-ribofuranosylamino)- (19)	230	281	374	4.29	4.31	4.06
3-(2',3'- <i>O</i> -Isopropyliden- β -D-ribofuranosylamino)-2-methylcarbamoyl- (27)	230	282	375	4.29	4.33	4.07
3-(<i>N</i> -Äthoxycarbonyl- <i>N</i> -methyl-amino)-2-methylcarbamoyl- (32)	224	[240] 293	330	4.33	[4.23] 4.19	4.05

[] Schulter.

Die spektroskopischen Daten der verschiedenen Reaktionsprodukte sind zum Vergleich in Tab. 2 summarisch wiedergegeben.

Unser Dank gilt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Hilfe, der *Alexander von Humboldt-Stiftung* für ein Stipendium und der chem.-techn. Assistentin Frau M. Bischler für die Aufnahme der UV-Spektren und die kinetischen Messungen.

Experimenteller Teil

UV- bzw. NMR-Spektren: Cary-Recording-Spectrometer, Modell 1115/15 der Fa. Varian bzw. Bruker HFX-90-Gerät. Chromatographische Untersuchungen: Dünnschichtfolien Polygram SILG/UV₂₅₄ von Macherey-Nagel bzw. Schleicher & Schüll F 1500 LS 254. Präp. Schichtchromatographie: Merck Silicagel PF₂₅₄ in 2 mm Schichtdicke. Säulenchromatographie: Merck Silicagel, 0,05–0,2 mm Korngröße. Die Substanzen wurden entweder bei 100°C im Trockenschrank oder im Vakuumexsikkator über P₄O₁₀ bei Raumtemp. getrocknet. Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

1-Methyl-6,7-diphenyl-3-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (5): 5,0 g *1-Methyl-6,7-diphenyllumazin (1)*¹⁰ werden in 15 ml Hexamethyldisilazan bei Gegenwart einiger Kristalle Ammoniumsulfat unter Feuchtigkeitsausschluß 3 d unter Rückfluß gekocht. Man zieht das überschüssige Silylierungsmittel ab, versetzt das Trimethylsiloxy-Derivat 3 mit einer Lösung von 4 g *1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose* in 30 ml trockenem Dichlormethan und gibt 0,9 g Zinntetrachlorid zu. Es wird 1 d bei Raumtemp. gerührt, mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung behandelt, durch ein Kieselgur-Bett filtriert und anschließend die organische Phase mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird i. Vak. eingeeengt, der verbleibende Schaum (8 g) in 20 ml Chloroform/Aceton (9/1) gelöst und auf eine Kieselgelsäule (20 × 3 cm) aufgezogen. Man entwickelt mit demselben Lösungsmittelgemisch, sammelt die erste Fraktion und engt erneut zur Trockne ein. Zunächst wird aus 200 ml Methanol, dem etwas Aceton zugesetzt ist, umkristallisiert und nach Wiederholung dieses Prozesses aus Methanol/Aceton (2/1) resultieren 1,5 g (48 %, berechnet auf eingesetzten Zucker) gelbliche Nadeln vom Schmp. 95–97°C.

C₄₅H₃₄N₄O₉ (774,8) Ber. C 69,76 H 4,43 N 7,24 Gef. C 69,59 H 4,37 N 7,04

1-Methyl-6,7-diphenyl-3-(β-D-ribofuranosyl)lumazin (6): 1,0 g **5** wird in einer Lösung von 37 mg Natrium in 20 ml absol. Methanol gelöst, 2 h bei Raumtemp. gerührt und dann mehrere Stdn. im Eisschrank gekühlt. Der abgeschiedene Niederschlag wird gesammelt (0,23 g) und ergibt aus 50 ml n-Propanol 0,15 g (25 %) farblose Nadeln vom Schmp. 246–248°C.

