

Nucleoside, XXIX¹⁾

Über die Synthese des 6,7-Diphenyl-3-(β -D-ribofuranosyl)lumazins auf direktem Wege und mit Hilfe einer photolabilen N-8-Schutzgruppe

Kazuharu Ienaga und Wolfgang Pfeleiderer*

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

Eingegangen am 31. Oktober 1977

Es wird ein Syntheseweg beschrieben, der erlaubt, N-3-substituierte Lumazine gezielt darzustellen, wobei der 8-(2-Hydroxyethyl)-Rest als photolabile Schutzgruppe fungiert. Das 8-(2-Hydroxyethyl)-6,7-diphenyllumazin (**1**) liefert bei der Ribosidierung nach der „Silyl-Methode“ durch bevorzugte Reaktion an der alkoholischen OH-Gruppe ein Mono- (**6**) und Diribosid (**7**), während das 8-(2-Acetoxyethyl)-Derivat **2** lediglich an N-3 zu **8** reagiert. Saure Verseifung der Acetyl-Gruppe zu **9** und photolytische Abspaltung der 2-Hydroxyethyl-Funktion führt in guter Ausbeute zum 6,7-Diphenyl-3-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)lumazin (**10**). **10** kann auch auf direktem Wege aus 6,7-Diphenyllumazin (**13**) als Hauptprodukt gewonnen werden, wenn die Ribosidierung in Benzol und mit BF_3 -Etherat als Katalysator vorgenommen wird. Die neuen Verbindungen sind durch UV- und NMR-Spektren charakterisiert.

Nucleosides, XXIX

Synthesis of 6,7-Diphenyl-3-(β -D-ribofuranosyl)lumazine by a Direct Route and by Means of a Photolabile N-8 Blocking Group

The synthesis of N-3 substituted lumazines by an unambiguous route using the 8-(2-hydroxyethyl) substituent as a photolabile blocking group is described. 8-(2-Hydroxyethyl)-6,7-diphenyllumazine (**1**) is ribosylated by the “silyl-method” preferentially at the alcoholic OH-group yielding a mono- (**6**) and a diriboside (**7**) whereas the 8-(2-acetoxyethyl) derivative **2** reacts at N-3 to form **8**. Acid hydrolysis of the acetyl group to **9** and photolytic cleavage of the 2-hydroxyethyl function forms 6,7-diphenyl-3-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)lumazine (**10**) in good yield. **10** could also be obtained as the main product by direct ribosylation of the silylated 6,7-diphenyllumazine with **5** in benzene and in presence of BF_3 -etherate as catalyst. The newly synthesized compounds are characterized by UV and NMR spectra.

Lumazine und Uracile zeigen aufgrund ihrer strukturellen Verwandtschaft eine ganze Reihe chemischer und physikalischer Gemeinsamkeiten, die sich u. a. in der übereinstimmenden Dissoziationssequenz der aciden N–H-Funktionen und im gleichartigen Substitutionsverhalten am Heterocyclus äußern. Es war daher nicht überraschend, daß bei Ribosidierungen am Lumazin-System nach der „Silyl-Methode“²⁾ überwiegend

¹⁾ XXVIII. Mittel.: I. W. Southon und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 111, 2571 (1978), vorstehend.

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

Lumazin-*N*-1-nucleoside neben nur kleinen Mengen an den *N*-3-Isomeren gebildet werden. Erst in jüngster Zeit³⁾ haben wir gefunden, daß sich das *N*-1/*N*-3-Isomerenverhältnis bei der Friedel-Crafts-katalysierten Glycosidierung durch Lösungsmittelleffekte stark beeinflussen läßt, wie dies in analoger Weise auch schon von anderer Seite⁴⁾ in der 5-Alkyluracil-Reihe gezeigt wurde. Da verwertbare Untersuchungen über die nicht natürlichen *N*-3-Uridine aufgrund ihrer schwierigen synthetischen Zugänglichkeit nur vereinzelt bekannt geworden sind^{5,6)}, erschien es uns erforderlich, eine selektive Synthese für Lumazin-*N*-3-nucleoside zu entwickeln.

