

Chem. Ber. 114, 707 - 715 (1981)

Nucleoside, XXXV<sup>1)</sup>**Synthese, Eigenschaften und Reaktivität von Lumazin-5-oxid-Ribosiden***Pilar Goya\** und *Wolfgang Pfeleiderer\**

Fakultät für Chemie der Universität Konstanz,

Postfach 5560, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 27. Juni 1980

Verschiedene Lumazin-1-mono- und -1,3-diriboside (**1** - **6**) werden durch H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Oxidation in Trifluoressigsäure in die entsprechenden 5-Oxide **7** - **12** übergeführt. Durch Deacylierung werden das freie 1-(β-D-Ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (**13**) sowie sein 6,7-Dimethyl- (**14**) und 6,7-Diphenyl-Derivat (**15**) gewonnen. Durch Behandlung der geschützten Lumazin-ribosid-5-oxide **7**, **11** und **12** mit Acetylchlorid in Trifluoressigsäure entstehen die entsprechenden 6-Chlor-Derivate **16** - **18**. **17** wird zu 6-Chlor-1-(β-D-ribofuranosyl)lumazin (**19**) entacetyliert, und **11** liefert mit methanolischer HCl 6-Methoxy-1-(β-D-ribofuranosyl)lumazin (**20**).

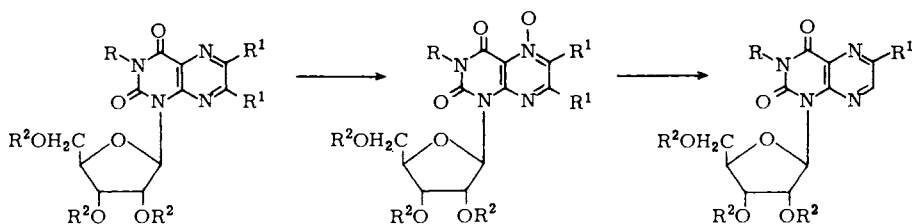
**Nucleosides, XXXV<sup>1)</sup>****Synthesis, Properties, and Reactivity of Lumazine 5-Oxide Ribosides**

Various lumazine-1-mono- and -1,3-diribosides (**1** - **6**) have been converted by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-oxidation in trifluoroacetic acid into the corresponding 5-oxides **7** - **12**. Deacylation led to free 1-(β-D-ribofuranosyl)lumazine 5-oxide (**13**) and its 6,7-dimethyl- (**14**) and 6,7-diphenyl derivative (**15**), respectively. Treatment of the acylated lumazine riboside 5-oxides **7**, **11**, and **12** with acetyl chloride in TFA yielded the corresponding 6-chloro derivatives **16** - **18**. **17** was deblocked to 6-chloro-1-(β-D-ribofuranosyl)lumazine (**19**) and **11** showed an interesting reaction on treatment with methanolic HCl, forming 6-methoxy-1-(β-D-ribofuranosyl)lumazine (**20**).

Die leichte Oxidierbarkeit des Lumazin-Systems<sup>2)</sup> zu *N*-Oxiden war Ausgangspunkt entsprechender Untersuchungen mit Lumazin-ribosiden<sup>3,4)</sup>, deren relativ stabile glycosidischen Bindungen eine direkte Oxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Trifluoressigsäure zuließen, während die Behandlung mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Chloroform erfolglos blieb. 1-(2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (**1**), sein 6,7-Dimethyl- (**2**) und 6,7-Diphenyl-Derivat (**3**) sowie 6,7-Diphenyl-1,3-bis(2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (**4**) reagieren bei Raumtemp. zu den entsprechenden 5-Oxiden (**7** - **10**) mit 50 - 60% Ausbeute und können problemlos durch Säulenchromatographie an Kieselgel isoliert und gereinigt werden. Ihre Konstitutionen ergeben sich aus UV-Spektrenvergleichen mit den entsprechenden 1-Methyl- bzw. 1,3-Dimethylumazin-5-oxiden<sup>2)</sup> (Tab. 1) sowie der Tatsache, daß der sterisch anspruchsvolle 1-Ribosylrest eine 8-Oxidation in noch stärkerem Maße behindert als dies schon bei der Methyl-Gruppe beobachtet wurde<sup>2)</sup>.

