

Nucleoside, XXXIII¹⁾

Über die Synthese des 7-Oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydro- lumazins und seines 6-Methyl-Derivates

Götz Ritzmann, Kazuharu Ienaga, Leonidas Kiriasis und
Wolfgang Pfeleiderer*

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 23. Juli 1979

Die Synthese von 7-Oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydrolumazin (**26**) und seinem 6-Methyl-Derivat (**28**) kann durch Ribosidierung von 2,4-Bis(benzyloxy)-(**18**) bzw. 2,4-Bis(benzyloxy)-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**19**) unter $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -Katalyse realisiert werden. Es entstehen zunächst 7-O-Riboside (**20**, **21**), die bei längerem Kochen in Gegenwart von Hg-Salzen sowohl einer 7-O \rightarrow N-8-Umglycosidierung (**29**, **30**) als auch einer intermolekularen Transglycosidierung unter Bildung von N-1,7-O-Di- (**23**, **24**) und N-1,N-3,O-7-Triribosiden (**32**) unterliegen. Die Substanzgemische werden chromatographisch in die einzelnen Komponenten zerlegt und ihre Konstitutionen auf spektroskopischem und chemischem Wege ermittelt. Die Schutzgruppenabspaltung im 2,4-Bis(benzyloxy)-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (**29**) und seinem 6-Methyl-Derivat (**30**) erfolgte auf katalytischem Wege mit Pd/C und anschließender Ammoniak-Behandlung zu **25** und **27** bzw. **26** und **28**. Es wird ferner über Syntheseveruche von **26**, ausgehend vom 6-Amino-2,4-dimethoxy-5-nitropyrimidin (**3**), berichtet, die jedoch lediglich zu 8-D-Ribityl- (**12**) bzw. 8- β -D-Ribofuranosyl-2,4-dimethoxy-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**14**) führten.

Nucleosides, XXXIII¹⁾

Synthesis of 7-Oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydrolumazine and its 6-Methyl Derivative

The synthesis of 7-oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydrolumazine (**26**) and its 6-methyl derivative (**28**) has been achieved by a ribosylation reaction of 2,4-bis(benzyloxy)- (**18**) and 2,4-bis(benzyloxy)-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropteridine (**19**), respectively, under $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -catalysis. 7-O-Ribosides are formed in the first step of the reaction and undergo 7-O \rightarrow N-8-rearrangements (**29**, **30**) as well as intermolecular transglycosidations with formation of N-1,7-O-di- (**23**, **24**) and N-1,N-3,7-O-triribosides (**32**), respectively, on prolonged heating in the presence of Hg-salts. The reaction mixtures have been separated chromatographically and the structures of the various components proven by spectrophotometrical and chemical means. The blocking groups in 2,4-bis(benzyloxy)-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridine (**29**) and its 6-methyl derivative (**30**), respectively, have been cleaved by catalytic hydrogenation on Pd/C to **25** and **27** and by ammonia in methanol to **26** and **28**. Attempts for the synthesis of **26** starting from 6-amino-2,4-dimethoxy-5-nitropyrimidine (**3**) are also described, leading however only to the formation of 8-D-ribityl- (**12**) and 8- β -D-ribofuranosyl-2,4-dimethoxy-7-oxo-7,8-dihydropteridine (**14**), respectively.

In der vorstehenden Mitteilung¹⁾ haben wir berichtet, daß bei Direktribosidierungen des 7-Oxo-7,8-dihydrolumazin-Systems Reaktion lediglich an den Ring-N-Atomen des Pyrimidinteils des Moleküls eintritt und auf diesem Wege eine N-8-Substitution nicht zu erreichen ist. Wir bemühten uns daher, dieses Ziel auf zwei anderen Synthesewegen zu realisieren und führten zunächst basierend auf früheren Untersuchungen^{2,3)} den Ribosylrest schon auf der Pyrimidin-Stufe in den Heterocyclus ein. Hierfür eignete sich das 6-Amino-2,4-dimethoxy-5-nitropyrimidin (**3**), das durch Nitrierung von 6-Amino-2,4-dimethoxypyrimidin (**1**) gewonnen wurde, am besten. Es wurde mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose (**5**) einer Schmelzkondensation bei 160°C in Gegenwart von ZnCl₂ als Katalysator unterworfen, wobei nach chromatographischer Trennung des Reaktionsgemisches das 2,4-Dimethoxy-5-nitro-6-[(2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyl)amino]pyrimidin (**8**) erwartungsgemäß in Form des α,β -Anomeren-gemisches in einer Ausbeute um 20% resultierte.

Das α/β -Verhältnis läßt sich NMR-spektroskopisch aus den 1'-H-Signalen zu 2.5:1 bestimmen. Eine Auftrennung in die beiden reinen Anomeren, die durch präparative Schichtchromatographie zu bewerkstelligen ist, erschien jedoch nicht sinnvoll, da frühere Resultate⁴⁾ in dieser Reihe lehrten, daß die glycosidische Bindung speziell bei katalytischen Hydrierungen der Nitrogruppe ohnehin nicht stabil ist. Es mußte daher bei diesem Reaktionsschritt mit partieller Anomerisierung gerechnet werden.

Für die Weiterreaktion wurde **8** zunächst katalytisch mit Pd/C reduziert und ohne Isolierung der instabilen 5-Amino-Verbindung **9** mit Glyoxylsäure-ethylester-halbacetal zur Schiffschen Base **10** umgesetzt. Aus der Cyclisierung mit Natriumalkoholat konnte bei gleichzeitiger Entbenzoylierung am Ribosylteil das 2,4-Dimethoxy-7-oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (**14**) gewonnen werden.

Führt man die Hydrierung von **8** mit Raney-Nickel als Katalysator durch und behandelt dann successive mit Glyoxylsäureester und Natriumalkoholat, so scheidet sich aus der Reaktionslösung in 35% Ausbeute eine Substanz ab, die sich vom Ribosid **14** in ihren Eigenschaften sehr wesentlich unterscheidet. Die nahezu gleiche Elementaranalyse und vor allem das Fehlen des 1'-H-Signals im NMR-Spektrum ließen erkennen, daß hier wohl das 2,4-Dimethoxy-7-oxo-8-D-ribityl-7,8-dihydropteridin (**12**) entstanden war, wobei im Reduktionsschritt nicht nur die Nitrogruppe sondern auch der Ribosyl- zum Ribityl-Rest hydriert wurde, wie dies aus der *o*-Nitroanilinglycosid-Reihe⁵⁾ schon lange bekannt ist. Einen zusätzlichen Konstitutionsbeweis für **12** lieferte die Acetylierung, die zu einem Tetraacetyl-Derivat (**13**) führte, von dem neben der Elementaranalyse zusätzlich ein stimmendes Massenspektrum mit einem M⁺-Peak von 510 erhalten werden konnte.

