

Nucleoside, XXI^{1a)}**Synthese und Struktur von 6,7-Diphenyllumazin-arabinofuranosiden**Wolfgang Hutzenlaub, Kiyotaka Kobayashi^{1b)} und Wolfgang Pfeleiderer*Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 2. Februar 1976

Die Glycosidierung von 6,7-Diphenyllumazin (1) mit 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-1-chlor- (3), 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-1-*O*-*p*-nitrobenzoyl- (4) und 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-brom-*D*-arabinofuranose (5) nach der „Silyl-Methode“ wird beschrieben. Es werden 1,3-Bis- α - (6, 7), 3- α - (8) und *N*-1-Arabinoside in Form ihrer α , β -Anomerengemische 11 + 12 und 13 + 14 isoliert. Die Anomerentrennung gelingt chromatographisch. Die freien *N*-1- (15, 16) und *N*-3-Arabinofuranoside (9) werden durch hydrogenolytische Debenzylierung bzw. durch Entbenzoylierung erhalten. Das 1-(β -*D*-Arabinofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (16) wird auch durch eine Nucleosid-Transformation des entsprechenden Ribosids (19) über das 2,2'-Anhydro-Derivat 20 dargestellt. Die neuen Verbindungen werden durch UV- und NMR-Spektren gesichert.

Nucleosides, XXI¹⁾**Synthesis and Structure of 6,7-Diphenyllumazine Arabinofuranosides**

The glycosidation of 6,7-diphenyllumazine (1) with 2,3,5-tri-*O*-benzyl-1-chloro- (3), 2,3,5-tri-*O*-benzyl-1-*O*-*p*-nitrobenzoyl- (4), and 2,3,5-tri-*O*-benzoyl-1-bromo-*D*-arabinofuranose (5) by the “silyl-method” is described. 1,3-Bis- α - (6, 7), 3- α - (8), and *N*-1-arabinosides have been isolated in the form of the α , β anomeric mixtures 11 + 12 and 13 + 14. The separation of the α , β -anomers was achieved by chromatography. Debenzylation by hydrogenolysis and debenzoylation by base catalysed trans-esterification led to the free deblocked *N*-1- (15, 16) and *N*-3-arabinosides (9). In another synthesis, 1-(β -*D*-arabinofuranosyl)-6,7-diphenyllumazine (16) was derived from corresponding riboside 19 by a nucleoside transformation via the 2,2'-anhydro-derivative (20). The new compounds have been proved by u. v. and n. m. r. spectra.

Das Interesse an Arabino-nucleosiden als potentielle Therapeutika geht auf Beobachtungen zurück, die dem nicht natürlich vorkommenden 1-(β -*D*-Arabinofuranosyl)cytosin^{1c, 2)} eine selektive Aktivität gegen DNA-Viren wie *Herpes simplex* und *vaccina* sowie dem 9-(β -*D*-Arabinofuranosyl)adenin^{3, 4)} eine antibiotische Breitbandwirkung gegen

^{1) 1a)} XX. Mittell.: K. Eistetter und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 109, 3208 (1976), vorstehend. –

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

^{1c)} J. S. Evans, E. A. Musser, G. D. Mengel, K. R. Forsblad und J. H. Hurter, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106, 350 (1961).

²⁾ H. E. Renis und H. G. Johnson, Bacteriol. Proc. Microbiology 45, 140 (1962).

³⁾ F. M. Schabel jr., Chemotherapy 13, 321 (1968).

⁴⁾ F. A. Miller, G. J. Dichson, J. Ehrlich, B. J. Sloan und J. W. McLean, Antimicrob. Agents Chemother. 1968, 136.

DNA-Viren in Zellkulturen und in Tieren zuschreiben⁵⁾. Weitere in der Natur vorkommende 1- β -D-Arabinofuranoside leiten sich vom Thymin⁶⁾ und Uracil⁷⁾ ab, die neben Spongiosin⁶⁾ aus dem karibischen Schwamm *Cryptotethia crypta* isoliert wurden.

Aus diesem Grunde haben wir unsere Untersuchungen von den Lumazin-ribosiden und -2'-desoxyribosiden⁸⁾ auf die entsprechenden Lumazin-arabinoside erweitert.

Zur Darstellung von Arabinofuranosiden mit β -D-Konfiguration werden dabei heute im allgemeinen zwei Synthesewege eingeschlagen, die entweder, ausgehend von β -D-Ribosiden^{9, 10)}, β -D-Lyxosiden¹¹⁾ bzw. β -D-Xylosiden¹²⁾, auf Konfigurationsumkehrreaktionen in 2'-, 3'- bzw. 2',3'-Stellung beruhen oder aber eine Direktglycosidierung, wie sie erstmals von *Barker* und *Fletcher*¹³⁾ beschrieben wurde, zum Inhalt haben. Letztere Methode bietet bei Verwendung *O*-benzylgeschützter Halogenosen gegenüber den entsprechenden *O*-Acyl-Derivaten den Vorteil, daß die Substitution des Halogens von keiner Nachbargruppenbeteiligung im Sinne der *Tipson-Baker-Regel*¹⁴⁾ sterisch kontrolliert ist. Da ferner aus dem Anomerengemisch der 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-1-*O*-*p*-nitrobenzoyl-D-arabinofuranose (4) mit Chlorwasserstoff in Dichlormethan nahezu vollständig die α -Chlorhalogenose¹⁵⁾ entsteht, darf man unter S_N2 -Bedingungen die überwiegende Bildung von β -D-Arabinosiden erwarten.