Der Reiz dieser Aufgabe lag dabei in der richtigen Wahl des Ausgangsmaterials und der erforderlichen Schutzgruppen. Von der Struktur her war es klar, daß von *N*-8-substituierten Lumazinen auszugehen ist, da in ihnen die *N*-1-Position sterisch so stark abgeschirmt ist, daß an dieser Stelle keine Substitution erfolgt. Darüberhinaus weist dieser Verbindungstyp ein gekreuzt-konjugiertes π -Elektronen-System auf, das in Analogie zu den *N*-10-substituierten Isoalloxazinen^{7,8)} eine gewisse Photolabilität erwarten ließ. In photochemischen Modelluntersuchungen⁹⁾ konnten wir dann auch zeigen, daß speziell dem 8-(2-Hydroxyethyl)-Rest solch günstige Eigenschaften zukommen, wie sie für die synthetischen Zwecke erwünscht sind.

Ausgehend von 8-(2-Hydroxyethyl)-6,7-diphenyllumazin (**1**)¹⁰⁾ wurde zunächst mit Hexamethyldisilazan (HMDS) zum Bis(trimethylsilyl)-Derivat **3** silyliert und dann mit 1 Äquivalent 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (**5**) in Ethylacetat bei Gegenwart von BF₃-Etherat als Lewis-Säure-Katalysator bei Raumtemp. umgesetzt. Es werden zwei Produkte gebildet, die chromatographisch getrennt wurden und als das 8-[2-(2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)ethyl]-6,7-diphenyllumazin (**6**) und das entsprechende *N*-3-Diribosid **7** identifiziert werden konnten. Die Ausbeuten von 42 bzw. 17% zeigen, daß die alkoholische OH-Gruppe der *N*-8-Seitenkette in Form ihres Trimethylsilylethers unter den angewandten Ribosidierungsbedingungen erstaunlicherweise reaktiver ist als die modifizierte Amid-Funktion im Pyrimidinteil des Aglycons. Bei Anwendung von mindestens 2 Äquivalenten Zucker führt die analoge Umsetzung in Benzol zu 82% Diribosid **7**, was ebenfalls für eine stufenweise Substitution mit Bevorzugung der Hydroxyalkyl-Seitenkette spricht. Ribosidierungen an Hydroxyalkyl-Seitenketten sind bislang kaum untersucht worden und erst in jüngster Zeit sind wenige Beispiele in der 5-(Hydroxymethyl)uridin-Reihe¹¹⁾ bekannt geworden. Auch bei einer Schmelzkondensation zwischen **1** und **5** mit *p*-Nitrophenol¹²⁾ als Katalysator war **6** das Hauptprodukt (32%).

³⁾ G. Ritzmann, K. Ienaga und W. Pfeleiderer, Liebigs Ann. Chem. **1977**, 1217.

⁴⁾ U. Niedballa und H. Vorbrüggen, J. Org. Chem. **39**, 3660 (1974).

⁵⁾ M. W. Winkley und R. K. Robins, J. Chem. Soc. C **1969**, 791.

⁶⁾ J. O. Polazzi, D. L. Leland und M. P. Kotick, J. Org. Chem. **39**, 3115 (1974).

⁷⁾ W. M. Moore, J. T. Spence, F. A. Raymond und S. D. Colson, J. Am. Chem. Soc. **85**, 3367 (1963).

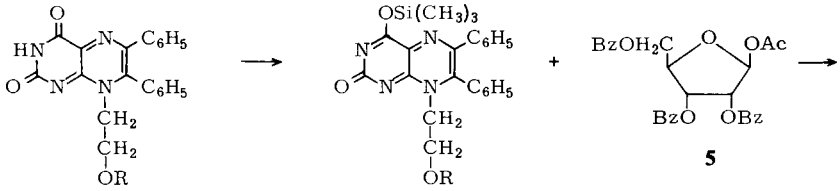
⁸⁾ M. Gladys und W. R. Knappe, Chem. Ber. **107**, 3658 (1974).