Da die mehrstufige Synthese des N-8-Ribosids **14** nur unbefriedigende Ausbeuten lieferte, untersuchten wir als zweite Synthesemöglichkeit auch die direkte Glycosidierung von 2,4-Dimethoxy-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**16**), das aus **3** durch Reduktion zum 5,6-Diamino-2,4-dimethoxypyrimidin (**4**), Umsetzung zur Schiffschen Base **11** und basenkatalysiertem Ringschluß dargestellt wurde. Der Weg über das 6-Amino-2,4-dimethoxy-5-nitrosopyrimidin (**2**) erwies sich nicht als sinnvoll, da die Nitrosierung des 6-Amino-2,4-dimethoxypyrimidins (**1**) nur in geringer Ausbeute realisiert werden konnte. Die Reaktion von **16** mit Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyl-chlorid (**6**) in siedendem Toluol mit Quecksilbercyanid als Katalysator liefert nach kurzem Kochen ein nahezu einheitliches Produkt, dem wir aufgrund der C,H,N-Analyse, des NMR-Spektrums und vor allem der großen Hydrolyseempfindlichkeit, die beim Kochen in Ethanol zur Ausgangssub-

stanz führt, die Konstitution des 2,4-Dimethoxy-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)pteridins (**20**) zuschreiben. Diese Zuordnung wird zusätzlich dadurch noch gesichert, daß sich **20** durch längeres Behandeln mit HgBr_2 in siedendem Toluol mit Erfolg der bekannten *O*→*N*-Umglycosidierung⁶⁻⁸⁾ zum 2,4-Dimethoxy-7-oxo-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (**15**) unterwerfen läßt. Bei dieser Umlagerung entsteht ferner ein Nebenprodukt, das im NMR-Spektrum nur noch eine Methoxy-Gruppe aber zwei Ribosyl-Reste anzeigt und dem wir aufgrund einer möglichen Transglycosidierungsreaktion zwischen **15** und **20** nach dem *Hilbert-Johnson*-Prinzip⁹⁾ aus sterischen Gründen zunächst die 2-Methoxy-4,7-dioxo-3,8-bis(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-3,4,7,8-tetrahydropteridin-Konstitution zuschrieben. Der Spektrenvergleich mit 2-Methoxy-3,8-dimethyl-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahydropteridin (**35**) als strukturell gesicherter authentischer Modells substanz, die durch Diazomethan-Methylierung von 3,8-Dimethyl-7-oxo-7,8-dihydrolumazin (**36**)¹⁰⁾ dargestellt wurde, lehrte jedoch aufgrund der zu starken Verschiedenheit der Kurvenverläufe (Abb.), daß in diesem Molekül eine ganz andere Substituentenanordnung vorliegen muß.

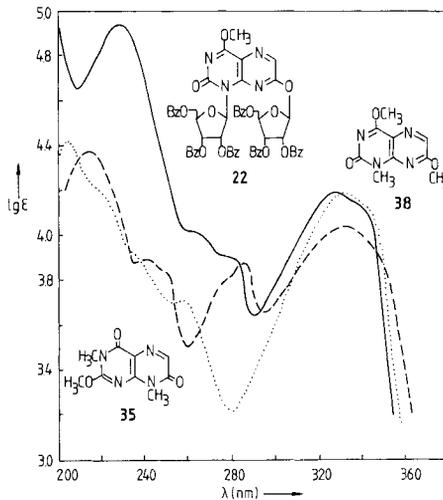
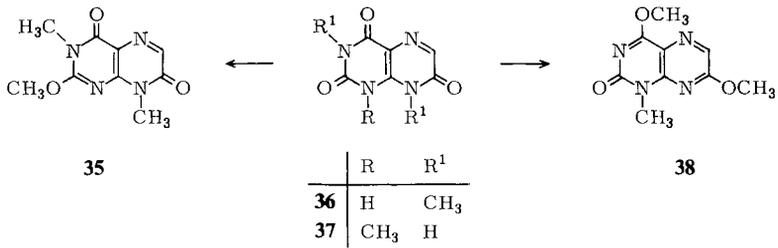


Abb.: UV-Absorptionsspektren von **22** ———, **35** - - - und **38** ····· in Methanol

Nimmt man eine Transglycosidierung an **20** an, so resultiert aus der größeren Nucleophilie des N-1 das 4-Methoxy-2-oxo-1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)-1,2-dihydropteridin (**22**), das gute spektroskopische Übereinstimmung mit 4,7-Dimethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropteridin (**38**) zeigt (Abb.). **38** wurde ebenfalls durch Diazomethan-Methylierung aus **37** synthetisiert.

15 wurde mit Natriummethylat nach *Zemplén*¹¹⁾ zu **14** entbenzoyliert und dann dieses Nucleosid verschiedenen Hydrolyse-Bedingungen mit dem Ziel einer Verseifung der Methoxy-Gruppen unterworfen. Es zeigte sich jedoch, daß sich auf diesem Wege das gesuchte 7-Oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydrolumazin (**26**) nicht erhalten läßt, da im sauren Medium vor der Hydrolyse der Methoxy-Funktion die glycosidische Bindung gespalten wird und im alkalischen Bereich der nucleophile Angriff der OH⁻-Ionen bevorzugt an der 7-Carbonyl-Gruppe unter Ringöffnung des Heterocyclus erfolgt.

Als Schutzgruppe, die sich unter milden neutralen Bedingungen wieder entfernen läßt, bot sich dann die *O*-Benzyl-Gruppe an, die durch katalytische Hydrierung an Pd/C abgespalten werden kann. Das Ausgangsprodukt 2,4-Bis(benzyl-oxy)-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**18**) konnten wir aus der Dimethoxy-Verbindung **16** durch die selten angewandte basenkatalysierte Umesterung¹²⁾ mittels Benzylat in Benzylalkohol ohne Schwierigkeiten in hoher Ausbeute gewinnen. Bei der Umsetzung von **18** mit 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-D-ribofuranosyl-chlorid (**6**) in Toluol bei Gegenwart von Hg(CN)₂ wurde ein analoger Reaktionsverlauf zu **14** festgestellt, indem sich zunächst das 2,4-Bis(benzyl-oxy)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)pteridin (**21**) bildet, das dann bei HgBr₂-Behandlung in siedendem Toluol wiederum einer langsamen Umglycosidierung unterliegt. Das 2,4-Bis(benzyl-oxy)-7-oxo-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (**29**) entsteht dabei nur als Nebenprodukt, während das 4-Benzyl-oxy-2-oxo-1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)-1,2-dihydropteridin (**23**) die Hauptmenge bildet. Dasselbe Ergebnis liefert im Prinzip die analoge Umsetzung von **18** mit 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-D-ribofuranosyl-bromid (**7**) und Hg(CN)₂, da das bei der Reaktion entstehende HgBr₂ wiederum als Transglycosidierungskatalysator wirkt. **29** wird dann aber in etwas besserer Ausbeute bei der Ribosidierung von **18** mit **6** in Gegenwart von Hg(CN)₂ durch 60 h Kochen in siedendem Toluol ohne intermediäre Isolierung des 7-*O*-Ribosids **21** erhalten. Offensichtlich katalysiert hierbei das gebildete HgCl₂ aufgrund seiner geringeren Aktivität bevorzugt nur die gewünschte 7-*O*→*N*-8-Umglycosidierung. Die Abspaltung der Benzyl-Gruppen gelang durch Hydrierung an 10% Pd/C-Katalysator bei Normaldruck und Raumtemperatur, wobei das 7-Oxo-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7,8-dihydrolumazin (**25**) direkt aus dem als Lösungsmittel verwendeten Essigester auskristallisierte. Für den letzten Schritt der Synthese, die Entfernung der Zuckerschutzgruppen, bewährte sich methanolisches Ammoniak am besten, da hierbei das Ammoniumsalz von **26** in kristalliner, chromatographisch reiner Form anfiel. Sämtliche Versuche, hieraus das freie Nucleosid analytisch rein darzustellen, blieben bislang aufgrund der guten Wasserlöslichkeit, des stark aciden Charakters des Produktes (pK 3.28) und der damit verbundenen Labilität der glycosidischen Bindung erfolglos.