Die Übertragung der Verhältnisse auf die Lumazinreihe haben wir am 6,7-Diphenyl-lumazin (1) studiert, das nach der Silyl-Methode zur Umsetzung gebracht wurde. 1 wurde hierzu in bekannter Weise mit Hexamethyldisilazan zunächst in das 2,4-Bis(trimethylsilyloxy)pteridin 2 übergeführt, das mit 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-1- α -chlor-D-arabinofuranose (3) unter *Wittenburg*-Bedingungen¹⁶⁾ – Kochen in Benzol bei Gegenwart von $HgBr_2/HgO$ – der Direktglycosidierung unterworfen wurde. Die säulenchromatographische Auftrennung des Reaktionsgemisches auf Kieselgel lieferte als rasch wandernde Zone in 34proz. Ausbeute das 1,3-Diarabinosid als komplex zusammengesetztes Anomerengemisch sowie eine langsamer laufende Fraktion, bestehend aus den beiden anomeren 6,7-Diphenyl-1-(2',3',5'-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranosyl)lumazinen 11 und 12. Aus der ersten Fraktion konnte durch präparative Schichtchromatographie das 1,3- α,α -Isomere (6) als Hauptprodukt rein abgetrennt werden, während die entsprechende Trennoperation aus letzterem Gemisch schließlich eine Ausbeute von 29% α - (11) und 5% β -N-1-Arabinosid (12) erbrachte. Die Modifizierung der Silyl-Methode nach *Vorbrüggen*¹⁷⁾ mit 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-1-*O*-*p*-nitrobenzoyl-D-arabinofuranose (4) und $SnCl_4$ in Methylenchlorid bei

⁵⁾ Weitere Literatur: *R. J. Suhaldonik* in *Nucleoside Antibiotics*, Wiley Interscience, New York 1970.

⁶⁾ *W. Bergmann* und *R. J. Feeney*, *J. Org. Chem.* **16**, 981 (1951).

⁷⁾ *W. Bergmann* und *D. C. Burke*, *J. Org. Chem.* **20**, 1501 (1955).

⁸⁾ *R. Ritzmann* und *W. Pfeleiderer*, *Chem. Ber.* **106**, 1401 (1973).

⁹⁾ *D. M. Brown*, *A. Todd* und *S. Varadarajan*, *J. Chem. Soc.* **1956**, 2388.

¹⁰⁾ *J. J. Fox*, *N. Yung* und *A. Bendich*, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 2775 (1957).

¹¹⁾ *J. L. Doerr*, *J. F. Codington* und *J. J. Fox*, *J. Org. Chem.* **30**, 476 (1965).

¹²⁾ *E. J. Reist*, *J. H. Osiecki*, *L. Goodman* und *B. R. Baker*, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 2208 (1961).

¹³⁾ *R. Barker* und *H. G. Fletcher*, *J. Org. Chem.* **26**, 4605 (1961).

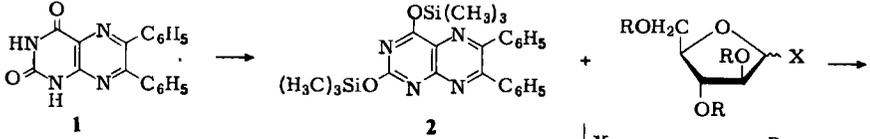
¹⁴⁾ *R. S. Tipson*, *J. Biol. Chem.* **130**, 55 (1939); *B. R. Baker*, *Ciba Foundation Symposium, Chemistry and Biology of Purines*, S. 120, *J. and A. Churchill Ltd.*, London 1957.

¹⁵⁾ *C. P. J. Gludemans* und *H. G. Fletcher*, *J. Org. Chem.* **36**, 3598 (1971).

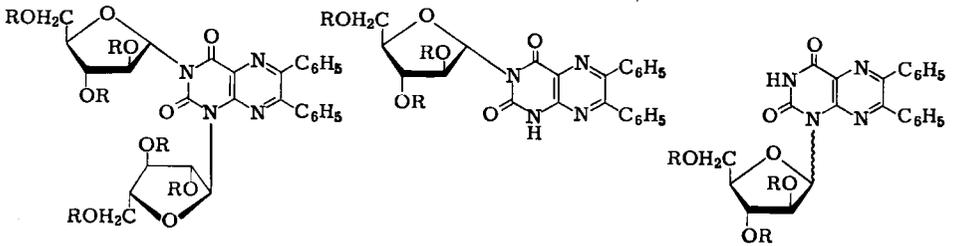
¹⁶⁾ *E. Wittenburg*, *Chem. Ber.* **101**, 1095, 1614 (1968).

¹⁷⁾ *U. Niedballa* und *H. Vorbrüggen*, *J. Org. Chem.* **39**, 3654 (1974); *Angew. Chem.* **82**, 447 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 461 (1970).

Raumtemperatur führte nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute an **12**, das lediglich zu 1% neben 6% α -Anomerem **11** isoliert wurde; dagegen traten **6** wieder mit beträchtlichen 24% und als weitere Komponente und Hauptprodukt das 6,7-Diphenyl-3-(2',3',5'-tri-*O*-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)lumazin (**8**) in 41% Ausbeute auf.