⁹⁾ V. J. Ram, W. R. Knappe und W. Pfeleiderer, Tetrahedron Lett. **1977**,

¹⁰⁾ W. Pfeleiderer, J. W. Bunting, D. D. Perrin und G. Nübel, Chem. Ber. **99**, 3503 (1966).

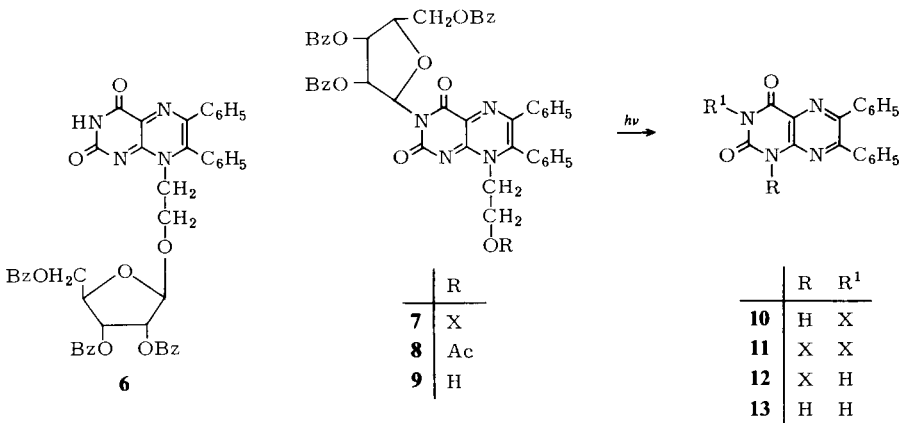
¹¹⁾ R. Brossmer und V. Eschenfelder, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 974.

¹²⁾ N. Nakazaki, M. Sekiya, T. Yoshino und Y. Ishido, Bull. Chem. Soc. Jpn. **46**, 3858 (1973).



	R
1	H
2	Ac

	R
3	Si(CH ₃) ₃
4	Ac



	R
7	X
8	Ac
9	H

	R	R ¹
10	H	X
11	X	X
12	X	H
13	H	H

X = 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl

Wir haben deshalb die reaktive alkoholische OH-Gruppe durch Acetylierung von **1** geschützt, dann das 8-(2-Acetoxyethyl)-6,7-diphenylumazin (**2**) mit HMDS zu **4** silyliert und dieses anschließend in Benzol mit **5** in Gegenwart von BF₃-Etherat ribosidiert. Erwartungsgemäß wird nun das 8-(2-Acetoxyethyl)-6,7-diphenyl-3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)umazin (**8**) gebildet (67%). Da die Acetoxyethyl-Gruppe photochemisch relativ stabil ist⁹⁾, wurde vor der Photodealkylierung die Acetyl-Gruppe sauer verseift, was mit HCl in Methanol durch 1 h Kochen quantitativ gelingt, ohne daß die glycosidische Bindung oder die Zuckerschutzgruppen in Mitleidenschaft gezogen werden.

Die Photolyse des 8-(2-Hydroxyethyl)-6,7-diphenyl-3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)umazins (**9**) verläuft in Methanol problemlos und liefert das 6,7-Diphenyl-3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)umazin (**10**)²⁾ in 83proz. Ausbeute. Ausgehend von **1** gelingt auch die gesamte Reaktionsfolge **1** \rightarrow **2** \rightarrow **4** \rightarrow **8** \rightarrow **9** \rightarrow **10** ohne Reinigung der Zwischenstufen mit 48% Ausbeute an dem Endprodukt **10**, was diesen Prozeß ganz allgemein als Darstellungsmethode für 3-substituierte Lumazin-Derivate interessant