In einer zweiten Serie von Umsetzungen synthetisierten wir ausgehend von 2,4-Dimethoxy-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**17**) über das entsprechende 2,4-Bis(benzyl-oxy)-Derivat **19** und dessen Ribosidierung zu **30** mit nachfolgender Schutzgruppen-

Tab.: Physikalische Daten von Pteridinen und Pteridin-nucleosiden

pK-Werte in H ₂ O	UV-Absorptionsspektren										pH- Wert	Mole- külarität
	λ_{max} (nm)											
16	6.65 ± 0.04	[237]	246	[317]	326	[3.96]	4.04	4.01	[4.14]	4.15	4.0	0
17	7.38 ± 0.1	246	[318]	340	[3.69]	4.02	4.19	[4.15]	4.16	4.08	9.0	0
		233	[242]	321	[3.78]	3.84	3.73	[4.15]	4.16	5.0	0	0
18	6.11 ± 0.1	245	[260]	338	[3.68]	3.95	[3.68]	4.22	4.09	10.0	0	0
		238	[270]	326	[3.93]	3.94	[3.69]	[4.17]	4.18	2.0	0	0
19	7.20 ± 0.1	248	[265]	342	[3.70]	4.06	[3.70]	4.15	4.08	8.0	0	0
		236	[244]	321	[3.85]	3.85	[3.81]	[3.75]	[4.19]	4.20	5.0	0
12	207	246	[266]	339	[3.69]	4.05	[3.69]	4.20	4.25	4.13	10.0	0
		249		327	4.51	4.08		4.12	4.12	MeOH		0
13	240		[270]	326	3.98	4.00	[3.55]	4.06	4.05	MeOH	0	0
20	229	280		[340]	4.67			3.72	4.04	MeOH	0	0
		272	[247]	316	4.69	[4.23]		3.87	4.09	MeOH	0	0
14	244	249	[270]	317	3.89	3.96	[3.57]	4.05	[3.81]	MeOH	0	0
		241	[248]	286	3.89	[3.84]		3.79	4.05	MeOH	0	0
38	[235]	258		331	[3.92]	3.71		3.87	4.04	MeOH	0	0
		228	[265]	327	4.93	[4.01]		3.91	4.19	MeOH	0	0
22	229	280	[280]	330	4.97			[3.94]	4.26	MeOH	0	0
		229		333	4.87			[380]	4.13	MeOH	0	0
24	229	281	[281]	323	5.08	[4.17]		3.97	4.13	MeOH	0	0
		230	[262]	316	4.68	[4.29]		3.91	4.10	MeOH	0	0
29	228	272	[248]	316	4.77	3.95		3.95	4.12	MeOH	0	0
		229		313	4.60			4.07	4.07	MeOH	0	0
30	227	281		356	4.64			4.02	4.06	MeOH	0	0
		229		356	4.64			4.20	4.17	1.5	0	0
27	3.80 ± 0.03	283		330	3.73	3.96		4.00	4.07	7.8	0	0
		11.70 ± 0.1		348	3.96			4.00	4.07	14.0	0	0
26	3.28 ± 0.1	248		362	4.50			4.08	4.10	7.0	0	0
		260		334	3.71			4.01	4.13	2N KOH	0	0
b)	12.73 ± 0.1	210	[265]	355	4.05			[3.67]	4.10	7.0	0	0
		261	[280]	370	4.05			4.07	4.10	2.0	0	0
28	4.26 ± 0.02	282		327	[3.69]	4.07		4.06	4.16	6.5	0	0
		13.00 ± 0.06		344	4.07			3.74	4.19	2N KOH	0	0
28	3.42 ± 0.08	209	[250]	360	4.38			3.99	3.98	1.0	0	0
		13.11 ± 0.1		328	3.96			3.93	3.98	6.0	0	0
33	230	259	[281]	342	4.90			[3.72]	3.94	2N KOH	0	0
		262	[262]	354	4.12			3.82	4.09	MeOH	0	0

0 = Neutralmolekül; -- = Monocation; -- = Diantion; [] Schulter.

abspaltung das homologe 6-Methyl-7-oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydrolumazin (**28**), da von *Eugster* und Mitarbb.¹³⁾ vermutet wurde, daß es sich bei einem der Hydrolyseprodukte der *Russula*-Inhaltsstoffe möglicherweise um dieses Pteridin-Derivat handelt. Leider erwiesen sich beim Vergleich die beiden Substanzen als nicht identisch, so daß der Nachweis über das Vorkommen von Pteridin-nucleosiden in der Natur nach wie vor eine offene Frage bleibt.

Bei der Ribosidierung von **19** mit **6** und $\text{Hg}(\text{CN})_2$ in Toluol wird bei der säulenchromatographischen Separierung des Reaktionsgemisches neben **30** eine weitere Fraktion abgetrennt, die sich als Gemisch zweier auch im Dünnschichtchromatogramm ähnlich wandernder Substanzen erwies. Durch präparative Schichtchromatographie gelang die Abtrennung eines Teils einer dieser Komponenten in reiner Form und erwies sich aufgrund des UV-Spektrums und der Elementaranalyse als das 4-Benzoyloxy-6-methyl-2-oxo-1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)-1,2-dihydropteridin (**24**). Die zweite Komponente (**32**) konnte nur dadurch rein erhalten werden, daß das restliche Substanzgemisch einer katalytischen Entbenzylierung mit Pd-Tierkohle/ H_2 unterworfen und dann chromatographisch getrennt wurde. Aus **24** entstand bei dieser Reaktion das 6-Methyl-1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)lumazin (**33**), das mit Ether als langsamer wandernde Komponente von der Kieselgelsäule eluiert wurde. Die zweite Substanz erwies sich als ein Triribosid, dem die Konstitution des 6-Methyl-1,3-bis(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)lumazins (**32**) zukommen dürfte, da Behandlung mit Methylat unter Entbenzylierung und *O*-Glycosid-Spaltung zum 7-Hydroxy-6-methyl-1,3-bis(β -D-ribofuranosyl)lumazin (**34**)¹⁾ führte. Entsprechend lieferte die Methylatbehandlung von **33** das 7-Hydroxy-6-methyl-1- β -D-ribofuranosyllumazin (**31**)¹⁾.