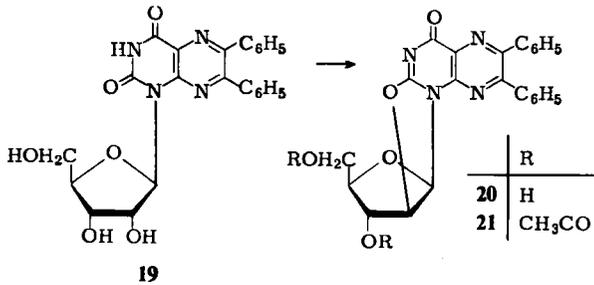
	X	R
3	Cl	C ₆ H ₅ CH ₂
4	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂	C ₆ H ₅ CH ₂
5	Br	C ₆ H ₅ CO



	R
6	C ₆ H ₅ CH ₂
7	C ₆ H ₅ CO

	R
8	C ₆ H ₅ CH ₂
9	H
10	CH ₃ CO

		R
11	α	C ₆ H ₅ CH ₂
12	β	C ₆ H ₅ CH ₂
13	α	C ₆ H ₅ CO
14	β	C ₆ H ₅ CO
15	α	H
16	β	H
17	α	CH ₃ CO
18	β	CH ₃ CO



	R
20	H
21	CH ₃ CO

Die Umsetzung von **2** mit 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-brom-D-arabinofuranose (**5**) unter Katalyse von Quecksilbersalzen nahm den erwarteten Verlauf und lieferte als Hauptprodukt das durch Nachbargruppenbeteiligung sterisch begünstigte 6,7-Diphenyl-1-(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl- α -D-arabinofuranosyl)lumazin (**13**) in 62% Ausbeute neben 2.5% β -Anomerem (**14**) und 6% 1,3-Diarabinsid (**7**). Für die Darstellung der freien Arabinoside **15** und **16** wurde sowohl die Entacylierung von **13** und **14** nach *Zemplén*¹⁸⁾ mit Methylat als auch die katalytische Debenzylierung von **11** und **12** mit Palladium/Wasserstoff

¹⁸⁾ G. Zemplén, A. Geres und J. Hadacsy, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 1827 (1936).

gewählt. Letztere Schutzgruppenabspaltung muß dabei chromatographisch verfolgt werden, da gleichzeitig, jedoch etwas verlangsamt, auch Hydrierung am Pyrazinteil des Lumazinmoleküls stattfindet. Man erkennt die meist partiell reduzierten Lumazin-arabinosid-Derivate an ihrer starken gelbgrünen Fluoreszenz, die an der Luft langsam bzw. bei Zugabe von wenig H_2O_2 rasch unter Rückbildung des heteroaromatischen Oxidationszustandes wieder verschwindet. Die Isolierung der analytisch reinen Verbindungen **15** und **16** erfordert dann eine Kieselgelchromatographie mit anschließender Kristallisation.

Da nach den genannten Verfahren das 1-(β -D-Arabinofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (**16**) nur in geringen Mengen zugänglich war, haben wir seine Synthese auf der Basis einer Nucleosid-Transformation verbessert. Ausgehend von 6,7-Diphenyl-1-(β -D-ribofuranosyl)-lumazin (**19**)⁸⁾ war nach der Methode von Hampton und Nichols¹⁹⁾ das 2,2'-Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (**20**) in 51proz. Ausbeute erhältlich, das dann sowohl durch saure als auch alkalische Hydrolyse in **16** übergeführt wurde. Acetylierung von **16** und **20** liefert die entsprechenden 2',3',5'-Tri-O- (**18**) bzw. 3',5'-Di-O-acetyl-Derivate (**21**).

Zur Konstitutionsermittlung der neu synthetisierten Verbindungen wurden die UV- und NMR-Spektren herangezogen. Die Stellung der verschiedenen Arabinosylreste am Aglycon läßt sich leicht durch Vergleich der Monoanion-Spektren mit denen des 1- und 3-Methyl-⁸⁾ bzw. 1- und 3-Ribofuranosyl-6,7-diphenyllumazins ermitteln, da die Anionbildung der *N*-1-substituierten Derivate im Gegensatz zu den *N*-3-Isomeren keine oder eine nur unwesentliche Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande zur Folge hat (Tab. 1).

Die Konfigurationszuordnung der glycosidischen Bindung zur α - bzw. β -Reihe erfolgte durch NMR-Spektroskopie, wobei das auf chemisch eindeutigem Wege durch die Nucleosid-Transformation **19** \rightarrow **20** \rightarrow **16** dargestellte β -Anomere als Bezugssubstanz fungierte. Man findet dann die chemischen Verschiebungen der Anomerenprotonen der β -Arabinoside stets bei niedrigerem Feld im Vergleich zu ihren α -Analogen (Tab. 2) in Übereinstimmung mit dem für Nucleoside allgemeingültigen, durch die C-1'/C-2'-*cis*- bzw. *trans*-Anordnung bedingten Orientierungseffekt²⁰⁾. Für die 2'-Protonen kehrt sich das Bild verständlicherweise um, da hier in den α -Anomeren das 2'-H einer stärkeren anisotropen Beeinflussung durch das Aglycon ausgesetzt ist und somit bei tieferem Feld erscheint.

Eine entsprechende Korrelation läßt sich zwischen den chemischen Verschiebungen des 2'- und 3'-H anstellen, denn in den α -Anomeren erscheint das Signal ersterer stets bei tieferem Feld während sich in den (β -Arabinofuranosyl)lumazinen infolge gegenläufiger Verschiebungseffekte die Signallagen treffen bzw. umkehren. Die vergleichende Auswertung der NMR-Spektren der drei *N*-3-Arabinoside **8**–**10** unter den genannten Gesichtspunkten zeigt eindeutig, daß diese Verbindungen in der glycosidischen Bindung α -konfiguriert sein müssen. Eine entsprechende Zuordnung kann auch für das 1,3-Diarabinosid **6** getroffen werden, da sich sein NMR-Spektrum im wesentlichen additiv aus **8** und **11** zusammensetzt und diesbezüglich eine gute Übereinstimmung in den chemischen Verschiebungen zeigt.

¹⁹⁾ A. Hampton und A. W. Nichols, *Biochemistry* **5**, 2076 (1966).

²⁰⁾ L. B. Townsend in *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, Vol. 2, Ed. W. W. Zorbach und R. S. Tipson, S. 333, Wiley-Interscience, New York 1973.