Tab. 1. UV-Absorptionsspektren in Methanol von 6,7-Diphenyllumazinen

-6,7-diphenyllumazin	λ_{\max}		lg ϵ	
8-(2-Acetoxyethyl)- (2)	273	[368]	4.20	[3.64] 3.98
8-[2-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl)- β -D-ribofuranosyloxyethyl]- (6)	229 273	282 [290][380]	4.73 4.29	4.28 [4.21][3.68] 4.02
3-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl)- β -D-ribofuranosyl-8-[2-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl)- β -D-ribofuranosyloxyethyl]- (7)	229 273	282 [295][380]	4.96 4.35	4.34 [4.26][3.58] 3.82
8-(2-Acetoxyethyl)-3-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl)- β -D-ribofuranosyl)- (8)	229 273	282 [290]	4.71 4.29	4.28 [4.23] 4.04
8-(2-Hydroxyethyl)-3-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoyl)- β -D-ribofuranosyl)- (9)	229 273	282 [290][380]	4.69 4.20	4.18 [4.16][3.83] 3.80
3-(2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoyl)- β -D-ribofuranosyl)- (10)	229 273	364	4.83 4.30	4.21

Tab. 2. 100 MHz-NMR-Spektren von Lumazin-nucleosiden in CDCl_3 (TMS interner Standard, δ -Werte in ppm)

N-H (1)	1'-H (1)	$J_{1':2'}$ Hz	2'-H (1)	3'-H (1)	4'-H (1)	5'-H (2)	α -CH ₂ (2)	β -CH ₂ (2)	Aromaten-H	CH ₃ CO (3)
6	8.76 bs	5.08 s	5.55 s	5.61 m	4.4-4.9 m	4.38 m	4.1 m	7.0-8.2 m (25)	-	-
7	-	5.09 s	5.55 s	5.50 m	4.4-4.9 m	4.35 m	4.1 m	7.0-8.0 m (40)	-	-
			6.85 s	6.3 bs	4.4-4.9 m					
8	-	6.84 s	6.36 bs	6.36 bs	4.5-4.9 m		4.4 m	7.1-8.2 m (25)	1.92 s	
9	-	6.80 s	6.31 bs	6.31 bs	4.6-4.9 m		4.4 m	7.0-8.2 m (25)	-	-
10	10.17 s	6.89 s	6.2-6.5 m	6.2-6.5 m	4.1-4.5 m	-	-	7.1-8.4 m (25)	-	-
14	-	5.10 d	5.62 dd	5.83 dd	4.4-4.8 m	-	-	7.1-8.2 m (15)	-	-

() = Zahl der Protonen.

In die Photolyse-Experimente wurde auch das Diribosid **7** mit einbezogen, das bei Bestrahlung mit einer Hg-Hochdrucklampe in Methanol **10** als Hauptprodukt in einem Norrish Typ II-Eliminierungsprozeß entstehen läßt, doch wird daneben zu 4% auch das aus früheren Versuchen bekannte 6,7-Diphenyl-1,3-bis(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)lumazin (**11**)²⁾ gebildet, das wohl aus einer Transglycosidierungsreaktion mit nachfolgender Photolyse des *N*-8-Substituenten stammt. Mit dem Monoribosid **6** führt die Photodealkylierung in 66proz. Ausbeute zum 6,7-Diphenyllumazin (**13**).

Die verschiedenen Reaktionsprodukte wurden durch UV- und NMR-Spektren charakterisiert (Tab. 1 und 2), wobei sich die *N*-8-substituierten Lumazine durch die typische gelbe Fluoreszenz und langwellige Absorption im sichtbaren Bereich auszeichnen^{10, 13)}.

Bei den NMR-Spektren fällt auf, daß das andersartige π -Elektronensystem des Aglycons keinen entscheidenden Einfluß auf Lage und Aufspaltung der Zuckerprotonen ausübt, denn die Signale in **7**, **8** und **9** zeigen gute Übereinstimmung mit denen von **10**. Auch die *O*-Ribosid-Gruppierung der Seitenkette zeigt normales Verhalten, wenn man mit 1-*O*-Methyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (**14**)¹⁴⁾ vergleicht. Das Anomerenproton ist in diesen Acetalen sehr wesentlich zu hohem Feld verschoben und liegt charakteristisch höher als das 2-H und 3-H. Im Diribosid **7** sind beide Signalgruppen nebeneinander sichtbar, wobei die partielle Überlagerung einiger Signale aus der Integration abgelesen werden kann.