\*<sup>1)</sup> Krupp-Stipendiat in Konstanz 1978/79.

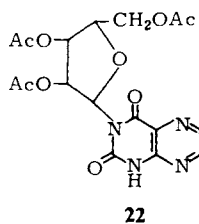
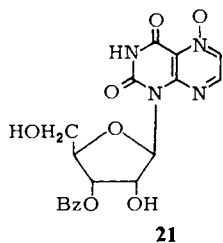
Bei den Debenzoylierungen zu den freien Lumazin-5-oxid-ribosiden traten bei Anwendung von methanolischem Ammoniak zunächst gewisse Schwierigkeiten auf, die in der langen Reaktionszeit und der unvollständigen Abspaltung der Schutzgruppen begründet liegen. Die Umesterungsmethode nach *Zemplén*<sup>5)</sup> mittels Natriummethylat in Methanol verlief dann bei **8** und **9** recht glatt zu **14** und **15**, während sich das Diribosid **10** als zu labil erwies, um entschützt zu werden. Bei 1-(2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (**7**) schied sich aus der methanolischen Ammoniak-Lösung ein recht schwerlöslicher Niederschlag ab, der laut Chromatogramm aus zwei Komponenten besteht, von denen sich die eine als 1-(3-*O*-Benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (**21**) rein isolieren und charakterisieren ließ. Beim zweiten Produkt, das auf diesem Wege nicht rein gewonnen werden konnte, handelt es sich um das freie 1-(Ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (**13**), dessen Darstellung dann jedoch aus dem entsprechenden 2,3,5-Tri-*O*-acetyl-Derivat **11** durch Entacylierung gelang.



	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>1</b>	H	H	Bz
<b>2</b>	H	CH <sub>3</sub>	Bz
<b>3</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Bz
<b>4</b>	X	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Bz
<b>5</b>	H	H	Ac
<b>6</b>	Y	H	Ac

	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>7</b>	H	H	Bz
<b>8</b>	H	CH <sub>3</sub>	Bz
<b>9</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Bz
<b>10</b>	X	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Bz
<b>11</b>	H	H	Ac
<b>12</b>	Y	H	Ac
<b>13</b>	H	H	H
<b>14</b>	H	CH <sub>3</sub>	H
<b>15</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H

	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>16</b>	H	Cl	Bz
<b>17</b>	H	Cl	Ac
<b>18</b>	Y	Cl	Ac
<b>19</b>	H	Cl	H
<b>20</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H



X = 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl

Y = 2,3,5-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl

Bz = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO

**11** erhielten wir aus dem 2,4-Bis-*O*-(trimethylsilyl)-Derivat<sup>3)</sup> des Lumazins durch Ribosidierung mit 1,2,3,5-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose in Gegenwart von BF<sub>3</sub>-Etherat als Katalysator. Bei dieser modifizierten Hilbert-Johnson-Birkofer-Synthese

entstehen in Analogie zu früheren Befunden<sup>3,4)</sup> drei Reaktionsprodukte, die sich chromatographisch in 1,3-Bis(2,3,5-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (**6**) sowie die beiden isomeren 1- (**5**) und 3-Monoriboside (**22**) auftrennen ließen. **5** und **6** wurden wiederum in Trifluoressigsäure mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zu den 5-Oxiden **11** und **12** oxidiert, von denen erstere Verbindung mit methanolischem Ammoniak leicht in das ungeschützte 1-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (**13**) verwandelt werden konnte.