Tab. 1. Physikalische Daten von Lumazin-Glycosiden

-6,7-diphenyllumazin	pK-Wert in H ₂ O	UV-Absorptionsspektren			pH- Wert	Molekül- art
		λ_{\max} (nm)	lg ϵ	lg ϵ		
1-(β -D-Ribofuranosyl)- (19) ^{a)}	8.48 \pm 0.09	221 [220]	273 358 [4.38]	4.42 4.19 4.14 4.29 4.19	4.0 11.0	0 -
3-(β -D-Ribofuranosyl)- ^{b)}	7.86 \pm 0.06	[220] [220] [220] [228]	265 358 272 363 292 388 275 364	[4.43] [4.41] [4.28] [4.31]	1.0 11.0 MeOH	0 -
1,3-Bis(2',3',5'-tri-O-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)- (6)		230	273 361	4.97	MeOH	0
1,3-Bis(2',3',5'-tri-O-benzoyl- α -D-arabinofuranosyl)- (7)						
3-(2',3',5'-Tri-O-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)- (8)	8.47 \pm 0.1	[230] [240]	275 368 294 392	[4.50] [4.26]	5.0 11.0	0 -
3-(α -D-Arabinofuranosyl)- (9)	8.00 \pm 0.07	[220] [220] [220] [224]	271 363 292 390 287 367	[4.43] [4.40] [4.26] 4.45	5.0 11.0 MeOH	0 -
3-(2',3',5'-Tri-O-acetyl- α -D-arabinofuranosyl)- (10)		224	287 367	4.45	MeOH	0
1-(2',3',5'-Tri-O-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)- (11)		[225] [225]	278 364 270 363	[4.54] [4.53]	6.0 11.0	0 -
1-(2',3',5'-Tri-O-benzyl- β -D-arabinofuranosyl)- (12)		[225]	275 360 265 356	[4.53]	6.0 11.0	0 -
1-(2',3',5'-Tri-O-benzoyl- α -D-arabinofuranosyl)- (13)		228	272 357	4.80	MeOH	0
1-(2',3',5'-Tri-O-benzoyl- β -D-arabinofuranosyl)- (14)		230	273 360	4.77	MeOH	0
1-(α -D-Arabinofuranosyl)- (15)	8.40 \pm 0.03	220 [220] [220] [220]	276 360 266 360 274 358 264 357	4.42 [4.38] [4.42] [4.36]	5.0 11.0 5.0 11.0	0 -
1-(β -D-Arabinofuranosyl)- (16)	8.42 \pm 0.07	[220] [220] [220] [223]	274 358 264 357 274 358	[4.42] [4.36] 4.39	5.0 11.0 MeOH	0 -
1-(2',3',5'-Tri-O-acetyl- α -D-arabinofuranosyl)- (17)		222	272 357	4.45	MeOH	0
1-(2',3',5'-Tri-O-acetyl- β -D-arabinofuranosyl)- (18)		227	264 358	4.43	MeOH	0
2,2'-Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)- (20)		226	268 358	4.45	MeOH	0
2,2'-Anhydro-1-(3',5'-di-O-acetyl- β -D-arabinofuranosyl)- (21)						

0 = Neutrale Molekül, - = Monoanion, [] Schlichter.

Tab. 2. 90-MHz-NMR-Spektren von Lumazin-arabinosiden (δ -Werte in ppm, TMS als interner Standard)

-6,7-diphenyl]lumazin	N-H (1)	1'-H (1)	$J_{1,2}$ (Hz)	2'-H (1)	3'-H (1)	4'-H (1)	5'-H (2)	Phenyl- protonen	Lösungsmittel
1-(α -D-Arabinofuranosyl)- (15)	12.00	6.69 d	6.0	5.17 q	4.11 m	4.23 m	3.66 m	7.7-7.2 m	[D ₆]DMSO/[D ₆]Aceton (3/1)
1-(β -D-Arabinofuranosyl)- (16)	11.85	7.09 d	7.0	4.3 m	4.3 m	3.89	3.89	7.7-7.2 m	[D ₆]DMSO/[D ₆]Aceton (3/1)
1-(2',3',5'-Tri-O-acetyl)- α -D-arabinofuranosyl)- (17)	10.20	7.04 d	5.9	6.44 q	5.60 q	4.84 m	4.22 m	7.7-7.2 m	[D ₆]Aceton
1-(2',3',5'-Tri-O-acetyl)- β -D-arabinofuranosyl)- (18)	10.20	7.61 ^{a)} d	8.2	5.81 q	6.12	4.44-4.10 m		7.7-7.2 m	[D ₆]Aceton
1-(2',3',5'-Tri-O-benzyl)- α -D-arabinofuranosyl)- (11)	9.15	6.86 d	5.8	5.37 t	4.30	4.63	3.55	7.5-6.9 m	CDCl ₃
1-(2',3',5'-Tri-O-benzyl)- β -D-arabinofuranosyl)- (12)	9.03	7.14 ^{a)} d	8.0	4.60 t	4.7-4.0 m		3.86	7.6-7.0 m	CDCl ₃
3-(α -D-Arabinofuranosyl)- (9)	12.30	6.32 d	6.1	4.93	4.23 m	4.00 m	3.62 m	7.6-7.2 m	[D ₆]DMSO/[D ₆]Aceton (3/1)
3-(2',3',5'-Tri-O-acetyl)- α -D-arabinofuranosyl)- (10)	11.20	6.61 d	5.2	6.23 q	5.56 q	4.87 m	4.25 m	7.6-7.2 m	[D ₆]Aceton
3-(2',3',5'-Tri-O-benzyl)- α -D-arabinofuranosyl)- (8)	8.45	6.79 d	5.3	5.32 q	4.37	4.94 m	3.61	7.4-6.9 m	CDCl ₃
1,3-Bis(2',3',5'-tri-O-benzyl)- α -D-arabinofuranosyl)- (6)	-	6.90 d 6.73 d	6.0 5.0	5.30 t 5.16 t	5.0-4.1 m		3.7-3.5 m	7.8-7.0 m	CDCl ₃
2,2'-Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)- (20)	-	6.98 d	6.0	5.54 d	4.64 m	4.32 m	3.50 m	7.62	[D ₆]DMSO/D ₂ O
2,2'-Anhydro-1-(3',5'-di-O-acetyl)- β -D-arabinofuranosyl)- (21)	-	6.96 d	5.0	5.63 d	5.49 s	4.54 m	4.20 m	7.6-7.1 m	CDCl ₃

s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; q = Quadruplett; m = Multipllett.