Parallel zur indirekten Darstellung des Lumazin-*N*-3-ribosids **10** haben wir seine Synthese auch auf direktem Wege versucht und zwar veranlaßt durch die beobachtete, lösungsmittelabhängige Regioselektivität bei der Glycosidierung des Lumazinsystems³⁾. In Analogie zu anderen Befunden³⁾ läßt sich 6,7-Diphenyllumazin (**13**) nach Silylierung zum 6,7-Diphenyl-2,4-bis(trimethylsiloxy)pteridin²⁾ mit **5** in Essigester und unter BF₃-Etherat-Katalyse bei Raumtemp. in 3 h mit 71% Ausbeute ausschließlich zum 6,7-Diphenyl-1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)lumazin (**12**) umsetzen. Führt man denselben Versuch in Benzol aus, so ist das *N*-3-Ribosid **10** Hauptprodukt, das neben je 9% an **12** und dem Diribosid **11** zu 64% (nach Säulenchromatographie an Kieselgel) isoliert werden konnte. Auf diesem Wege lassen sich nunmehr ohne große Schwierigkeiten auch größere Mengen **10** gewinnen, wodurch dem oben geschilderten zweiten Syntheseweg in Zukunft weniger Bedeutung zukommen dürfte.

Diese Arbeit wurde in dankenswerter Weise von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und vom *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt.

Experimenteller Teil

Allg. Vorbemerkungen siehe Lit.¹⁾

Photolysen: Photoreaktor mit Flüssigkeitszwangsumwälzung der Fa. Normag, Otto Fritz GmbH. Bestrahlung: Hg-Hochdruckbrenner TQ 150 Z 3 der Fa. Original Hanau Quarzlampen GmbH.

Die Substanzen wurden im Vakuumexsiccator über P₂O₅ bei Raumtemp. getrocknet. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

¹³⁾ W. Pfeleiderer, R. Mengel und P. Hemmerich, Chem. Ber. **104**, 2273 (1971).

¹⁴⁾ J. H. Vanbroekhoven, J. J. Dierckens und F. C. Alderweireldt, Bull. Soc. Chim. Belg. **83**, 155 (1974).

8-(2-Acetoxyethyl)-6,7-diphenyllumazin (2): 0.36 g 8-(2-Hydroxyethyl)-6,7-diphenyllumazin (**1**)¹⁰ werden unter Rühren in 100 ml Acetanhydrid 4 h auf 100°C erhitzt, wobei klare Lösung eintritt. Man engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 20 ml Ethanol und engt erneut ein. Der gelbe Feststoff ergibt aus Aceton 0.291 g (74%) gelbe Kristalle vom Schmp. 228°C.

C₂₂H₁₈N₄O₄ (402.4) Ber. C 65.43 H 4.41 N 13.71 Gef. C 65.66 H 4.51 N 13.92

6,7-Diphenyl-8-[2-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)ethyl]lumazin (6)

a) 0.36 g **1**¹⁰ werden in 20 ml Hexamethyldisilazan (HMDS) unter Zugabe einiger Kristalle Ammoniumsulfat durch 4 h Kochen unter Rückfluß zu **3** silyliert. Aus der klaren Lösung wird das überschüssige HMDS i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 100 ml Ethylacetat gelöst und dann 0.505 g 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose (**5**) zugegeben. Die Lösung wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß mit 4 ml BF₃-Etherat versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man behandelt dann die Reaktionslösung mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab, trocknet über Natriumsulfat und engt anschließend zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig Chloroform aufgenommen, auf eine Kieselgelsäule (50 × 3 cm) gegeben und mit Chloroform/Aceton (14/1) chromatographiert. Es werden zwei gelbe Hauptfraktionen gesammelt, von denen die schneller laufende das Diribosid **7** enthält. Die zweite, langsamer laufende Zone wird eingengt und ergibt aus Ethanol 0.338 g (42%) gelbe Kristalle vom Schmp. 126–128°C.