C₂₄H₂₂N₄O₆ (462,5) Ber. C 62,33 H 4,80 N 12,12 Gef. C 62,54 H 4,37 N 12,22

3-Methyl-6,7-diphenyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (7)

a) *3-Methyl-6,7-diphenyllumazin (2)*¹⁰ werden in 15 ml Hexamethyldisilazan unter Zugabe einiger Kristalle Ammoniumsulfat 3 d unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige Silylierungsmittel wird i. Vak. abgezogen und die verbleibende Trimethylsiloxy-Verbindung 4 mit einer Lösung von 4 g *1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose* in 30 ml Dichlormethan versetzt. Nach Zugabe von 0,9 g Zinntetrachlorid wird 1 d bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Man filtriert vom Ungelösten ab, behandelt das Filtrat zunächst mit 200 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung, dann mit Wasser und trocknet anschließend die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Einengen hinterbleibt ein Schaum (3,0 g), der, in 30 ml Chloroform/Aceton (9/1) gelöst, auf eine Kieselgelsäule (20 × 3 cm) aufgetragen wird. Man entwickelt mit

¹⁰ W. Pfeleiderer und H. Fink, Chem. Ber. 96, 2950 (1963).

demselben Lösungsmittelgemisch, sammelt die erste Fraktion, die fast mit der Front läuft, engt ein und kristallisiert aus Methanol unter Zugabe von wenig Aceton um. Nochmalige Umkristallisation aus Methanol/Aceton (2/1) liefert 2.01 g (32%, berechnet auf eingesetzten Zucker) farblose Nadeln vom Schmp. 142–143°C.

$C_{45}H_{34}N_4O_9$ (774.8) Ber. C 69.76 H 4.43 N 7.24 Gef. C 69.75 H 4.54 N 7.14

b) Zur Suspension von 0.43 g 6,7-Diphenyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)lumazin (9)⁵⁾ in 35 ml absol. Methanol tropft man unter Rühren ätherische Diazomethan-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung. Unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes wird 5 h gerührt, der farblose Niederschlag sodann abgesaugt, in möglichst wenig Chloroform/Aceton (9/1) gelöst, auf eine Kieselgelsäule (40 × 3 cm) aufgetragen und im selben System entwickelt. Die erste Hauptfraktion wird gesammelt, eingengt und aus n-Propanol umkristallisiert. Die zweite Umkristallisation aus Methanol ergibt 0.1 g (23%) farblose Nadeln vom Schmp. 142–143°C. Der Mischschmp. mit dem Produkt nach a) ist ohne Depression, die spektroskopischen Daten stimmen ebenfalls überein.

3-Methyl-6,7-diphenyl-1-(β -D-ribofuranosyl)lumazin (8)

a) 1.0 g 7 wird in einer Lösung von 0.03 g Natrium in 20 ml absol. Methanol gelöst und 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralisation mit Eisessig wird zur Trockne eingengt und der Rückstand aus n-Propanol umkristallisiert. Nochmalige Umkristallisation aus Methanol ergibt 0.23 g (38%) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 202–204°C.

$C_{24}H_{22}N_4O_6 \cdot H_2O$ (480.5) Ber. C 60.00 H 4.62 N 11.66 Gef. C 60.05 H 5.17 N 11.87

b) 0.5 g 6,7-Diphenyl-1-(β -D-ribofuranosyl)lumazin (10)⁵⁾ werden in 80 ml absol. Aceton suspendiert und nach Zugabe von 2.2 g Methyljodid und 0.6 g K_2CO_3 1 h unter Rückfluß gekocht. Man filtriert heiß, läßt abkühlen und sammelt nach Stehenlassen im Eisschrank über Nacht 0.265 g (51%) farblose Kristalle vom Schmp. 202–204°C, chromatographisch und spektroskopisch übereinstimmend mit dem Produkt nach a).

3-(2',3'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-1-methyl-6,7-diphenyllumazin (11): 1.0 g 6 in 15 ml trockenem Aceton wird mit 0.1 g p-Toluolsulfonsäure und 5 ml 2,2-Dimethoxypropan versetzt. Nach 4 h Rühren bei Raumtemp. wird mit Natriummethylat neutralisiert, zum Sirup eingengt und der Rückstand nach Lösen in 10 ml Chloroform/Methanol (5/1) auf eine Kieselgelsäule (20 × 3 cm) gegeben. Man entwickelt mit Chloroform/Methanol (9/1), fängt die blau fluoreszierende Hauptbande, die im analytischen Dünnschichtchromatogramm zwei Substanzen erkennen läßt, auf, engt ein und kocht nach Lösen in 50 ml Methanol 1 h unter Rückfluß. Hierbei wird die weiterlaufende Komponente zu 11 hydrolysiert. Nach erneutem Einengen liefert der Rückstand aus Methanol/Aceton (9/1) 0.6 g (56%) farblose Kristalle vom Schmp. 215–216°C.