^{a)} Durch Entkopplungsexperimente festgelegt.

Beim 2,2'-Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)-6,7-diphenylumazin (**20**) fällt im NMR-Spektrum in $[D_6]DMSO/D_2O$ die klare Separierung der Zuckersignale in der Reihenfolge 1', 2', 3', 4'- und 5'-H auf, was wohl als charakteristisches Merkmal der starren Anhydro-Struktur angesehen werden darf. Auch im Massenspektrum bewirkt die zusätzliche Überbrückung eine Stabilisierung des Systems, die sich darin äußert, daß bei **20** und **21** der M^+ -Peak stets die größte relative Intensität besitzt, während bei den normalen *N*-Glycosiden der Basispeak normalerweise einem Bruchstück zukommt.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit und der *Alexander-von-Humboldt-Stiftung* für ein Stipendium. Ferner gilt unser Dank dem chem.-techn. Assistenten Herrn *Bley* für wertvolle experimentelle Hilfe und Frau *M. Bischler* für die Bestimmung der *pK*-Werte und UV-Daten.

Experimenteller Teil

UV-Spektren: Cary-Recording-Spectrometer, Modell 1115/15 der Fa. Varian. NMR-Spektren: Bruker HFX-90. Chromatographische Untersuchungen: Dünnschichtfolien Polygram SIL G/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 Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Substanzen wurden entweder im Trockenschrank bei 100°C oder im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxid bei Raumtemp. getrocknet.

6,7-Diphenyl-1,3-bis(2',3',5'-tri-*O*-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)umazin (**6**): 2,65 g 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-1-chlor-D-arabinofuranose (**3**)²¹ (hergestellt aus 2,8 g 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-1-*O*-*p*-nitrobenzoyl-D-arabinofuranose (**4**)¹³) werden in 50 ml absol. Benzol gelöst, mit 2,8 g 6,7-Diphenyl-2,4-bis(trimethylsilyloxy)pteridin (**2**)⁸ in 40 ml absol. Benzol versetzt und nach weiterer Zugabe von je 1,6 g HgBr und HgO unter Rühren 5,5 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, behandelt mit 40 ml Methanol und filtriert durch ein Kieselgurbett von den Quecksilbersalzen ab. Man engt das Filtrat zur Trockne ein, löst in 200 ml Chloroform und schüttelt dreimal mit je 50 ml 15proz. KJ-Lösung aus. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser wird über MgSO₄ getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der hinterbleibende leicht bräunlich gefärbte amorphe Schaum (3,05 g) wird in möglichst wenig Dichlormethan gelöst, auf eine Kieselgelsäule (30 g Silicagel in Dichlormethan gepackt) aufgetragen und mit Methylchlorid chromatographiert. Zunächst wird das schnelllaufende Diarabinosid **6** eluiert und anschließend das Anomerenmisch **11** + **12**.

Nach Einengen wird das rohe **6** in wenig Chloroform gelöst und in Portionen von je 0,3 g auf präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0,2 cm) aufgetragen. Man entwickelt dreimal mit reinem Chloroform und dann nochmals dreimal mit Chloroform/Essigester (49/1), wobei Auftrennung in 6 blau fluoreszierende Banden eintritt. Lediglich die am weitesten laufende Hauptbande wird mit Chloroform/Methanol (1/1) eluiert, da die anderen Zonen nur sehr wenig Substanz enthalten. Nach Einengen des Eluats chromatographiert man erneut über eine Kieselgelsäule (10 × 2 cm) mit Chloroform, sammelt die Hauptfraktion, engt ein und erhält nach Trocknen im Trockenschrank bei 50°C 1,12 g (34%) eines gelblichen amorphen Schaums, der ab 60°C sintert.

C₇₀H₆₅N₄O₁₀ (1122,3) Ber. C 74,91 H 5,84 N 4,99 Gef. C 74,73 H 5,70 N 5,25

6,7-Diphenyl-1,3-bis(2',3',5'-tri-*O*-benzoyl- α -D-arabinofuranosyl)umazin (**7**): Die am weitesten laufende Zone der Auftrennung bei **13** unter a) wird mit Chloroform/Äthanol (2/1) eluiert und zur

²¹ G. P. J. Glaudemans und H. G. Fletcher. *J. Org. Chem.* **28**, 3004 (1963).

Trockne eingeengt, wobei 0.126 g (6%) amorphes Festprodukt erhalten werden. Aus 2 ml Äthanol resultieren 0.06 g (3%) gelbliche Kristalle, die ab 60°C sintern.