Tab. 1. Physikalische Daten von Lumazin-nucleosiden

	pK <sub>a</sub> -Wert in H <sub>2</sub> O	UV-Absorptionsspektren					pH- Wert	Molekül- art	
		$\lambda_{\max}$ (nm)			lg $\epsilon$				
<b>5</b>		230		315	4.07		3.78	MeOH	0
<b>22</b>		233		325	4.01		3.75	MeOH	0
<b>6</b>		232		315	4.19		3.91	MeOH	0
A <sup>a)</sup>	8.03 ± 0.07	242	288	348	4.36	3.82	3.69	5.0	0
		247	292	353	4.35	3.92	3.74	11.0	—
<b>7</b>		231	282	345	4.75	3.99	3.69	MeOH	0
<b>11</b>		237	290	346	4.29	3.70	3.64	MeOH	0
<b>13</b>	7.02 ± 0.08	238	288	343	4.25	3.76	3.60	5.0	0
		243	292	344	4.24	3.87	3.65	10.0	—
<b>21</b>		232	285	340	4.48	3.92	3.69	MeOH	0
B <sup>b)</sup>	8.51 ± 0.03	238	287	349	4.40	3.71	3.84	6.0	0
		244	289	353	4.38	3.83	3.88	11.0	—
<b>8</b>		233	282	349	4.69	3.76	3.71	MeOH	0
<b>14</b>	7.74 ± 0.1	235	287	344	4.33	3.65	3.66	5.0	0
		239	290	345	4.29	3.77	3.71	10.0	—
C <sup>c)</sup>	8.30 ± 0.05	253	[300]	373	4.40	[4.01]	4.01	5.0	0
		258		372	4.47		4.04	12.0	—
<b>9</b>		228	253	365	4.73	4.42	3.91	MeOH	0
<b>15</b>	7.75 ± 0.2	230	253	367	4.35	4.39	3.97	5.0	0
			256	365		4.45	4.02	10.0	—
D <sup>d)</sup>		255	[301]	374	4.41	[4.00]	4.00	MeOH	0
<b>10</b>		231	[272]	366	4.95	[4.34]	3.91	MeOH	0
E <sup>e)</sup>		241	287	351	4.45	3.87	3.83	7.0	0
<b>12</b>		240	292	348	4.30	3.82	3.60	MeOH	0
<b>16</b>		230	[273]	333	4.71	[3.62]	3.88	MeOH	0
<b>17</b>		240		334	4.19		3.87	MeOH	0
<b>18</b>		243		335	4.15		3.89	MeOH	0
<b>19</b>		243		340	4.08		3.78	MeOH	0
<b>20</b>		217	243	347	3.97	4.12	3.83	MeOH	0

a) A = 1-Methylumazin-5-oxid. — b) B = 1,6,7-Trimethylumazin-5-oxid. — c) C = 1-Methyl-6,7-diphenylumazin-5-oxid. — d) D = 1,3-Dimethyl-6,7-diphenylumazin-5-oxid. — e) E = 1,3,6,7-Tetramethylumazin-5-oxid.

Verschiedene Versuche, 1-(2,3,5-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)- (**11**) bzw. 1-(2,3,5-Tri-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (**7**) durch Acetanhydrid-Behandlung in die entsprechenden 6-Acetoxy-Derivate umzuwandeln, um durch anschließende Verseifung das durch direkte Ribosidierung von 5,6-Dihydro-6-oxolumazin<sup>1)</sup> bislang

Tab. 2. 90- bzw. 100-MHz-NMR-Daten von Lumazin-nucleosiden in  $\text{CDCl}_3$  (TMS = interner Standard;  $\delta$ -Werte in ppm)