$C_{27}H_{26}N_4O_6$ (502.5) Ber. C 64.54 H 5.21 N 11.15 Gef. C 64.36 H 5.18 N 11.12

1-(2',3'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-3-methyl-6,7-diphenyllumazin (13): 0.2 g 1-(2',3'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (12)¹¹⁾ werden in 5 ml absol. Aceton mit 0.5 g Methyljodid und 0.2 g K_2CO_3 30 min unter Rückfluß gekocht. Man filtriert heiß und engt zur Trockne ein. Der Rückstand liefert aus Methanol/Wasser (1/1) 0.146 g (71%) farblose Kristalle vom Schmp. 179–180°C.

$C_{27}H_{26}N_4O_6$ (502.5) Ber. C 64.53 H 5.22 N 11.15 Gef. C 64.43 H 5.21 N 11.34

3-Methylamino-5,6-diphenyl-2-pyrazincarbonensäure-N-methylamid (15)¹²⁾: 0.55 g 1,3-Dimethyl-6,7-diphenyllumazin (14) werden in 100 ml 50proz. methanol. 1 N NaOH 20 min unter Rückfluß

¹¹⁾ K. Kobayashi und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 109, 3159 (1976).

¹²⁾ Z. Neiman, J. Chem. Soc. C 1970, 91.

gekocht. Die zunächst farblose Suspension wandelt sich in einen gelben Niederschlag um, der nach Abkühlen gesammelt wird. Aus Methanol/Wasser (1/1) resultieren 0.3 g (60%) gelbe Kristalle vom Schmp. 159–161°C. Lit.¹²⁾ Schmp. 163–164°C.

$C_{19}H_{18}N_4O$ (318.3) Ber. C 71.67 H 5.70 N 17.60 Gef. C 71.73 H 5.77 N 17.32

5,6-Diphenyl-3-ribosylamino-2-pyrazincarbonsäure-N-methylamid (16): 0.18 g **8** werden in 10 ml 50proz. methanol. 1 N NaOH 10 min im siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt abkühlen, kühlt und sammelt den Niederschlag. Er wird mit wäBr. Methanol und Wasser gewaschen und wiegt nach Trocknen im Vakuumexsikkator 0.12 g (70%).

3-Amino-5,6-diphenyl-2-pyrazincarbonsäure-N-methylamid (17)

a) Vorstehendes Reaktionsfiltrat wird mit Dowex 50 (H⁺ Form) neutralisiert, zur Trockne eingengt, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und auf 2 Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Nach Entwickeln mit Chloroform/Methanol (9/1) wird das blau fluoreszierende Band (R_F 0.8) ausgeschnitten, mit Chloroform/Methanol (2/1) eluiert, eingengt und aus Äthanol umkristallisiert: 3 mg farblose Kristalle vom Schmp. 195°C, mit authentischem Material chromatographisch und spektroskopisch übereinstimmend.

b) 0.2 g 3-Methyl-6,7-diphenyllumazin (2)¹⁰⁾ werden in 10 ml 0.1 N NaOH 24 h unter Rückfluß gekocht. Es scheiden sich langsam feine Nadeln ab. Nach beendeter Reaktion wird mit Wasser etwas verdünnt, warm abgesaugt und bei 100°C getrocknet (0.1 g). Umkristallisation aus 5 ml Äthanol liefert 0.07 g (38%) farblose Nadeln vom Schmp. 195°C.

$C_{18}H_{16}N_4O$ (304.3) Ber. C 71.03 H 5.30 N 18.41 Gef. C 71.19 H 5.20 N 18.42

5,6-Diphenyl-3-(α -D-ribopyranosylamino)-2-pyrazincarbonsäure-N-methylamid (19): 0.1 g Reaktionsgemisch **16** werden aus Methanol unter Zusatz einer kleinen Menge Aceton umkristallisiert, wobei sich 0.025 g farblose Kristalle vom Schmp. 215–217°C abscheiden.