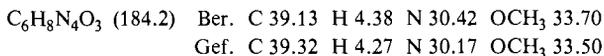
Die Charakterisierung der verschiedenen Reaktionsprodukte erfolgte UV-spektrophotometrisch und durch Vergleich mit den entsprechenden *N*- und *O*-Methyl-Derivaten als authentischen Bezugssubstanzen (Tab.). Bei Anwesenheit acider H-Atome wurden die pK_a -Werte bestimmt, wobei auffällt, daß in **26** und **28** der Ribosyl-Rest eine beträchtliche Aciditätssteigerung gegenüber den entsprechenden 8-Methyl-Derivaten bewirkt.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Hilfe und Frau *M. Bischler* für die Bestimmung der physikalischen Daten.

Experimenteller Teil

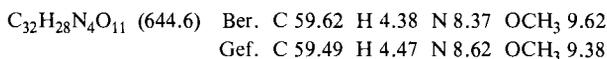
UV-Absorptionsspektren: Cary-Recording-Spektrometer, Modell 118, der Fa. Applied Phys. Corp. – NMR-Spektren: Jeol JNM-MH-100. – Chromatographische Untersuchungen: Dünnschichtfolien Kieselgel F 1500 LS 254 und Cellulose F 1440 LS 254 der Fa. Schleicher & Schüll. Präparative Schichtchromatographie auf Kieselgel PF₂₅₄ (2 mm Schichtdicke) und Säulenchromatographie mit Kieselgel (0.05 – 0.2 mm Korngröße), beide von der Fa. Merck. – Die kristallinen, höher schmelzenden Substanzen wurden bei 100 °C im Trockenschrank, die fest-amorphen Materialien bei Raumtemp. im Vakuumofen Büchi-TO 50 über P₂O₅ getrocknet. – Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

6-Amino-2,4-dimethoxy-5-nitrosopyrimidin (2): 1.55 g (10 mmol) 6-Amino-2,4-dimethoxypyrimidin (**1**)¹⁴ werden in 20 ml Wasser und 2.5 ml Eisessig bei 70 °C gelöst und dann im Laufe von 10 min eine Lösung von 0.77 g Natriumnitrit in 2 ml Wasser zugetropft. Man hält die blaugefärbte Lösung noch 30 min bei 70 °C, kühlt auf Raumtemp. ab und engt auf ca. 5 ml ein. Nach Stehenlassen im Eisschrank wird der abgeschiedene hellblaue Niederschlag (0.52 g), der noch etwas Ausgangsmaterial enthält, gesammelt. Umkristallisation aus 20 ml Ethanol ergibt 0.22 g (14%) blaue Nadeln vom Schmp. 178–181 °C (Zers.).



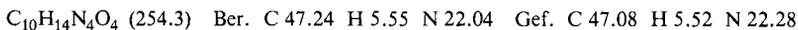
6-Amino-2,4-dimethoxy-5-nitropyrimidin (3): 34.1 g (0.22 mol) **1**¹⁴ werden portionsweise unter Eiskühlung in 40 ml konz. Schwefelsäure gelöst, wobei die Temp. 20 °C nicht überschreiten soll. Man kühlt dann auf 0 °C ab und tropft langsam 100proz. Salpetersäure unter Rühren so zu, daß die Reaktionstemp. unter 10 °C bleibt. Nach beendeter Zugabe wird 15 min gerührt und dann die nahezu farblose Lösung in dünnem Strahl auf 2–3 kg Eis gegossen. Man rührt und neutralisiert mit konz. Ammoniak bis pH 8–9 und saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen erhält man 28.5 g (65%) Rohprodukt vom Schmp. 176–178 °C. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus 2 l 50proz. wäßrigem Methanol und liefert 22.8 g (52%) farblose Kristalle vom Schmp. 180–182 °C (Lit.¹⁵) Schmp. 180 °C.

2,4-Dimethoxy-5-nitro-6-[(2,3,5-tri-O-benzoyl- α - und β -D-ribofuranosyl)amino]pyrimidin (8): 2.0 g (0.01 mol) **3** und 5.4 g (0.01 mol) 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose (**5**) werden gut gemischt bei 160 °C in einem Rundkolben unter Feuchtigkeitsausschluß zusammengesmolzen. Zu der klaren Schmelze gibt man 1.45 g (0.01 mol) trockenes ZnCl₂ und erhitzt unter Rühren 30 min auf 160 °C im Ölbad. Nach Abkühlen wird die dunkle Schmelze mit 30 ml Essigester behandelt, durch Kieselgur gesaugt und dann auf eine Säule mit 700 g Kieselgel gegeben. Man entwickelt mit Benzol/Essigester (19:1) und fängt Fraktionen von 20 ml auf, die dünn-schichtchromatographisch überprüft werden. Nach einer Zuckerfraktion wird in der Hauptfraktion zunächst das β -Anomere als etwas schneller wandernde Komponente isoliert, die nach Einengen 0.35 g (6%) amorphes farbloses Schaum liefert, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. In der nachfolgenden Fraktion wird das α -Anomere erhalten, das nach Einengen des Eluats aus Methanol 0.8 g (13%) schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 79–80 °C liefert.



5-(Ethoxycarbonylmethylenamino)-2,4-dimethoxy-6-[(2,3,5-tri-O-benzoyl- α , β -D-ribofuranosyl)amino]pyrimidin (10): 1.61 g (2.5 mmol) **8**-Anomerengemisch werden in 100 ml Methanol mit 1.0 g 10proz. Pd/Katalysator bei Normaldruck und Raumtemp. in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme werden 0.6 g (4.1 mmol) Glyoxylsäure-ethylesterhalbacetat zugesetzt und dann vom Katalysator abfiltriert. Man läßt die gelbe Lösung über Nacht stehen, engt zur Trockne ein und entfernt überschüssigen Glyoxylsäureester i. Hochvak. Der gelbe Rückstand erwies sich chromatographisch als einheitlich und wird in dieser Form sofort weiter verarbeitet.