	3'-H (1)	1'-H	$J_{1,2}$ (Hz)	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6- bzw. 7-Substituent	Benzoyl-H Acetyl-H
5	9.50bs	6.80d(1)	3.0	5.96dd(1)	5.70m(1)	4.05-4.55m(3)		8.68s(2)	2.00-2.20m(9)
22		6.52d(1)	2.0	5.90dd(1)	5.65m(1)	4.00-4.60m(3)		8.68s(2)	2.00-2.15m(9)
11	10.0bs	6.80d(1)	2.0	5.90dd(1)	5.70m(1)	4.10-4.56m(3)		8.09d(1) 8.43d(1)	2.00-2.20m(9)
6		6.50d(1) 6.85d(1)	2.0 2.0	5.55-5.95m(2)		4.00-4.60m(3)		8.70s(2)	1.90-2.25m(18)
12		6.50d(1) 6.92d(1)	3.0 3.0	5.60-6.00m(4)		4.10-4.70m(6)		8.13d(1) 8.45d(1)	2.04-2.24m(18)
7	9.10bs	7.00d(1)	1.0	6.00-6.40m(2)		4.52-5.00m(3)		8.20d(1) 8.02d(1)	7.20-8.10m(15)
8	9.06bs	7.00s(1)		6.20-6.40m(2)		4.50-4.88m(3)		2.40s(3) 2.60s(3)	7.20-8.12m(15)
9	8.92s	?		6.30dd(1)	6.00m(1)	4.30-4.85m(3)		6.90-8.10m(26)	
17	10.0bs	6.75d(1)	3.0	5.92dd(1)	5.67m(1)	4.10-4.60m(3)		8.70s(1)	2.00-2.20m(9)
16	9.30bs	6.88d(1)	2.0	6.00-6.30m(2)		4.45-4.90m(3)		8.38s(1)	7.10-8.10m(15)
18		6.50d(1) 6.80d(1)	2.0 2.0	5.55-5.95m(4)		4.10-4.60m(6)		8.72s(1)	2.00-2.20m(18)

s = Singulett; bs = breites Singulett; d = Dublett; dd = doppeltes Dublett; m = Multipllett; () = Zahl der Protonen; ? = überdeckt durch Aromaten-Protonen.

noch nicht zugänglich gewordene 5,6-Dihydro-6-oxo-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin zu erhalten, schlugen fehl. In guten Ausbeuten dagegen verlief die Überführung der Lumazin-5-oxid-riboside **7**, **11** und **12** in die entsprechenden 6-Chlorlumazin-riboside **16**–**18** unter der Einwirkung von Acetylchlorid in Trifluoressigsäure bei Temperaturen um  $-60$  bis  $-80^\circ\text{C}$ . **17** wurde in  $\text{NH}_3$ /Methanol zu 6-Chlor-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (**19**) entacetyliert. An nucleophilen Substitutionen des 6-Halogenatoms wurde bisher lediglich die Umsetzung mit Methylat durchgeführt, die ausgehend von **16** das 5-Methoxy-Derivat **20** lieferte. Dieselbe Verbindung entstand auch bei der Einwirkung von methanolischer HCl auf **11**, das neben der säurekatalysierten Entacetylierung Reaktion an der *N*-Oxidfunktion unter Methoxylierung in der benachbarten 6-Position zeigt.

Beim Vergleich der physikalischen Daten der freien 1-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)lumazin-5-oxide mit den entsprechenden Modellsubstanzen fällt auf, daß in Analogie zu den früheren Befunden bei den Lumazin-nucleosiden<sup>2)</sup> der Ribosyl-Rest acidifizierend auf die *N*-3-H-Funktion wirkt und eine mehr oder weniger starke Hypsochromie der langwelligen UV-Absorptionsbande bewirkt.

In den 5-Oxiden sind die  $^1\text{H-NMR}$  Signale der Protonen des Pyrazinringes bzw. der 6- und 7-Methylsubstituenten im Gegensatz zu den entsprechenden Grundkörpern aufgespalten und zu höherem Feld verschoben. Auf die Lage des Signals des Anomerenprotons übt die *N*-Oxid-Funktion jedoch keinen Einfluß aus.