C₄₆H₃₆N₄O₁₀ (804.8) Ber. C 68.65 H 4.51 N 6.96 Gef. C 68.56 H 4.56 N 6.69

b) 0.36 g **1** und 3 g *p*-Nitrophenol werden unter Rühren bei 135–140°C Ölbadtemp. zusammengeschmolzen. Man setzt dann 0.505 g **5** zu und hält die Temperatur weitere 20 h bei 140°C. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in 150 ml Chloroform gelöst, mehrfach mit gesättigter wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung sowie Wasser gewaschen und dann die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen zur Trockne wird in wenig Chloroform aufgenommen und auf mehrere präparative Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen. Man entwickelt mit Chloroform/Methanol (9/1), eluiert die gelbe Hauptzone mit DMF, konzentriert i. Vak. auf ein kleines Volumen und versetzt bis zur Kristallabscheidung mit Wasser. Nach Stehenlassen wird der gelbe Niederschlag gesammelt und ergibt nach Trocknen im Vakuumexsiccator über P₂O₅ 0.261 g (32%) gelbes Kristallpulver vom Schmp. 125–128°C.

6,7-Diphenyl-3-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-8-[2-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)ethyl]lumazin (7)

a) Die erste Hauptfraktion vorstehender Säulentrennung (Vorschrift a) wird zur Trockne eingengt. Der Rückstand konnte aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht zur Kristallisation gebracht werden, lieferte jedoch aus Ethanol 0.09 g (17%) amorphen gelben Feststoff mit Schmp. 135–138°C.

C₇₂H₄₆N₄O₁₇ (1250.3) Ber. C 69.11 H 4.51 N 4.48 Gef. C 68.80 H 4.41 N 4.18

b) 0.36 g (1 mmol) **1** werden wie vorstehend zu **3** silyliert, dann in 100 ml Benzol gelöst und nach Zugabe von 1.21 g (2.4 mmol) **5** mit 2 g BF₃-Etherat versetzt. Man rührt 5 h bei Raumtemp., arbeitet durch Behandlung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf, extrahiert die wäbr. Phase mit Chloroform, vereinigt die organischen Phasen, trocknet über Na₂SO₄ und engt zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig Chloroform gelöst, auf eine Kieselgelsäule (20 × 1 cm) gegeben und mit Chloroform/Aceton (19/1) entwickelt. Die gelbe Hauptfraktion wird gesammelt, auf ein kleines Volumen eingengt und durch Zugabe von Ether 1.136 g (82%) gelber Feststoff vom Schmp. 135°C zur Abscheidung gebracht.

8-(2-Acetoxyethyl)-6,7-diphenyl-3-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (**8**): 0.4 g **2** werden durch 15 h Kochen in 30 ml Hexamethyldisilazan unter Feuchtigkeitsausschluß und in

Gegenwart von Ammoniumsulfat als Katalysator zu **4** silyliert. Man zieht das überschüssige HMDS i. Vak. ab und nimmt den Rückstand in 100 ml absol. Benzol auf. Nach Zugabe und Lösen von 0.6 g **5** wird 1.5 g BF₃-Etherat zugesetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird dann mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt, die Phasen werden getrennt und die wäßrige Schicht nochmals mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und dann zur Trockne eingeeengt. Man löst den Rückstand in wenig Chloroform, gibt auf eine Kieselgelsäule (10 × 3 cm) und eluiert zunächst mit Chloroform. Anschließend wird mit Chloroform/Aceton (14/1) chromatographiert, die gelbe Hauptfraktion gesammelt, zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit 20 ml Ether behandelt. Der gelbe Feststoff (0.765 g) wird in wenig heißem Benzol gelöst und dann bis zur beginnenden Trübung mit n-Hexan versetzt. Über Nacht scheiden sich 0.567 g (67%) gelbes Kristallpulver vom Schmp. 120–121 °C ab.