6-Amino-5-(ethoxycarbonylmethylenamino)-2,4-dimethoxypyrimidin (11): 7.0 g (0.035 mol) **3** werden in 250 ml Methanol mit 0.2 g PtO₂ bei Raumtemp. in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (2.3 l) wird vom Katalysator abfiltriert, 5.2 g (0.035 mol) Glyoxylsäure-ethylesterhalbacetat zugesetzt und 4 h gerührt. Es scheidet sich ein gelber Niederschlag (6.6 g; 76%) ab, von dem 1.0 g für die Analyse aus 100 ml Ethanol umkristallisiert wird. Man erhält 0.71 g gelbe Kristalle vom Schmp. 188 °C.



2,4-Dimethoxy-7-oxo-8-D-ribityl-7,8-dihydropteridin (**12**): 0.65 g (1 mmol) **8** werden in 30 ml Methanol mit 3.5 g Raney-Nickel über Nacht in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, versetzt das Filtrat mit 0.3 g (2 mmol) Glyoxylsäure-ethylester-halbacetal und engt nach 2 h Stehenlassen i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 60 ml Methanol aufgenommen, 1 ml 1 N CH₃ONa zugegeben und 2 d bei Raumtemp. gerührt. Man bewahrt dann 1 d im Eisschrank zur Vervollständigung der Kristallabscheidung auf, saugt den Niederschlag ab und erhält aus Methanol 0.18 g (35%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 212°C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8.04 (s, 6-H), 4.09 (s, OCH₃), 4.05 (s, OCH₃).

C₁₃H₁₈N₄O₇ (342.3) Ber. C 45.61 H 5.30 N 16.37 OCH₃ 18.15

Gef. C 45.66 H 5.18 N 16.33 OCH₃ 17.99

2,4-Dimethoxy-7-oxo-8-(2,3,4,5-tetra-O-acetyl-D-ribityl)-7,8-dihydropteridin (**13**): 50 mg (0.146 mmol) **12** werden in 2 ml absol. Pyridin mit 1 ml Acetanhydrid bei Raumtemp. gerührt. Nach 1 h wird auf 10 ml Eis gegossen, und bald danach scheiden sich nahezu farblose Kristalle ab. Nach Kühlen wird scharf abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über P₂O₅ i. Vak. getrocknet. Ausb. 60 mg (81%) vom Schmp. 168–170°C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8.10 (s, 6-H), 4.21 (s, OCH₃), 4.14 (s, OCH₃), 2.21, 2.16, 2.09, 1.93 (s, CH₃CO).

C₂₁H₂₆N₄O₁₁ (510.5) Ber. C 49.41 H 5.13 N 10.90 Gef. C 49.34 H 5.20 N 11.16

2,4-Dimethoxy-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (**14**): a) Das Rohprodukt **10** wird in 100 ml Methanol gelöst, mit 0.1 g Natrium in 10 ml Methanol versetzt und 15 min unter Rückfluß gekocht. Man neutralisiert mit Essigsäure, engt auf ca. 10 ml ein, kühlt im Eisschrank und erhält nach Absaugen und Trocknen des Niederschlags 0.12 g (14%) farblose Kristalle vom Schmp. 200°C.

b) 0.326 g (0.5 mmol) **15** werden in 25 ml absol. Methanol gelöst und nach Zugabe von 50 mg Natriummethylat über Nacht bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Es scheidet sich hierbei ein Niederschlag ab, der gesammelt und aus Methanol umkristallisiert wird. Ausb. 0.085 g (50%) farblose Kristalle vom Schmp. 200°C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO/D₂O): δ = 7.97 (s, 6-H), 6.68 (d, J = 4.0 Hz, 1'-H), 4.10 (s, OCH₃), 4.04 (s, OCH₃).

C₁₃H₁₆N₄O₇ (340.3) Ber. C 45.88 H 4.74 N 16.47 Gef. C 46.10 H 5.02 N 16.32

2,4-Dimethoxy-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (**15**): 2.08 g (0.01 mol) **16** und 3.5 g (0.013 mol) Hg(CN)₂ werden in 200 ml Toluol zum Sieden erhitzt und durch Abdestillation von ca. 25 ml Lösungsmittel absolutiert. Man gibt dann 5.3 g (0.011 mol) 2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyl-chlorid (**6**)¹⁶ zu, destilliert nochmals 30 ml Toluol ab und kocht zunächst 2 h unter Rückfluß. Anschließend werden 4.0 g HgBr₂ zugegeben und weitere 20 h rückfließend erhitzt. Das zuerst gebildete 7-O-Ribosid **20** wandelt sich hierbei in das im DC etwas langsamer wandernde **15** sowie das noch kürzer laufende Diribosid **22** um. Man läßt abkühlen, saugt von eventuell vorhandenem Feststoff ab, schüttelt die organische Phase dreimal mit je 100 ml 15proz. KI-Lösung und einmal mit Wasser aus, trocknet über Na₂SO₄ und engt nach Filtrieren i. Vak. zum festen amorphen Schaum ein. Es wird in wenig Chloroform gelöst, auf eine Säule mit 800 g Kieselgel gegeben und dann mit 5 l Chloroform/Essigester (Gradient 19: 1 → 1: 1) getrennt und eluiert. Die erste Hauptfraktion wird durch DC-Kontrolle getrennt aufgefangen und liefert nach Einengen i. Vak. einen amorphen, farblosen Schaum (3.05 g; 47%), der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Für die Analyse wird eine kleine Probe auf eine präparative Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und mit Chloroform/Essigester (49: 1) entwickelt. Die Hauptbande wird mit Essigester eluiert und nach Abfiltrieren des Kieselgels erneut i. Vak. zum amorphen Feststoff eingeeengt und über P₂O₅ getrocknet. Schmp. 97–98°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.11 (s, 1'-H), 4.20 (s, OCH₃), 3.99 (s, OCH₃).

C₃₄H₂₈N₄O₁₀ (652.6) Ber. C 62.57 H 4.32 N 8.59 Gef. C 62.46 H 4.24 N 8.46

2,4-Dimethoxy-7-oxo-7,8-dihydropteridin (16): 12.7 g (0.05 mol) **11** werden zu 1.5 g Natrium in 250 ml Methanol gegeben und 30 min unter Rückfluß gekocht. Die noch heiße Lösung wird mit 6 ml Eisessig angesäuert, wobei sich ein farbloser Niederschlag abscheidet. Man läßt abkühlen und saugt das chromatographisch reine Produkt (9.4 g; 90%) ab. Für die Analyse wird eine kleine Menge aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, die sich ab 205 °C verfärben und bei 240 °C unter Zersetzung schmelzen.

$C_8H_8N_4O_3$ (208.2) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 Gef. C 46.08 H 3.91 N 26.69

2,4-Dimethoxy-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropteridin (17): 10.0 g (0.05 mol) **3** werden in 250 ml Methanol mit 0.3 g PtO_2 in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme der theoret. Wasserstoffmenge (12 – 18 h) wird vom Katalysator abfiltriert, 7.0 g (0.06 mol) Brenztraubensäure-ethylester zugesetzt und einige h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird eine Lösung von 2.3 g Natrium in 250 ml Methanol zugegeben und anschließend 3 h unter Rückfluß gekocht. Es wird mit 15 ml Eisessig angesäuert, auf 100 ml eingengt und der abgeschiedene Niederschlag gesammelt. Umkristallisation aus Methanol ergibt 7.7 g (69%) farblose Kristalle vom Schmp. 253 – 254 °C. – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): $\delta = 4.01$ (s, OCH_3), 3.92 (s, OCH_3), 2.30 (s, 6- CH_3).