Wir danken der *A. Krupp-Stiftung* für ein Forschungsstipendium, dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung der Arbeit und Frau *M. Bischler* für die Bestimmung von physikalischen Daten.

## Experimenteller Teil

Geräte und Methoden wie vorstehend<sup>1)</sup>. --  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker HFX 90 und JEOL JNM-MH-100.

*1-(2,3,5-Tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (5)*: 3.3 g (20 mmol) Lumazin werden 1 d in 15 ml Hexamethyldisilazan (HMDS) unter Zusatz von einigen Kristallen Ammoniumsulfat unter Feuchtigkeitsausschluß und Rückfluß gekocht, wobei eine klare Lösung entsteht. Das überschüssige HMDS wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 100 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung von 6.5 g 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose und 20 ml  $\text{BF}_3$ -Etherat in 50 ml Methylenchlorid vereinigt. Man rührt 2 h bei Raumtemp., schüttelt dann zweimal mit je 150 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus, bis die  $\text{CO}_2$ -Entwicklung beendet ist, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt anschließend zum Sirup ein. Der Rückstand wird in wenig Chloroform gelöst und auf einer Kieselgelsäule (60  $\times$  6 cm) mit einem Chloroform/Methanol-Gradienten (50:1  $\rightarrow$  25:1) chromatographiert. In der ersten substanzhaltigen Fraktion befindet sich das Diribosid **6**, dann folgt als Hauptfraktion das Isomerenmisch von 1- (**5**) und 3-Ribosid (**22**), das nach Einengen in einer Ausbeute von 4.7 g (56%) anfällt. Die beiden Produkte ließen sich nur durch präparative Niederdruckchromatographie<sup>6)</sup> an einer LiChroprep-Säule Si 60 (theor. Bodenzahl = 9000) im System Methylenchlorid/Ethylacetat/Methanol (90:10:5  $\rightarrow$  90:10:2) trennen. Aus 0.18 g Gemisch wird hierbei zunächst eine reine Fraktion an **22** erhalten, gefolgt von einer kleinen Mischfraktion, bevor dann die Elution von **5** einsetzt. Diese letzte Fraktion wird zur Trockne eingengt und ergibt nach Aufschäumen 0.111 g (34%) chromatographisch reinen farblosen Feststoff richtiger Elementarzusammensetzung.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_9$  (422.4) Ber. C 48.33 H 4.30 N 13.27 Gef. C 48.38 H 4.35 N 13.31

*1,3-Bis(2,3,5-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (6)*: Die erste Fraktion der vorstehend beschriebenen Säulenchromatographie des Reaktionsgemisches wird i. Vak. eingeengt und liefert unter Aufschäumen 1.7 g (12%) farblosen amorphen Feststoff, der bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Das Material ist chromatographisch einheitlich und zeigt die erwarteten Werte in der Elementaranalyse.

$C_{28}H_{32}N_4O_{16}$  (680.6) Ber. C 49.41 H 4.73 N 8.23 Gef. C 49.41 H 4.64 N 8.41

*1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (7)*: Zu einer Lösung von 3.0 g (5.0 mmol) 1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (1) in 20 ml Trifluoressigsäure (TFA) werden unter Rühren langsam 20 ml 30proz.  $H_2O_2$  getropft. Nach 1 Tag Rühren bei Raumtemp. scheidet sich ein gelbliches Öl ab, von dem die überstehende Lösung dekantiert wird. Das Öl wird erneut in 10 ml TFA gelöst und nochmals mit 25 ml Perhydrol versetzt. Nach einem weiteren Tag Rühren wird wieder dekantiert, die öligen Rückstände werden vereinigt und mit Ethanol behandelt, wobei sich ein farbloser, chromatographisch reiner Niederschlag abscheidet (1.3 g). Das Filtrat wird zur Trockne eingeengt und weiteres Reaktionsprodukt durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule (30  $\times$  2.5 cm) durch Entwickeln zunächst mit Chloroform und dann mit Chloroform/Methanol (25 : 1) isoliert. Die Substanzfraktion wird eingeengt und der Rückstand aus einem Gemisch von 20 ml Ethanol/20 ml Wasser umkristallisiert, wobei weitere 0.55 g Substanz gewonnen werden. Ausb. 1.85 g (59%) farblose Kristalle vom Schmp. 140–143 °C.

