

Nucleoside, XXV¹⁾

Synthese und Eigenschaften von Alloxazin-nucleosiden

Kazuharu Ienaga und Wolfgang Pfeleiderer*

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,

Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 13. Dezember 1976

Ribosidierungen am Alloxazin (1) und seinem 7,8-Dimethyl-Derivat (2) führen nach der Silyl-Methode mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose (5) in Ethylacetat unter BF_3 -Etherat-Katalyse überwiegend zu N-1-Ribosiden (6, 8). Daneben werden in untergeordnetem Maße auch die N-3-Mono- (10, 12) und 1,3-Diriboside (14, 15) gebildet. Durch Entbenzoylierung werden die freien Alloxazin-N-1- (7, 9) und N-3-Nucleoside (11, 13) dargestellt. Die Strukturen der neu synthetisierten Verbindungen werden durch UV- und NMR-Untersuchungen gesichert.

Nucleosides, XXV¹⁾

Synthesis and Properties of Alloxazine Nucleosides

Ribosidations of alloxazine (1) and its 7,8-dimethyl derivative (2) by the "silyl method" using 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose (5) and BF_3 etherate as a catalyst in ethyl acetate lead preferentially to the formation of N-1-ribosides (6, 8). N-3-mono- (10, 12) and 1,3-diribosides (14, 15) are formed as by-products in minor amounts. The unprotected alloxazine N-1- (7, 9) and N-3-nucleosides (11, 13) are obtained by debenzoylation. The structures of the newly synthesized compounds have been proved by UV and NMR studies.

In der Reihe analoger heterocyclischer Abkömmlinge des Uridins und Thymidins hat sich unser Interesse nach den erfolgreichen Synthesen von Lumazin-nucleosiden^{1, 2, 3)} den entsprechenden direkten Glycosidierungsreaktionen am Alloxazin-Ringsystem zugewandt. Die günstigen Resultate, die mit Hilfe der modifizierten *Hilbert-Johnson-Methode*⁴⁾ an silylierten Uracil- und Lumazin-Derivaten mit vollacylierten Zuckern bei Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren der Art des SnCl_4 ^{5, 6)} bzw. BF_3 -Etherats^{1, 7)} erzielt werden konnten, dienten als Basis für die Umsetzungen des 2,4-Bis(trimethylsilyloxy)-alloxazins (3) und seines 7,8-Dimethyl-Derivates (4) mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose (5) in verschiedenen indifferenten Lösungsmitteln. Das BF_3 -Ethylacetat-System¹⁾ bewährte sich am besten und bildete daher die Grundlage für die Alloxazin-

¹⁾ XXIV. Mittell.: G. Ritzmann, K. Ienaga und W. Pfeleiderer, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1217.

²⁾ G. Ritzmann und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 106, 1401 (1973).

³⁾ W. Pfeleiderer, G. Ritzmann, K. Harzer und J. C. Jochims, Chem. Ber. 106, 2982 (1973).

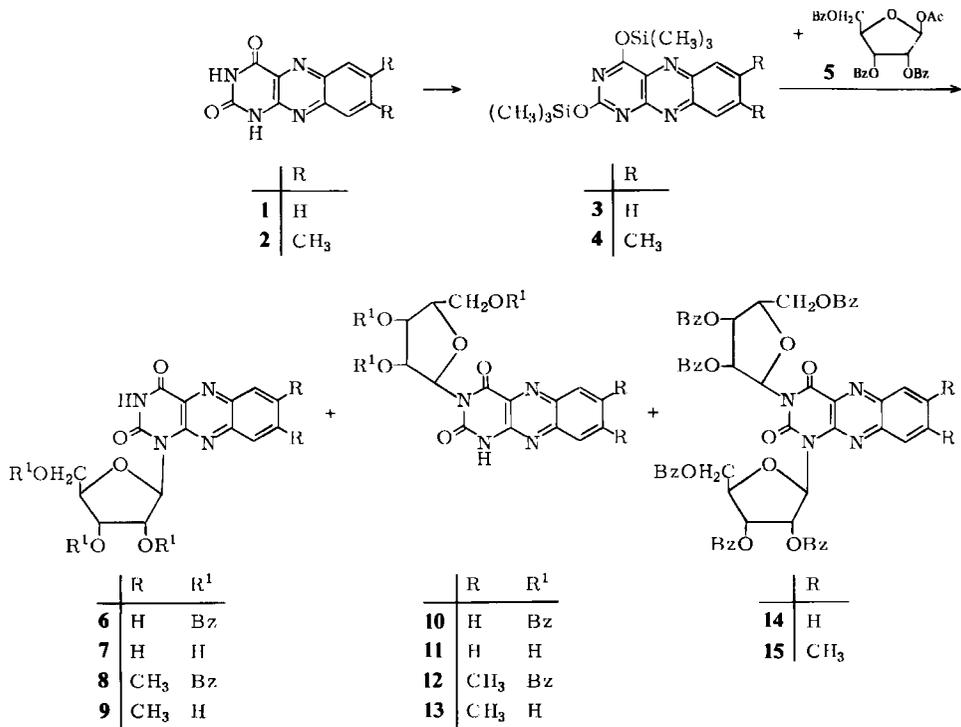
⁴⁾ L. Birkofer, A. Ritter und H. P. Kühnthau, Chem. Ber. 97, 934 (1964); L. Birkofer und A. Ritter, Angew. Chem. 77, 414 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 4, 417 (1965).