$C_9H_{10}N_4O_3$ (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 Gef. C 48.72 H 4.46 N 25.21

2,4-Bis(benzyloxy)-7-oxo-7,8-dihydropteridin (18): In 100 ml frisch destilliertem Benzylalkohol wird 1.0 g Natrium gelöst und nach Zugabe von 3.0 g (14.5 mmol) **16** 1 h auf 150 °C erhitzt. Man zieht die Hauptmenge an Benzylalkohol i. Vak. ab, verdünnt mit 200 ml Ethanol und säuert dann warm mit 5 ml Eisessig an. Nach Abkühlen wird der abgeschiedene, chromatographisch reine Niederschlag (5.0 g; 96%) gesammelt, mit Ethanol gewaschen und bei 100 °C getrocknet. Für die Analyse werden 0.5 g aus 100 ml Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.36 g farblose Kristalle vom Schmp. 200 – 205 °C.

$C_{20}H_{16}N_4O_3$ (360.3) Ber. C 66.66 H 4.48 N 15.35 Gef. C 66.74 H 4.46 N 15.46

2,4-Bis(benzyloxy)-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropteridin (19): 0.46 g (0.02 mol) Natrium werden in 120 ml frisch destilliertem Benzylalkohol gelöst, dann 4.44 g (0.02 mol) **17** zugegeben und 1 h auf 170 °C im Ölbad erhitzt. Man destilliert anschließend ca. 100 ml Benzylalkohol i. Vak. ab, versetzt mit 200 ml warmem Ethanol und säuert mit 3 ml Eisessig an. Nach mehrstündigem Stehenlassen wird der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und bei 100 °C getrocknet. Ausb. 5.91 g (79%) farblose Kristalle vom Schmp. 217 – 222 °C.

$C_{21}H_{18}N_4O_3$ (374.4) Ber. C 67.37 H 4.85 N 14.97 Gef. C 67.15 H 4.86 N 14.74

2,4-Dimethoxy-7-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyloxy)pteridin (20): 2.08 g (10 mmol) **16** und 3.5 g (13 mmol) $Hg(CN)_2$ werden in 200 ml Toluol durch Abdestillieren von 25 ml Lösungsmittel azeotrop getrocknet. Zur erkalteten Suspension gibt man 5.3 g (11 mmol) 2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyl-chlorid (**6**)¹⁶ (hergestellt aus 5.5 g 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose) in 20 ml Toluol zu, destilliert dann nochmals 30 ml Toluol ab und kocht anschließend noch 30 min unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, saugt vom Ungelösten durch Kieselgur ab und schüttelt dann die organische Phase dreimal mit je 100 ml 15proz. KI-Lösung aus. Nach Waschen mit Wasser wird die Toluolschicht über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtrieren i. Vak. zu einem festen amorphen Schaum (6.35 g), der chromatographisch nahezu rein ist, eingengt. Ein analytisch reines Produkt erhält man durch präparative Schichtchromatographie auf Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) im System Chloroform/Essigester (19:1). Die Hauptzone wird mit Essigester eluiert, und nach Einengen erhält man einen amorphen Feststoff vom Schmp. ab 80 °C (Sintern). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.23$ (s, 1'-H), 4.21 (s, OCH_3), 4.14 (s, OCH_3).

$C_{34}H_{28}N_4O_{10}$ (652.6) Ber. C 62.57 H 4.32 N 8.59 Gef. C 62.12 H 4.29 N 7.97

2,4-Bis(benzyloxy)-7-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)pteridin (21): 0.72 g (2 mmol) **18** und 0.6 g (2.2 mmol) Hg(CN)₂ werden in 200 ml Toluol analog vorstehend behandelt, 0.96 g (2 mmol) **6**¹⁶) in 30 ml Toluol zugegeben und nach 15 min Kochen unter Rückfluß wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Man erhält 0.65 g (40%) farblosen Schaum, von dem ein Teil für die Analyse durch Schichtchromatographie entsprechend **15** weiter gereinigt wird. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.23 (s, 1'-H), 5.75 (s, OCH₂), 5.63 (s, OCH₂).

C₄₆H₃₆N₄O₁₀ (804.8) Ber. C 68.65 H 4.51 N 6.96 Gef. C 68.50 H 4.38 N 7.12

4-Methoxy-2-oxo-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)-1,2-dihydropteridin (22): Die zweite, intensiv blau fluoreszierende Fraktion der bei **15** beschriebenen Säulenchromatographie wird getrennt aufgefangen und dann zur Trockne eingengt, wobei 1.34 g (26%) amorpher Feststoff, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, anfällt. Obwohl das Produkt chromatographisch rein ist, wird ein Teil durch präparative Schichtchromatographie auf einer Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) im System Chloroform/Essigester (49:1) für die Analyse weiter gereinigt. Man eluiert die blau fluoreszierende Zone mit Essigester, engt zur Trockne ein und erhält nach Trocknen über P₂O₅ i. Vak. einen amorphen Feststoff vom Schmp. 110–113°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.10 (s, 1'-H), 6.82 (s, 1'-H), 4.27 (s, OCH₃).

C₅₉H₄₆N₄O₁₇ (1083.0) Ber. C 65.43 H 4.26 N 5.17 Gef. C 65.19 H 4.20 N 4.99

4-Benzyloxy-2-oxo-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)-1,2-dihydropteridin (23): a) Bei der Säulenchromatographie des unter **29** b) beschriebenen Ansatzes erhält man, nach Abtrennung von **29** als Hauptfraktion, das an der intensiven Fluoreszenz erkennbare **23** nach Einengen in Form eines festen amorphen Schaumes (1.2 g). Für die Analyse werden 0.2 g über eine präparative Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) in Chloroform/Essigester (49:1) weiter gereinigt. Man erhält nach Eluieren der Hauptzone mit Essigester und Einengen 0.16 g farblosen amorphen Feststoff vom Schmp. 85–86°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.04 (s, 1'-H), 6.78 (s, 1'-H), 5.69 (s, OCH₂).

C₆₅H₅₀N₄O₁₇ (1159.1) Ber. C 67.35 H 4.35 N 4.83 Gef. C 67.46 H 4.28 N 4.97

b) Aus der Umsetzung **29** c) erhält man bei der Säulenchromatographie 0.3 g (51%) farblosen amorphen Feststoff, der chromatographisch und spektrophotometrisch mit Produkt a) identisch ist.