$C_{23}H_{24}N_4O_5$ (436.4) Ber. C 63.29 H 5.54 N 12.84 Gef. C 63.13 H 5.47 N 12.78

3-(2',3',4'-Tri-O-acetyl- α -D-ribopyranosylamino)- (20), 3-(2',3',4'-Tri-O-acetyl- β -D-ribopyranosylamino)- (22), 3-(2',3',5'-Tri-O-acetyl- α -D-ribofuranosylamino)- (24) und 3-(2',3',5'-Tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosylamino)-5,6-diphenyl-2-pyrazincarbonsäure-N-methylamid (26): 0.8 g Ribosylamino-Gemisch werden in 10 ml Acetanhydrid/Pyridin (1/1) über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Es wird zur Trockne eingengt, der Rückstand in wenig Chloroform gelöst und auf 6 präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Durch sechsmaliges Entwickeln in Tetrachlorkohlenstoff/Aceton (9/1) tritt Auftrennung in vier stark blau fluoreszierende Banden mit R_F 0.5 (**20**), 0.4 (**24**), 0.3 (**26**) und 0.2 (**22**) ein. Die Zonen werden abgetrennt, mit Chloroform/Methanol (2/1) eluiert und i. Vak. jeweils zu einem festen amorphen Schaum eingengt. Zur weiteren Reinigung wird in wenig Äthanol gelöst, mehrere Tage im Kühlschrank aufbewahrt, vom abgeschiedenen halbfesten Material dekantiert und der Rückstand i. Hochvak. bei Raumtemp. getrocknet. Es werden chromatographisch reine, gelbliche amorphe Feststoffe erhalten: 0.156 g (15%) **20** mit Schmp. 95–100°C, 0.127 g (12%) **22** mit Schmp. 90–95°C, 0.164 g (16%) **24** mit Schmp. 60–65°C und 0.132 g (13%) **26** mit Schmp. 60–65°C.

3-(2',3'-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranosylamino)-5,6-diphenyl-2-pyrazincarbonsäure-N-methylamid (27): 0.2 g **13** werden mit 4 ml 50proz. methanol. 1 N NaOH 10 min im Wasserbad auf 80°C erhitzt. Es scheidet sich ein chromatographisch einheitlicher, farbloser Niederschlag ab, der mit wenig wäBr. Methanol gewaschen und getrocknet wird (0.175 g, 92%). Aus Methanol/Wasser (1/1) kommen 0.11 g (58%) farblose Nadeln vom Schmp. 227–228°C.

$C_{26}H_{28}N_4O_5$ (476.5) Ber. C 65.53 H 5.92 N 11.76 Gef. C 65.50 H 6.02 N 11.82

Natrium-{N-[2-(2',3'-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosylcarbamoyl)-5,6-diphenylpyrazin-3-yl]-N-methylcarbaminat} (**30**): 0.2 g **11** werden in 3 ml 50proz. methanol. 1 N NaOH 10 min im Wasser-

bad auf 60°C erhitzt. Man kühlt im Eisschrank 2 d, saugt den abgeschiedenen Niederschlag scharf ab, wäscht mit wenig kaltem Äthanol und Äther und erhält dann nach Trocknen im Vakuumexsikkator 0.12 g (42%) hellgelbe Kristalle, die sich ab 200°C unter Verfärbung langsam zersetzen.

$[C_{27}H_{27}N_4O_7]Na \cdot 3H_2O$ (596.5) Ber. C 54.36 H 5.58 N 9.39 Gef. C 54.22 H 5.46 N 9.17

3-(N-Äthoxycarbonyl-N-methyl-amino)-5,6-diphenyl-2-pyrazincarbonsäure-N-methylamid (32): 0.5 g **15** werden in 10 ml Chlorkohlensäure-äthylester 8 h unter Rückfluß gekocht, wobei nach 5–6 h Entfärbung der Lösung eintritt. Man engt i. Vak. ein und erhält aus Äthanol 0.25 g (41%) farblose Kristalle vom Schmp. 190°C.

$C_{22}H_{22}N_4O_3$ (390.4) Ber. C 67.67 H 5.68 N 14.35 Gef. C 67.41 H 5.66 N 14.37

[40/76]