⁵⁾ U. Niedballa und H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 82, 449 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 9, 461 (1970).

⁶⁾ U. Niedballa und H. Vorbrüggen, J. Org. Chem. 39, 3654; 3660; 3664; 3668; 3672 (1974).

⁷⁾ T. Kondo, H. Nakai und T. Goto, Agr. Biol. Chem. 35, 1990 (1971).

glycosidierungen, wobei nach Silylierung von **1** und **2** mit Hexamethyldisilazan zu **3** und **4** bei Raumtemperatur mit **5** die 1-(2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)alloxazine **6** bzw. **8** in 55% bzw. 54% Ausbeute als Hauptprodukte isoliert werden konnten. Daneben entstehen aber auch die entsprechenden *N*-3-Mono- **10** bzw. **12** und 1,3-Diriboside **14** bzw. **15** in 10–15proz. Ausbeute, die säulenchromatographisch an Kieselgel abgetrennt werden konnten.



Der in der Lumazin-Reihe beobachtete interessante Lösungsmittelleffekt¹⁾, der zu einer nahezu vollständigen regioselektiven Synthese von *N*-1- bzw. *N*-3-Ribosid ausgenutzt werden konnte, war im Alloxazin-System weit weniger stark ausgeprägt. Bei Verwendung von Benzol als Reaktionsmedium stieg wohl das *N*-3/*N*-1-Isomerenverhältnis etwas an, aber, wie das Beispiel **2** zeigt, bildete nach wie vor das *N*-1- β -D-Ribofuranosid **8** mit 32% das Hauptprodukt neben 19% **12** und 23% **15**. Hieran änderte sich im wesentlichen auch nichts, wenn der in Benzol gelöste Ausgangszucker **5** langsam tropfenweise zu **4** und BF₃-Etherat gegeben wurde. Die Bildung des 1,3-Ribosids wird bei dieser Verfahrensweise etwas zugunsten der beiden anderen Nucleoside zurückgedrängt, wie aus der Produktverteilung 40% **8**, 32% **12** und 12% **15** ersichtlich ist.

Die Entbenzoylierung der Monoriboside **6**, **8**, **10** und **12** zu den freien Nucleosiden **7**, **9**, **11** und **13** wurde mit Alkoholaten nach Zemplén⁸⁾ ohne Schwierigkeiten erreicht.

⁸⁾ G. Zemplén, A. Gerecs und I. Hadacsy, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 1827 (1936).

Tab. 1. 100 MHz-NMR-Spektren von Alloxazin-nucleosiden (δ_{TMS} -Werte)