C₄₈H₃₈N₄O₁₁ (846.9) Ber. C 68.08 H 4.52 N 6.62 Gef. C 68.01 H 4.39 N 6.71

8-(2-Hydroxyethyl)-6,7-diphenyl-3-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (**9**): 0.422 g **8** in 40 ml Methanol werden mit 0.2 ml konz. Salzsäure versetzt und 1 h unter Rückfluß gekocht. Man verdünnt mit 40 ml Wasser, schüttelt dreimal mit je 100 ml Essigester aus und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Man engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit Ether, saugt ab und erhält nach Trocknen im Vakuumexsiccator 0.781 g (97%) gelben Feststoff vom Schmp. 126–128 °C.

C₄₆H₃₆N₄O₁₀ (804.8) Ber. C 68.65 H 4.51 N 6.96 Gef. C 68.77 H 4.42 N 6.77

6,7-Diphenyl-3-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (**10**).

a) 0.2 g **9** in 2 l Methanol werden im Photoreaktor mit Flüssigkeitsumwälzung mit einem Hg-Hochdruckbrenner Hanau TQ 150 Z3 30 min bestrahlt. Man engt zur Trockne ein, löst in wenig Chloroform und trägt auf eine präparative Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) auf. Es wird mit Chloroform/Aceton (9/1) entwickelt, die Hauptbande mit Chloroform/Aceton (6/1) eluiert, wobei beim Einengen 0.154 g (81%) gelblicher, amorpher Feststoff erhalten wird, der sich chromatographisch und spektroskopisch mit authentischem Material²⁾ identisch erwies.

b) Die Lösung von 0.312 g **7** in 2 l Methanol wird mit N₂ entlüftet und anschließend mit einem Hg-Hochdruckbrenner Hanau TQ 150 Z3 50 min bei Raumtemp. photolysiert. Man engt zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand wie vorstehend. Neben der Hauptzone von 0.082 g (43%) **10** werden aus der weiterlaufenden blau fluoreszierenden Bande 12 mg (4%) blaßgelbe Substanz isoliert, die sich mit 6,7-Diphenyl-1,3-bis(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (**11**) chromatographisch und spektroskopisch identisch erwies.

c) 0.18 g **1** werden in 50 ml Acetanhydrid 2 h bei 100 °C gerührt, bis klare Lösung eingetreten ist. Man engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit Ethanol und zieht erneut das Solvens ab. Der Rückstand (0.197 g) wird über Nacht in 15 ml Hexamethyldisilazan bei Gegenwart einiger Kristalle Ammoniumsulfat unter Rückfluß gekocht, dann das HMDS i. Vak. abgezogen und der Rückstand in 50 ml Benzol gelöst. Nach Zugabe von 0.3 g **5** wird 0.7 g BF₃-Etherat zugesetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man behandelt daraufhin die Reaktionslösung mit 50 ml gesättigter wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert die wäßrige Phase anschließend mit Chloroform, vereinigt die organischen Lösungen und trocknet über Natriumsulfat. Sodann wird zur Trockne eingeeengt, in wenig Chloroform gelöst und auf eine Kieselgelsäule (10 × 1 cm) gegeben. Man eluiert zunächst mit Chloroform und holt dann das gelbe Reaktionsprodukt mit Chloroform/Aceton (14/1) von der Säule, engt die Hauptfraktion zur Trockne ein, behandelt mit Ether und erhält **8** als gelbes Rohprodukt (0.32 g). Es wird in 30 ml Methanol gelöst, 0.15 ml konz. Salzsäure zugegeben und 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit 50 ml Wasser wird dreimal mit je 30 ml Essigester extrahiert, die organische Phase eingeeengt und der Rückstand (0.29 g) für die Photolyse in 1.2 l Methanol aufgenommen. Man bestrahlt 30 min mit einer Hg-Hochdrucklampe

Hanau TQ 150 Z3 im Photoreaktor, engt zur Trockne ein, löst in wenig Chloroform und trägt auf eine Kieselgelsäule auf. Es wird mit Chloroform/Aceton (9/1) entwickelt, die Hauptfraktion gesammelt, die nach Einengen 0.182 g (48%) gelbliches Festprodukt liefert, nach den physikalischen Daten identisch mit authentischem **10**.