4-Benzyloxy-6-methyl-2-oxo-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)-1,2-dihydropteridin (24): Bei der säulenchromatographischen Auftrennung des Reaktionsansatzes **30** wird als zweite Fraktion ein intensiv blau fluoreszierendes Material (0.98 g) erhalten, das sich bei dünnschichtchromatographischer Prüfung als Gemisch zweier sehr ähnlich wandernder Substanzen (**24** und **32**) erwies. 0.2 g davon werden auf einer Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) durch Mehrfachentwicklung in Ether in der Weise getrennt, daß der vordere Teil der weiterlaufenden Bande abgekratzt und mit Essigester eluiert wird. Nach Einengen erhält man 0.08 g amorphen farblosen Feststoff, der sich in mehreren Chromatographie-Systemen als einheitlich erwies.

C₆₆H₅₂N₄O₁₇ · H₂O (1191.1) Ber. C 66.55 H 4.57 N 4.70 Gef. C 66.78 H 4.61 N 4.58

7-Oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydrolumazin (25): 1.1 g (1.3 mmol) **29** werden in 50 ml Essigester gelöst, 0.1 g Pd/C-Katalysator (10%) zugegeben und bei Raumtemp. in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird kurz aufgeköcht und heiß vom Katalysator abfiltriert. Beim Abkühlen und Stehenlassen im Eisschrank scheiden sich farblose Kristalle (0.22 g) ab, und aus dem Filtrat kann durch partielles Einengen eine zweite

chromatographisch reine Fraktion (0.2 g) erhalten werden. Ausb. 0.42 g (51%) farblose Kristalle vom Schmp. 172 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃/10% [D₆]DMSO): δ = 11.7 (bs, NH), 6.86 (s, 1'-H).

C₃₂H₂₄N₄O₁₀ (624.5) Ber. C 61.54 H 3.87 N 8.97 Gef. C 61.05 H 3.95 N 8.60

7-Oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydrolumazin (26): 0.2 g (0.32 mmol) **25** werden in 10 ml gesättigtem methanolischem Ammoniak gelöst und 7 d bei Raumtemp. unter Lichtausschluß im geschlossenen Gefäß gerührt. Der abgeschiedene Niederschlag wird scharf abgesaugt, mit Methanol gewaschen und über P₂O₅ i. Vak. getrocknet. Man erhält 0.07 g (65%) farbloses Kristallpulver, das sich ab 150 °C langsam verfärbt und zu zersetzen beginnt. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO/D₂O): δ = 7.17 (s, 6-H), 6.60 (d, J = 4 Hz, 1'-H).

[C₁₁H₁₁N₄O₇]NH₄ · H₂O (345.3) Ber. C 38.04 H 4.93 N 20.17 Gef. C 38.22 H 4.40 N 19.64

6-Methyl-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydrolumazin (27): 0.41 g (0.5 mmol) **30** werden in 30 ml Essigester gelöst, 0.1 g Pd/C-Katalysator (10%) zugegeben und in der Schüttelente bei Raumtemp. bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Man kocht auf, filtriert heiß vom Katalysator ab und engt das Filtrat nach Abkühlen ein. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert und ergibt 0.18 g (61%) farblose Kristalle vom Schmp. 199–201 °C (Zers.).

C₃₃H₂₆N₄O₁₀ · H₂O (656.5) Ber. C 60.37 H 4.30 N 8.93 Gef. C 59.88 H 4.01 N 8.29

6-Methyl-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydrolumazin (28): 0.13 g (0.2 mmol) **27** werden in 5 ml gesättigtem methanolischem Ammoniak im geschlossenen Gefäß unter Lichtausschluß 6 d gerührt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 44 mg (61%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 155–160 °C (Zers.).

[C₁₂H₁₃N₄O₇]NH₄ (343.3) Ber. C 41.98 H 4.99 N 20.40 Gef. C 41.92 H 4.96 N 20.18

2,4-Bis(benzyloxy)-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (29): a) 1.8 g (5 mmol) **18** werden mit 3.5 g (13 mmol) Hg(CN)₂ in 200 ml Toluol durch Abdestillieren von 30 ml Lösungsmittel azeotrop getrocknet. Man setzt dann 2.64 g (5.5 mmol) 2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyl-chlorid (**6**)¹⁶ in 30 ml Toluol zu und kocht 60 h unter Rückfluß. Nach Abkühlen wird vom Ungelösten abgesaugt, das Filtrat dreimal mit je 50 ml 15proz. KI-Lösung extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, auf eine Säule mit 150 g Kieselgel gegeben und mit Chloroform/Essigester (Gradient 29: 1→9: 1) aufgetrennt. Die erste Hauptfraktion wird aufgefangen und liefert nach Einengen 0.72 g (18%) festen amorphen Schaum. Für die Analyse wird ein Teil über eine präparative Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) weiter gereinigt. Man entwickelt mit Chloroform/Essigester (49: 1), eluiert die Hauptbande mit Essigester und erhält nach Einengen einen farblosen amorphen Feststoff vom Schmp. 76–80 °C (Zers.).

C₄₆H₃₀N₄O₁₀ (804.8) Ber. C 68.65 H 4.51 N 6.96 Gef. C 68.58 H 4.43 N 6.89

b) Bei einem analogen Ansatz mit 2.9 g (5.5 mmol) 2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyl-bromid (**7**)¹⁷ und einer Reaktionszeit von 15 min werden nach Aufarbeitung nur 0.08 g (2%) **29** in Form eines amorphen Feststoffes erhalten.

c) 0.8 g (1 mmol) **21** werden in 60 ml Toluol mit 1.0 g HgBr₂ 17 h unter Rückfluß gekocht. Man arbeitet wie bei a) beschrieben auf und erhält 0.13 g (16%) amorphen Feststoff, der sich chromatographisch und spektrophotometrisch mit den vorstehenden Produkten identisch erwies.

2,4-Bis(benzyloxy)-6-methyl-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (30): 1.87 g (5 mmol) **19** und 1.4 g (5.5 mmol) Hg(CN)₂ werden in 150 ml Toluol erhitzt und dann 30 ml Toluol zum azeotropen Trocknen abdestilliert. Man gibt dann 2.4 g (5 mmol) 2,3,5-

Tri-*O*-benzoyl-*D*-ribofuranosyl-chlorid (**6**)¹⁶ in 50 ml Toluol zu und kocht 4 d unter Rückfluß. Nach Abkühlen wird filtriert, das Filtrat dreimal mit je 50 ml 15proz. KI-Lösung extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in Chloroform gelöst, auf eine Säule mit 100 g Kieselgel gegeben und im System Chloroform/Essigester (Gradient 29: 1→9: 1) chromatographiert. Die erste Hauptfraktion wird gesammelt und ergibt nach Einengen 0.575 g (14%) farblosen amorphen Feststoff vom Schmp. 169°C.