	N-1-H (1)	N-3-H (1)	1'-H (1)	2'-H + 3'-H (2)	4'-H + 5'-H (3)	Aromat. H	C-CH ₃ (6)	Lösungsmittel
(-2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyl)alloxazin								
1-	—	9.50 s	?	6.5–6.8 m	4.82 bs	7.1–8.4 m (20)	—	CDCl ₃
7,8-Dimethyl-1-	—	9.08 s	?	6.6–6.8 m	4.83 bs	7.2–8.3 m (18)	2.35 s	CDCl ₃
3-	10.80 s	—	6.85 s	6.38 bs	4.82 bs	7.2–8.4 m (19)	—	CDCl ₃
7,8-Dimethyl-3-	10.80 s	—	7.02 s	6.51 bs	4.92 bs	7.2–8.4 m (17)	2.54 s	CDCl ₃
1,3-Bis-	—	—	6.89 s	6.3–6.9 m	4.79 bs	7.0–8.4 m (35)	—	CDCl ₃
7,8-Dimethyl-1,3-bis-	—	—	7.03 s	6.3–7.0 m	4.89 bs	7.2–8.4 m (33)	2.57 s	CDCl ₃
(β -D-ribofuranosyl)-alloxazin								
1-	6.75 d	3.0	4.82 dd	3'-H (1)	4'-H + 5'-H (3)	C-CH ₃ (6)	Lösungsmittel	
7,8-Dimethyl-1- (9)	6.62 d	3.1	4.73 dd	6.0	4.55 t	—	[D ₆]DMSO/D ₂ O	
3- (11)	6.26 d	3.0	4.61 dd	6.2	4.43 t	2.52 s	[D ₆]DMSO/D ₂ O	
7,8-Dimethyl-3- (13)	6.24 d	3.0	4.59 dd	6.0	4.28 t	—	[D ₆]DMSO/D ₂ O	
				7.0	4.20 dd	2.50 s	[D ₆]DMSO/D ₂ O	

s = Singulett; bs = breites Singulett; d = Dublett; dd = doppeltes Dublett; t = Triplett; m = Multiplett; ? = überdeckt.
 () = Anzahl der Protonen.

Tab. 2. Physikalische Daten von *N*-Methyl- und *N*-Ribofuranosylalloxazinen

-alloxazin	pK_s -Wert in H_2O 20°C Streuung	λ_{max} (nm)	UV-Absorptionsspektren lg ϵ	pH- Wert	Mole- kül- art
1-Methyl-	8.51 ± 0.1	214 244 [255] 327 381 212 252 324 387 [404]	4.53 4.61 [4.45] 3.93 3.89 4.52 4.56 3.97 3.97 [3.83]	4.0 11.0	0
1-(β -D-Ribofuranosyl)- (7)	8.40 ± 0.04	210 242 [255] 327 373 210 244 323 374 [390]	4.48 4.55 [4.46] 3.98 3.83 4.45 4.51 3.98 3.91 [3.80]	4.0 11.0	0
1-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyl)- (6)		214 238 [280] 322 366	4.62 4.76 [3.56] 3.86 3.82	MeOH	0
3-Methyl-	8.31 ± 0.08	212 242 [252] 331 377 219 258 330 420	4.53 4.54 [4.47] 3.93 3.87 4.49 4.66 3.72 3.89	4.0 11.0	0
3-(β -D-Ribofuranosyl)- (11)	8.19 ± 0.1	208 244 257 332 378 220 262 330 422	4.52 4.53 4.50 3.93 3.85 4.52 4.58 3.72 3.87	4.0 11.0	0
3-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyl)- (10)		215 246 [253] 280 323 378	4.70 4.81 [4.55] 3.57 3.92 3.83	MeOH	0
1,3-Dimethyl-		213 248 329 380	4.46 4.62 3.89 3.86	7.0	0
1,3-Bis(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyl)- (14)		[216] 231 [254] 280 324 368	[4.78] 4.99 [4.55] 3.74 3.92 3.83	MeOH	0
1,7,8-Trimethyl-	8.88 ± 0.1	218 252 [259] 353 [380] 220 256 346 392 [408]	4.53 4.57 [4.52] 4.02 [3.89] 4.52 4.63 3.95 3.96 [3.88]	4.0 11.0	0
7,8-Dimethyl-1-(β -D-ribofuranosyl)- (9)	8.57 ± 0.1	217 254 352 [378] 218 253 345 380 [397]	4.50 4.56 4.05 [3.88] 4.51 4.59 3.99 3.97 [3.87]	4.0 11.0	0
7,8-Dimethyl-1-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyl)- (8)		220 231 343 370	4.72 4.69 3.98 3.91	MeOH	0
3,7,8-Trimethyl- ^{a)}	8.66 ± 0.06 ^{b)}	218 257 352 [383] 224 260 341 425	4.56 4.61 4.08 [3.84] 4.56 4.74 3.86 3.95	6.0 12.0	0
7,8-Dimethyl-3-(β -D-ribofuranosyl)- (13)	8.48 ± 0.1	219 261 353 [380] 227 262 341 428	4.49 4.59 4.07 [3.87] 4.51 4.57 3.81 3.87	5.0 11.0	0
7,8-Dimethyl-3-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyl)- (12)		221 [228][235] 250 [257] 280 343 386	4.80 [4.74][4.72] 4.66 [4.65] 3.50 4.02 3.94	MeOH	0
1,3,7,8-Tetramethyl-		209 254 352 385	4.52 4.65 4.06 3.92	7.0	0
7,8-Dimethyl-1,3-bis(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl- β -D-ribofuranosyl)- (15)		229 [255][280] 346 [380]	4.94 [4.65][3.76] 4.10 [3.96]	MeOH	0

0 = Neutralmolekül; — = Monoanion; [] = Schulter.