d) 6.64 g 6,7-Diphenyllumazin (**13**) werden in bekannter Weise²⁾ mit Hexamethyldisilazan silyliert. Man löst das 6,7-Diphenyl-2,4-bis(trimethylsiloxy)pteridin in 300 ml absol. Benzol, gibt 35 g BF₃-Etherat zu und tropft hierzu unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß innerhalb 1 h 10 g **5** in 150 ml Benzol. Man rührt 4 h bei Raumtemp. und behandelt mit gesättigter, wäßr. Natriumhydrogencarbonatlösung, bis die CO₂-Entwicklung aufhört. Die Benzolphase wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in wenig Chloroform gelöst, auf eine Kieselgelsäule (50 × 6 cm) gegeben und mit einem Gradienten Chloroform/Essigester (50/1 → 4/1) entwickelt, wobei 3 Fraktionen erhalten werden. Aus der ersten blau fluoreszierenden Fraktion werden nach Einengen und Umkristallisation aus n-Propanol 2.18 g (9%) 6,7-Diphenyl-1,3-bis(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (**11**) erhalten. Es folgt die Hauptfraktion, die nach Abziehen des Solvens und Umkristallisation aus n-Propanol 9.73 g (64%) **10** als amorphes Feststoff mit Schmelzintervall 140–180°C liefert. Die am langsamsten laufende Komponente ist das isomere *N*-1-Ribosid **12**, von dem 1.39 g (9%) isoliert werden.

Die drei Reaktionsprodukte stimmten mit authentischem Material in allen Eigenschaften überein.

6,7-Diphenyl-1,3-bis(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (**11**)²⁾: 0.32 g **13** werden in bekannter Weise²⁾ silyliert, mit 1.12 g **5** in 100 ml absol. Benzol gelöst und mit 2 g BF₃-Etherat versetzt. Man rührt 4 h bei Raumtemp., behandelt das Reaktionsgemisch mit 100 ml gesättigter, wäßr. Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert die wäßr. Schicht mit Chloroform und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Einengen zur Trockne und Umkristallisieren aus n-Propanol erhält man 0.94 g (78%) farblose Kristalle vom Schmp. 172°C (Lit.²⁾ Schmp. 172–173°C).

6,7-Diphenyl-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (**12**)²⁾: 0.32 g **13** werden nach bekannter Vorschrift²⁾ silyliert, mit 0.51 g **5** in 50 ml Essigester gelöst und unter Rühren mit 1.5 g BF₃-Etherat versetzt. Es wird 3 h bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt und dann die Reaktionslösung mit 100 ml gesättigter, wäßr. Natriumhydrogencarbonatlösung gut geschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, zur Trockne eingengt und der Rückstand aus n-Propanol umkristallisiert: 0.54 g (71%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 148–155°C (Lit.²⁾ Schmp. 145–155°C). Bei diesem Material muß es sich um ein fest amorphes Produkt handeln, denn Umkristallisation aus Methanol/Chloroform (10/1) liefert farblose Nadeln vom Schmp. 200–201°C.

C₄₄H₃₂N₄O₉ (760.8) Ber. C 69.47 H 4.24 N 7.36 Gef. C 69.52 H 4.27 N 7.44

6,7-Diphenyllumazin (**13**): Aus einer Lösung von 0.08 g **6** in 400 ml Methanol wird mit N₂ der Sauerstoff entfernt und dann unter diesem Schutzgas 6 h mit einer Hg-Hochdrucklampe Hanau TQ 150 Z3 bestrahlt. Man engt ein, bringt den Rückstand in Chloroform gelöst auf eine präparative Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) und entwickelt mit Chloroform/Methanol (15/1). Die blau fluoreszierende Hauptbande wird mit DMF eluiert, i. Vak. auf ein kleines Volumen eingengt und mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Stehenlassen scheiden sich 21 mg (66%) farblose Kristalle ab, die sich mit authentischem **13** identisch erwiesen.

[374/77]