$C_{70}H_{52}N_4O_{16}$ (1205.2) Ber. C 69.76 H 4.35 N 4.64 Gef. C 69.63 H 4.50 N 4.66

6,7-Diphenyl-3-(2',3',5'-tri-O-benzyl- α -D-arabinofuranosyl)lumazin (8): 1.0 g 6,7-Diphenyllumazin (1) wird mit Hexamethyldisilazan (HMDS) in bekannter Weise⁸⁾ silyliert. Das überschüssige HMDS wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 60 ml Methylenchlorid gelöst und mit 1.4 g 2,3,5-Tri-O-benzyl-1-O-p-nitrobenzoyl-D-arabinofuranose (4)¹³⁾ und 0.43 ml Zinntrichlorid versetzt. Man rührt unter Feuchtigkeitsausschluß 5 d bei Raumtemp., behandelt mit 10 ml Methanol und saugt über ein Kieselgurbett ab. Nach Waschen mit Methylenchlorid werden die vereinigten Filtrate mit 50 ml 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt, mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen verbleiben 1.64 g Sirup, der, in wenig Chloroform gelöst, auf 6 präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen wird. Man entwickelt der Reihe nach einmal mit Chloroform, dreimal mit Chloroform/Methanol (100/1) und einmal mit Chloroform/Methanol (100/1.5), wobei Auftrennung in 7 Banden erfolgt. Die Hauptzone mit R_f 0.5 und blaugrüner Fluoreszenz unter UV₂₅₄-Licht wird ausgeschnitten, mit Chloroform/Äthanol (2/1) eluiert und i. Vak. eingeengt (0.91 g, 41%). Aus 15 ml Äthanol erhält man 0.725 g (33%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 194–196°C.

$C_{44}H_{38}N_4O_6 \cdot H_2O$ (736.8) Ber. C 71.72 H 5.47 N 7.60 Gef. C 71.96 H 5.42 N 7.52

3-(α -D-Arabinofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (9): 0.12 g Palladiumchlorid werden in 30 ml Äthanol in der Schüttelente vorhydriert mit 0.12 g 8, gelöst in 90 ml warmem Äthanol, versetzt. Man hydriert 20 h durch Schütteln bei Raumtemp., wobei das Ausgangsprodukt im Chromatogramm verschwunden und in ein blau- und gelbgrün fluoreszierendes Produkt übergegangen ist. Man filtriert vom Katalysator ab, gibt zur Oxidation des gelbgrün fluoreszierenden 7,8-Dihydroproduktes einen Tropfen 30proz. Wasserstoffperoxid zu und engt zur Trockne ein. Nach Lösen in wenig Chloroform/Methanol (1/1) wird auf eine präp. Kieselgelplatte aufgetragen (20 × 20 × 0.15 cm), mit Chloroform/Methanol (4/1) entwickelt, die Hauptbande mit Methanol eluiert und zur Trockne eingeengt (0.066 g). Aus 3 ml Isopropylalkohol kommen 0.031 g (42%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 187–190°C (Zers.).

$C_{23}H_{20}N_4O_6$ (448.4) Ber. C 61.60 H 4.50 N 12.50 Gef. C 61.44 H 4.61 N 12.39

6,7-Diphenyl-3-(2',3',5'-tri-O-acetyl- α -D-arabinofuranosyl)lumazin (10): 0.24 g 8 werden wie vorstehend in einer Parr-Hydrierapparatur bei 3–4 at über Nacht hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, leitet durch das Filtrat 2 d O₂, bis im Chromatogramm nur noch ein blau fluoreszierender Fleck vorhanden ist, und engt dann i. Vak. ein. Man zieht anschließend zweimal mit je 5 ml Pyridin ab (Rotationsverdampfer), löst den Rückstand in 5 ml Pyridin und gibt 0.15 g Acetanhydrid zu. Nach Stehenlassen über Nacht im geschlossenen Gefäß setzt man 10 ml Methanol zu, rührt 10 min und engt zur Trockne ein. Nun wird dreimal mit je 10 ml Äthanol eingedampft, in wenig Chloroform gelöst und auf eine Kieselgelsäule (10 × 3 cm) gegeben. Die Säule wird mit Chloroform gewaschen und die Substanz in Chloroform/Methanol (97/3) chromatographiert bzw. eluiert. Die blau fluoreszierende Hauptfraktion wird eingeengt und der Rückstand zunächst aus 4 ml Äthanol, dem nach beginnender Kristallabscheidung noch 5 ml Wasser zugesetzt werden, umkristallisiert (0.175 g, 92%). Umkristallisation aus 4 ml Wasser ergibt 0.105 g (55%) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 192°C.

$C_{29}H_{26}N_4O_9$ (574.5) Ber. C 60.92 H 4.56 N 9.75 Gef. C 60.45 H 4.74 N 9.92

1-(2',3',5-Tri-O-benzyl- α -) (11) und 1-(2',3',5-Tri-O-benzyl- β -D-arabinofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (12): Das bei 6 beschriebene Anomerengemisch 11 + 12 wird nach Einengen des Eluats in 10 ml Chloroform gelöst und in Portionen von ca. 0.25 g auf präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und durch Mehrfachentwicklung in folgender Weise getrennt: 2 mal mit Chloro-

form, 2 mal mit Chloroform/Methanol (100/1.5), 3 mal mit Chloroform/Methanol (50/1) und zum Schluß einmal mit Chloroform/Methanol (100/3). Das Gemisch spaltet sich in 2 blau fluoreszierende Zonen auf: als langsamer wandernde, breite Bande das α -Anomere (11) und als schneller laufende schmale Bande das β -Isomere (12). Die Zonen werden abgekratzt, mit Chloroform/Äthanol (2/1) eluiert und eingengt.

11: Es wird 1.28 g (29%) farbloser amorpher Feststoff erhalten, der aus 70 ml Isopropylalkohol wenig zerfließliche Kristalle (0.23 g, 5%) liefert, die nach Trocknen bei 70°C/15 Torr Schmp. 145°C zeigen. Die Mutterlauge ergibt nach Einengen einen chromatographisch reinen amorphen Schaum, welcher zur Abspaltung der Benzylschutzgruppen eingesetzt wurde.