C₄₇H₃₈N₄O₁₀ (818.8) Ber. C 68.94 H 4.68 N 6.84 Gef. C 68.75 H 4.67 N 6.55

7-Hydroxy-6-methyl-1-β-*D*-ribofuranosyllumazin (**31**)¹⁾: 0.2 g (0.18 mmol) **33** werden in 10 ml 0.5 N CH₃ONa über Nacht gerührt, zur Trockne eingengt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit Essigsäure auf pH 4–5 angesäuert. Man extrahiert mit Ether, engt auf 1–2 ml ein und sammelt nach Kühlen den abgeschiedenen Niederschlag. Es werden 30 mg (48%) chromatographisch reines, farbloses Kristallpulver erhalten, das sich mit authentischem **31**¹⁾ spektrophotometrisch und chromatographisch identisch erwies und als Mono-natriumsalz anfiel.

6-Methyl-1,3-bis(2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranosyl)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranosyloxy)lumazin (**32**): Da die schichtchromatographische Trennung von **24** und **32** sehr schwierig ist und nur zu reinem **24** führte, wurde **32** aus dem Hydrieransatz **33** isoliert, wobei die erste Fraktion der säulenchromatographischen Trennung nach Einengen 0.265 g amorphen Feststoff vom Schmp. ab 112°C (Sintern) liefert.

C₈₅N₆₆N₄O₂₄ (1527.4) Ber. C 66.87 H 4.35 N 3.67 Gef. C 66.71 H 4.43 N 3.85

6-Methyl-1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranosyl)-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranosyloxy)lumazin (**33**): 2.12 g säulenchromatographisch isoliertes rohes **24**, welches als zweite Komponente **32** enthält, werden in 100 ml Aceton gelöst, mit 300 ml Ethanol verdünnt und nach Zugabe von 0.3 g Pd/C-Katalysator in der Schüttelente hydriert. Nachdem die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand gekommen ist, wird vom Katalysator abfiltriert, auf ca. 40 ml eingengt und der abgeschiedene Niederschlag (1.6 g) gesammelt. Man gibt die Substanz auf eine Kieselgelsäule (40 × 3.5 cm) und entwickelt mit Ether. In der ersten Fraktion befindet sich **32**, dann folgt eine Mischfraktion (0.3 g), und aus der anschließenden Hauptfraktion erhält man nach Einengen 0.85 g farbloses Festprodukt vom Schmp. ab 126°C (Sintern).

C₅₉H₉₆N₄O₁₇ (1133.4) Ber. C 65.43 H 4.28 N 5.17 Gef. C 65.47 H 4.11 N 5.08

2-Methoxy-3,8-dimethyl-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahydropteridin (**35**): 0.4 g 3,8-Dimethyl-7-oxo-7,8-dihydroalumazin (**36**)¹⁰ werden in 100 ml Methanol suspendiert und dann bei Raumtemp. unter Rühren mit einer etherischen Diazomethan-Lösung (hergestellt aus 10.0 g *N*-Nitrosomethylharnstoff) versetzt, bis unter Auflösung eine klare Lösung entstanden ist. Man rührt anschließend noch einige Zeit bei Raumtemp. und engt dann zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst, auf eine Kieselgelsäule (2.3 × 18 cm) gegeben und mit Ethylacetat chromatographiert. Die blau fluoreszierende Hauptfraktion wird gesammelt, auf ein kleines Volumen eingengt, wobei 0.105 g (25%) farblose Kristalle vom Schmp. 193–194°C anfallen.

C₉H₁₀N₄O₃ (222.2) Ber. C 48.64 H 4.53 N 25.16 Gef. C 48.45 H 4.51 N 24.89

4,7-Dimethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropteridin (**38**): 1.0 g (4.7 mmol) 1-Methyl-7-oxo-7,8-dihydroalumazin (**37**)¹⁸ wird in 200 ml Methanol suspendiert und mit einer etherischen Diazomethan-Lösung (hergestellt aus 10.0 g *N*-Nitrosomethylharnstoff) unter magnetischem Rühren so lange versetzt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Man rührt insgesamt 2 h, engt zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 5 ml Chloroform auf, gibt auf eine Kieselgelsäule (2.3 × 25 cm) und entwickelt mit Ethylacetat. Zunächst wird die schneller laufende Hauptzone eluiert, aus der nach Einengen und Umkristallisation 0.45 g (43%) 7-Methoxy-1,3-dimethylalumazin¹⁸) vom

Schmp. 195 °C isoliert wurden. Die langsam laufende zweite Fraktion enthält das gesuchte Reaktionsprodukt. Man engt diese Fraktion zur Trockne ein, kristallisiert den Rückstand aus wenig Methanol um und erhält 0.154 g (15%) farblose Kristalle vom Schmp. 204 – 205 °C.

$C_9H_{10}N_4O_3$ (222.2) Ber. C 48.64 H 4.53 N 25.22 Gef. C 48.89 H 4.60 N 24.89

Literatur

- 1) XXXII. Mitteil.: G. Ritzmann, L. Kiriasis und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **113**, 1524 (1980), vorstehend.
- 2) H. Rokos und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **104**, 748 (1971).
- 3) D. Autenrieth, H. Schmid, M. Ott und W. Pfeleiderer, Liebigs Ann. Chem. **1977**, 1194.
- 4) H. Rokos und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **104**, 770 (1971).
- 5) R. Kuhn und G. Ströbele, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **70**, 773 (1937).
- 6) T.L.V. Ulbricht und G. T. Rogers, J. Chem. Soc. **1965**, 6125, 6130; D. Thacker und T.L.V. Ulbricht, J. Chem. Soc. **C 1968**, 333.
- 7) G. Wagner, Z. Chem. **6**, 367 (1966).
- 8) T. Itoh und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **109**, 3228 (1976).
- 9) G. E. Hilbert und T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **52**, 4489 (1930); J. Pliml und M. Prystas, Adv. Heterocycl. Chem. **8**, 115 (1967).
- 10) W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **91**, 1671 (1958).
- 11) G. Zemplén, A. Gerecs und I. Hadacsy, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 1827 (1936).
- 12) D. J. Brown, The Pyrimidines, S. 248, Interscience Publ., New York 1962.
- 13) C. H. Eugster und P. X. Iten, Chemistry and Biology of Pteridines, S. 881, Ed. W. Pfeleiderer, W. de Gruyter, Berlin 1975.
- 14) H. Bretschneider, W. Klötzer und G. Spiteller, Monatsh. Chem. **92**, 128 (1961).
- 15) K. L. Dille und E. B. Christensen, J. Am. Chem. Soc. **76**, 5087 (1954).
- 16) N. C. Yung und J. J. Fox, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 108 (1963).
- 17) J. D. Stevens, R. G. Fletcher und H. G. Ness, J. Org. Chem. **22**, 1806 (1968).
- 18) W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **90**, 2588 (1957).

[260/79]