^{a)} Dargestellt analog F. Yoneda, Y. Sakuma, M. Ichihara und K. Shinomura, J. Am. Chem. Soc. 98, 830 (1976).^{b)} F. Müller und K. H. Dudley, Helv. Chim. Acta 54, 1487 (1971); $pK_s = 8.50 \pm 0.05$.

Die Zuordnung der drei Typen von Alloxazin-nucleosiden erfolgte NMR-spektroskopisch (Tab. 1). Die Stellung des eingetretenen Riboserestes läßt sich sowohl aus der chemischen Verschiebung des N-H als auch aus der Signallage des Anomerenprotons ablesen. Das acidere N-1-H erscheint in CDCl_3 bei tieferem Feld als das N-3-H, und auch bei den Anomerenprotonen zeigt in Analogie zu den Befunden bei den Lumazin-nucleosiden²⁾ das Alloxazin-N-1- β -D-ribosid jeweils den größeren δ -Wert. Bei **6** und **8** sind die Signale des 1'-H unter den aromatischen Protonen verborgen, während sie bei **10** und **12** deutlich davon abgesetzt sind und durch ihr Auftreten als Singulett gleichzeitig die β -Konfiguration der glycosidischen Bindung ausweisen.

Weitere Informationen können aus den UV-Absorptionsspektren und den pK_a -Werten abgelesen werden (Tab. 2). Im Vergleich von N-1- zu N-3-Substitutionsprodukten stellt erstere Verbindung jeweils die etwas schwächere Säure dar, bedingt durch die abgeschwächte Mesomeriestabilisierung im Anion. Dieser Effekt zeigt sich auch in den Anionenspektren, die bei den 3-Methyl- bzw. 3-(Ribofuranosyl)alloxazin-Derivaten eine starke bathochrome Verschiebung der langwelligen Bande im Vergleich zu den Neutralelektronen aufweisen, während die entsprechenden N-1-Analogen nur durch eine sehr schwache Bathochromie charakterisiert sind.

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

Experimenteller Teil

UV-Absorptionsspektren: Cary-Recording Spektrometer, Modell 1115/15, der Firma Applied Phys. Corp. — NMR-Spektren: Jeol JNM-MH-100. — Chromatographische Untersuchungen: Dünnschichtfolien F 1500 LS 254 von Schleicher & Schüll sowie entsprechende Cellulosedünnschichtfolien derselben Firma. Säulenchromatographie: Merck Silicagel 0.05–0.2 mm Korngröße. Die kristallisierten Substanzen wurden im allgemeinen bei 100°C im Trockenschrank und die amorphen Feststoffe im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. HMDS = Hexamethyldisilazan.

1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)alloxazin (**6**): 8.75 g Alloxazin (**1**) werden durch 3 d Kochen unter Feuchtigkeitsausschluß in 50 ml Hexamethyldisilazan, dem wenige Kristalle von Ammoniumsulfat zugesetzt werden, silyliert. Das überschüssige HMDS wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 250 ml trockenem Ethylacetat gelöst und dann mit einer Lösung von 18.1 g 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose (**5**) und 30 g BF_3 -Etherat in 500 ml Ethylacetat vereinigt. Man rührt bei Raumtemp. 2 h, schüttelt dann zweimal mit je 500 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus, bis die CO_2 -Entwicklung beendet ist, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt dann zum Sirup ein. Der Rückstand wird in wenig Chloroform gelöst, auf eine Kieselgelsäule (60 \times 6 cm) aufgegeben und dann mit einem Gemisch Chloroform/Ethylacetat (24:1) entwickelt. Die erste blau-fluoreszierende Zone enthält das 1,3-Diribosid **14**. Nach seiner Elution wird mit Chloroform/Ethylacetat (14:1) weiter chromatographiert, wobei eine zweite Fraktion erhalten wird, die das N-3-Ribosid (**10**) enthält. Das Hauptprodukt **6** zeigt die kleinste Wanderungsgeschwindigkeit und wird erst am Ende durch Chloroform/Ethylacetat (9:1) von der Säule eluiert. Diese blau-fluoreszierende Zone wird eingeeengt und der Rückstand in wenig Chloroform gelöst und durch Zugabe von Methanol zur Kristallisation gebracht, wobei 13.1 g (55%) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 230°C erhalten werden.