12: Der Rückstand des Eluats (0.23 g, 5%) ergibt aus 5 ml Äthanol 0.135 g (3%) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 145°C.

$C_{44}H_{38}N_4O_6$ (718.8) Ber. C 73.52 H 5.33 N 7.80

11: Gef. C 73.33 H 5.22 N 7.82

12: Gef. C 73.70 H 5.43 N 8.05

6,7-Diphenyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl- α -D-arabinofuranosyl)lumazin (13)

a) 1.4 g 6,7-Diphenyl-2,4-bis(trimethylsilyloxy)pteridin (2)²¹ in 40 ml Benzol werden mit 1 Äquiv. 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-brom-D-arabinofuranose (5) (hergestellt aus 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-O-methyl-D-arabinofuranose²²) mit HBr analog der Bromribose²³) in 20 ml absol. Benzol versetzt und nach Zugabe von je 0.8 g HgBr₂ und HgO unter Rühren 4.5 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, gibt 2 ml Methanol zu und saugt nach einigem Stehenlassen die Quecksilbersalze durch ein Kieselgurbett ab. Das Filtrat wird eingengt, der Rückstand in 100 ml Chloroform gelöst und 3 mal mit je 100 ml 15proz. KJ-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und zum Schaum eingengt (2.51 g). Man löst den Rückstand in wenig Methanol, trägt auf 10 präp. Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt einmal mit Chloroform und 2 mal in Chloroform/Methanol (100/1). Die Hauptbande (kleinster R_F-Wert) wird mit Chloroform/Äthanol (2/1) eluiert, zur Trockne eingengt (1.55 g, 62%) und liefert aus 30 ml Äthanol 1.13 g (45%) farblose Kristalle vom Schmp. 204–206°C.

$C_{44}H_{32}N_4O_9$ (760.8) Ber. C 69.47 H 4.24 N 7.36 Gef. C 69.29 H 4.25 N 7.25

b) 1.58 g 6,7-Diphenyllumazin (1) werden in 10 ml Hexamethyldisilazan 1.5 h unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige Silylierungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit einer Lösung von 5 (hergestellt analog l. c.²³) aus 2.6 g 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-O-methyl-D-arabinofuranose²²) in 50 ml Chloroform versetzt. Man rührt 3.5 d bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß, engt im Rotationsverdampfer ein und kristallisiert den Rückstand aus 100 ml Äthanol um. Man erhält zunächst 2.6 g (68%) und durch Einengen des Filtrates weitere 0.87 g (23%) farblose Kristalle vom Schmp. 202°C.

Das Produkt ist chromatographisch und spektroskopisch mit der unter a) beschriebenen Verbindung identisch.

6,7-Diphenyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl- β -D-arabinofuranosyl)lumazin (14): Die Zone 2 der Auftrennung bei 13 unter a) liefert nach Eluieren mit Chloroform/Äthanol (2/1) und Einengen 0.07 g (3%) amorphes Material, aus dem durch Umkristallisation mit 2 ml Äthanol 0.011 g farblose Substanz (Sintern ab 100°C) gewonnen wurde. Die Struktur wurde durch Entbenzoylierung einer kleinen Menge und chromatographischem Vergleich mit authentischem 16 gesichert.

²²) H. G. Fletcher, in *Methods in Carbohydrate Chemistry II*, S. 228, Academic Press, Inc., New York 1963.

²³) J. D. Stevens, R. G. Fletcher und H. G. Ness, *J. Org. Chem.* 33, 1806 (1968).

1-(α -D-Arabinofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (15)

a) 0,9 g Palladiumchlorid werden in 300 ml Äthanol in der Schüttelente durch Wasserstoff reduziert und dann 0,91 g **11** in 600 ml Äthanol zugegeben. Nach 4 h läßt sich chromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr nachweisen. Es wird vom Katalysator abfiltriert, zur Trockne eingengt und der Rückstand in möglichst wenig Chloroform/Methanol (95/5) gelöst. Man gibt auf eine Kieselgelsäule (30 × 1,5 cm) und chromatographiert mit demselben Lösungsmittelgemisch. Es werden 8-ml-Fractionen gesammelt, die Fractionen 30–80 vereinigt und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Zunächst scheiden sich 0,39 g und bei Aufarbeitung des Filtrates weitere 0,07 g Substanz ab. Die 0,46 g (84%) farblosen Kristalle vom Schmp. 231°C können aus Isopropylalkohol umkristallisiert werden, wobei sich Schmp. und Extinktion jedoch nicht ändern.

$C_{23}H_{20}N_4O_6$ (448,4) Ber. C 61,60 H 4,50 N 12,50 Gef. C 61,41 H 4,44 N 12,52

b) 0,14 g **13** werden in 170 ml Methanol gelöst, welches 2 mmol Natriummethylat enthält. Nach 20 h wird mit Essigsäure bis pH 6 neutralisiert, zur Trockne eingengt und **15** wie vorstehend isoliert: 0,036 g (45%) farblose Kristalle vom Schmp. 231°C, identisch mit der unter a) beschriebenen Substanz.