$\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_9$ (658.6) Ber. C 65.64 H 3.99 N 8.52 Gef. C 65.84 H 4.01 N 8.65

1-(β -D-Ribofuranosyl)alloxazin (7): 2.63 g **6** werden in einer Lösung von 0.1 g Natrium in 100 ml absol. Methanol 12 h bei Raumtemp. und Lichtausschluß gerührt. Man verdünnt dann mit 100 ml Wasser, schüttelt zweimal mit Ether aus, neutralisiert die wäßrige Phase mit Essigsäure und engt anschließend auf ein kleineres Volumen ein. Der abgeschiedene schwach gelbliche Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und dann mit 50 ml Ethanol aufgekocht. Es wird heiß filtriert, und man erhält so 1.17 g (84%) nahezu farbloses, chromatographisch reines Kristallpulver vom Schmp. 240–250°C (Zers.). Weitere Reinigung kann durch Umkristallisation aus Methanol erreicht werden.

$C_{15}H_{14}N_4O_6$ (346.3) Ber. C 51.88 H 4.00 N 16.13 Gef. C 52.02 H 4.08 N 16.18

7,8-Dimethyl-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)alloxazin (8)

a) 1.94 g 7,8-Dimethylalloxazin (**2**) werden in 20 ml Hexamethyldisilazan unter Zusatz von einigen Kristallen Ammoniumsulfat durch 12 h Kochen bei Feuchtigkeitsausschluß silyliert. Man engt i. Vak. ein, löst in 50 ml trockenem Ethylacetat und vereinigt mit einer Lösung von 3.5 g 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose (**5**) und 6 g BF_3 -Etherat in 100 ml Ethylacetat. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wird mit 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, bis die CO_2 -Entwicklung beendet ist. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und dann zum Sirup eingeengt. Man löst den Rückstand in wenig Chloroform, gibt auf eine Kieselgelsäule (30 × 6 cm) und chromatographiert nacheinander mit drei verschiedenen Gemischen Chloroform/Ethylacetat steigender Polarität. Die mit Chloroform/Ethylacetat (24:1) erhaltene Fraktion besteht aus **15**, Chloroform/Ethylacetat (14:1) eluiert als zweite Zone **12** und als letzte Fraktion wird das Hauptprodukt **8** durch Chloroform/Ethylacetat (9:1) von der Säule geholt. Man engt die letzte Fraktion ein und kristallisiert den Rückstand aus 1-Propanol um, wobei 2.61 g (54%) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 258–259°C erhalten werden.

$C_{38}H_{30}N_4O_9$ (686.6) Ber. C 66.31 H 4.47 N 7.92 Gef. C 66.46 H 4.40 N 8.15

b) 0.97 g **2** werden analog vorstehend silyliert und dann mit 1.8 g **5** und 1 g BF_3 -Etherat in 100 ml absol. Benzol umgesetzt. Nach 4 h Rühren bei Raumtemp. wird, wie vorstehend beschrieben, säulenchromatographisch aufgetrennt und dabei die drei Reaktionsprodukte in folgenden Mengen erhalten: 0.93 g (23%) **15**, 0.45 g (19%) **12** und 0.81 g (34%) **8**.

c) 0.97 g **2** werden analog vorstehend silyliert, das HMDS abgezogen, der Rückstand in 100 ml absol. Benzol gelöst und dann 10 g BF_3 -Etherat zugegeben. Man tropft dann unter Rühren 1.8 g **5** in 50 ml absol. Benzol im Laufe von 30 min zu, rührt insgesamt 4 h und arbeitet, wie vorstehend beschrieben, durch Trennung über eine Kieselgelsäule auf. Diese Methode liefert 0.49 g (12%) **15**, 0.77 g (32%) **12** und 0.97 g (40%) **8**.

7,8-Dimethyl-1-(β -D-ribofuranosyl)alloxazin (**9**): 1.38 g **8** werden in Natriummethylat-Lösung (aus 50 mg Na und 50 ml absol. Methanol) durch 12 h Rühren entbenzoyliert. Man setzt 150 ml Wasser zu, erhitzt bis klare Lösung eingetreten ist und neutralisiert dann mit Essigsäure. Beim Abkühlen und Aufbewahren im Eisschrank scheidet sich ein Niederschlag ab, der gesammelt und mit Aceton gewaschen wird. Man behandelt das Produkt nochmals mit heißem Ethanol, saugt ab und kristallisiert dann aus Ethanol/Wasser um, wobei 0.47 g (63%) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 260–265°C (Zers.) erhalten werden.

$C_{17}H_{18}N_4O_6$ (374.4) Ber. C 54.54 H 4.86 N 14.97 Gef. C 54.34 H 4.86 N 14.76

3-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)alloxazin (**10**): Die zweite Fraktion der bei **6** beschriebenen Säulentrennung wird zur Trockne eingeengt, der Rückstand liefert nach Umkristallisation aus 1-Propanol 3.16 g (13%) amorphes Festprodukt vom Schmp. 148–152°C.

$C_{36}H_{26}N_4O_9$ (658.6) Ber. C 65.64 H 3.99 N 8.52 Gef. C 65.87 H 4.10 N 8.53

3-(β-D-Ribofuranosyl)alloxazin (11): 80 mg Natrium werden in 30 ml absol. Ethanol gelöst, dann 0.99 g **10** zugegeben und 15 h bei Raumtemp. gerührt. Nach ca. 10 min tritt klare Lösung ein, und bald danach beginnt die Abscheidung eines Niederschlags. Nach beendeter Reaktion wird mit 20 ml Wasser verdünnt und die Lösung zur Entfernung des Ethylbenzoats mit Ether kurz ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit Essigsäure neutralisiert, auf ein kleineres Volumen eingengt und nach einigem Stehenlassen der abgeschiedene Niederschlag gesammelt, mit Aceton gewaschen und zur Reinigung aus Chloroform/Ethanol umkristallisiert. Es scheiden sich 0.283 g (53%) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. > 240°C (Zers.) ab.

$C_{13}H_{14}N_4O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (355.3) Ber. C 50.71 H 4.26 N 15.77 Gef. C 50.54 H 4.06 N 15.59

7,8-Dimethyl-3-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)alloxazin (12): Die zweite Fraktion der bei **8** beschriebenen Säulentrennung wird zur Trockne eingengt. Der Rückstand liefert bei Umkristallisation aus 1-Propanol 0.77 g (16%) amorphen Feststoff vom Schmp. 146–152°C.

$C_{38}H_{30}N_4O_9$ (686.6) Ber. C 66.31 H 4.47 N 7.92 Gef. C 66.53 H 4.39 N 8.03

7,8-Dimethyl-3-(β-D-ribofuranosyl)alloxazin (13): 50 mg Natrium werden in 50 ml absol. Ethanol gelöst, dann 0.69 g **12** zugegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Reaktion werden 20 ml Wasser zugesetzt, leicht erwärmt, bis Lösung eingetreten ist, und dann mit Essigsäure neutralisiert. Anschließend engt man zur Trockne ein, digeriert mit Ether und löst den Rückstand in Chloroform/Methanol (6:1). Es wird dann über eine kleine Kieselgelsäule chromatographiert, die Hauptfraktion gesammelt, eingengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert, wobei 0.232 g (62%) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. (ab 170°C Braunfärbung) 230 bis 240°C (Zers.) erhalten werden.

$C_{17}H_{18}N_4O_6$ (374.3) Ber. C 54.54 H 4.86 N 14.97 Gef. C 54.12 H 4.82 N 14.75

1,3-Bis(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)alloxazin (14): Die unter 6 erhaltene erste Fraktion der Säulentrennung wird eingengt und der Rückstand aus 1-Propanol umkristallisiert. Es werden 4.13 g (10%) amorphes Festprodukt vom Schmp. 128–140°C erhalten.

$C_{62}H_{46}N_4O_{16}$ (1103.0) Ber. C 67.51 H 4.20 N 5.08 Gef. C 67.67 H 4.16 N 5.48

7,8-Dimethyl-1,3-bis(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)alloxazin (15): Die erste Fraktion der bei **8** beschriebenen chromatographischen Trennung wird eingengt, der Rückstand ergibt nach Umkristallisation aus 1-Propanol 0.81 g (10%) amorphes Festprodukt vom Schmp. 139–142°C.

$C_{64}H_{50}N_4O_{16}$ (1131.1) Ber. C 67.91 H 4.44 N 4.95 Gef. C 67.69 H 4.35 N 5.30

[517/76]