1-(β -D-Arabinofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (16)

a) 0,12 g Palladiumchlorid werden in 30 ml Äthanol in der Schüttelente unter Wasserstoff reduziert, dann eine Lösung von 0,12 g **12** in 90 ml Äthanol zugesetzt und 5 h durch Schütteln hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, gibt zur Oxidation von wenig Dihydroprodukt einen Tropfen 30proz. Wasserstoffperoxid zu und läßt 6 d im Dunkeln stehen. Es wird zur Trockne eingengt, mit 10 ml warmem Äthanol digeriert und der Rückstand aus Isopropylalkohol umkristallisiert: 0,038 g (52%) farblose Kristalle vom Schmp. 231°C.

b) 2,2 g 2,2'-Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)-6,7-diphenyllumazin (**20**) werden in 250 ml Aceton/0,1 N H_2SO_4 (1/1) 1,5 h unter Rückfluß gekocht. Die vollständige Hydrolyse des Ausgangsproduktes wird chromatographisch verfolgt, dann das Aceton abgezogen und das Filtrat über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Es scheiden sich 1,9 g (83%) farblose Kristalle vom Schmp. 231°C ab.

$C_{23}H_{20}N_4O_6$ (448,4) Ber. C 61,60 H 4,50 N 12,50 Gef. C 61,72 H 4,44 N 12,50

c) Die Suspension von 0,75 g **20** in 50 ml Äthanol wird kurz aufgekocht und mit 50 ml 0,02 N NaOH versetzt. Unter Rühren läßt man abkühlen, wobei nach ca. 1 h klare Lösung eingetreten ist. Man kocht nochmals kurz auf und säuert mit Eisessig an. Beim Abkühlen und Stehenlassen im Eisschrank scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab. Scharfes Absaugen, Waschen mit wenig Äthanol und Trocknen bei 100°C liefert 0,65 g (83%) farblose, glänzende Kristalle vom Schmp. 231°C, mit vorstehenden Substanzen chromatographisch und spektroskopisch identisch.

6,7-Diphenyl-1-(2',3',5'-tri-O-acetyl- α -D-arabinofuranosyl)lumazin (17): 0,24 g **15** in 2,5 ml Pyridin werden mit 0,2 g Acetanhydrid 18 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Man gibt dann 2 ml Methanol zu, engt ein, löst den Rückstand in wenig Methanol und trägt auf eine präp. Kieselgelplatte (40 × 20 × 0,2 cm) auf. Nach Entwickeln mit Chloroform/Methanol (20/1) wird die Hauptbande abgekratzt, mit Chloroform/Äthanol (2/1) eluiert und zum amorphen, festen Schaum eingengt (0,18 g, 56%). Umkristallisation aus 3 ml Äthanol ergibt 0,04 g (12%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 161–163°C. Aus dem Filtrat lassen sich durch langsame Zugabe von Petroläther weitere 0,09 g gewinnen.

$C_{29}H_{26}N_4O_9$ (574,5) Ber. C 60,62 H 4,56 N 9,75 Gef. C 60,47 H 4,61 N 9,55

6,7-Diphenyl-1-(2',3',5'-tri-O-acetyl- β -D-arabinofuranosyl)lumazin (18): 0,15 g **16** werden in 4 ml Acetanhydrid/Pyridin (1/1) gelöst und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man gießt in Wasser und sammelt den abgeschiedenen, chromatographisch einheitlichen, Niederschlag (0,175 g, 91%), löst in wenig Methanol, trägt auf eine präp. Kieselgelplatte (40 × 20 × 0,2 cm) auf und entwickelt

mit Chloroform/Aceton (9/1). Die blau fluoreszierende Hauptzone wird mit Chloroform/Methanol (2/1) eluiert, eingeengt und der Rückstand aus Methanol/Wasser (1/1) umkristallisiert: 0.045 g (24%) farblose Kristalle vom Schmp. 134 – 136°C.

$C_{29}H_{26}N_4O_9$ (574.5) Ber. C 60.62 H 4.56 N 9.75 Gef. C 60.53 H 4.61 N 9.76

2,2'-Anhydro-1-(β -D-arabinofuranosyl)-6,7-diphenylumazin (20): 2.85 g 6,7-Diphenyl-1-(β -D-ribofuranosyl)umazin (19)⁸⁾, 1.63 g Diphenylcarbonat und 0.075 g Natriumhydrogencarbonat werden in 14 ml trockenem Dimethylformamid 15 min auf 155 – 160°C erhitzt. Man läßt abkühlen, gibt Äther zu und sammelt das abgeschiedene Rohprodukt (2.5 g). Die Substanz wird in 150 ml Chloroform/Methanol (9/1) gelöst, auf eine Kieselgelsäule (40 × 6 cm) gegeben und mit demselben Lösungsmittelgemisch entwickelt. Man sammelt Fraktionen von 15 ml und findet das Hauptprodukt in den Gläsern 100 – 200. Nach Einengen werden 1.5 g (51%) chromatographisch und spektroskopisch einheitliches Produkt erhalten, das für weitere Umsetzungen Verwendung finden kann. Aus Methanol sind farblose Kristalle vom Schmp. 277 – 279°C, ab 260°C Braunfärbung, erhältlich.

$C_{23}H_{18}N_4O_5$ (430.4) Ber. C 64.18 H 4.22 N 13.02 Gef. C 64.14 H 4.32 N 13.04

2,2'-Anhydro-1-(3',5'-di-O-acetyl- β -D-arabinofuranosyl)-6,7-diphenylumazin (21): 0.3 g 20 werden in 5 ml Acetanhydrid/Pyridin (1/1) über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man gießt in Eiswasser, sammelt den abgeschiedenen Niederschlag, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuumexsikkator, löst in wenig Methanol, trägt auf eine präp. Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt mit Chloroform/Methanol (9/1). Die blau fluoreszierende Hauptzone wird abgetrennt, mit Chloroform/Methanol (2/1) eluiert und auf ein kleines Vol. eingeengt. Es scheiden sich 0.045 g (13%) farblose Kristalle vom Schmp. 221 – 222°C ab.

$C_{27}H_{22}N_4O_7$ (514.4) Ber. C 63.03 H 4.31 N 10.89 Gef. C 62.88 H 4.31 N 10.69

[42/76]