$C_{32}H_{24}N_4O_{10} \cdot H_2O$  (642.4) Ber. C 59.81 H 4.07 N 8.71 Gef. C 59.82 H 4.09 N 8.36

*6,7-Dimethyl-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (8)*: Zu einer Suspension von 1.0 g (16 mmol) 6,7-Dimethyl-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (2)<sup>3)</sup> in 15 ml Trifluoressigsäure werden unter Rühren langsam 15 ml 30proz.  $H_2O_2$  getropft. Nach 6 h wird von wenig abgeschiedenem Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit weiteren 20 ml Perhydrol versetzt. Man rührt noch weitere 24 h, versetzt mit Chloroform, trennt die organische Phase ab, trocknet über Natriumsulfat und engt dann i. Vak. ein. Der Rückstand wird in wenig Chloroform gelöst und an einer Kieselgelsäule (30  $\times$  2.5 cm) mit reinem Chloroform und anschließend mit Chloroform/Methanol (25 : 1) chromatographiert. Die Hauptfraktion liefert nach Einengen 0.80 g (52%) einer farblosen amorphen Festsubstanz. Aus Essigester/Petrolether 0.85 g (37%) farblose Kristalle vom Schmp. 165 °C (Zers.).

$C_{34}H_{28}N_4O_{10}$  (652.6) Ber. C 62.57 H 4.32 N 8.59 Gef. C 62.37 H 4.36 N 8.46

*6,7-Diphenyl-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (9)*: Zur Lösung von 1.0 g (1.3 mmol) 6,7-Diphenyl-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (3)<sup>3)</sup> in 10 ml Trifluoressigsäure werden unter Rühren langsam 10 ml 30proz.  $H_2O_2$  getropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab. Da er aus Ausgangsmaterial und Reaktionsprodukt besteht, werden weitere 20 ml TFA zugegeben und dann nochmals 20 ml Perhydrol langsam zugetropft. Nach insgesamt 40 h Rühren bei Raumtemp. wird die Lösung mit Chloroform behandelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Den Rückstand löst man in wenig Chloroform, gibt auf eine Kieselgelsäule (30  $\times$  2.5 cm) und entwickelt mit reinem Chloroform und anschließend mit Chloroform/Methanol (50 : 1). Die Hauptfraktion wird i. Vak. eingeengt und ergibt 0.88 g (85%) farblosen Feststoff. Aus Chloroform/Petrolether 0.60 g (60%) farblose Kristalle vom Schmp. 250–252 °C.

$C_{44}H_{32}N_4O_{10}$  (776.7) Ber. C 68.03 H 4.15 N 7.21 Gef. C 68.08 H 4.14 N 7.02

*6,7-Diphenyl-1,3-bis(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (10)*: Die Lösung von 0.30 g (0.25 mmol) 6,7-Diphenyl-1,3-bis(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (4) in 5 ml Trifluoressigsäure wird bei Raumtemp. mit 3 ml 30proz.  $H_2O_2$  versetzt. Nach 1 Tag gibt man nochmals 0.5 ml Perhydrol zu und setzt das Rühren weitere 24 h fort. Man behandelt dann mit Chloroform, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt anschließend i. Vak.

ein. Der Rückstand wird in wenig Chloroform gelöst und auf zwei präparativen Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) mit Chloroform/Methanol (19: 1) entwickelt. Die Hauptzone wird mit Essigester eluiert, und nach Einengen erhält man 0.15 g (49%) gelbliche amorphe Festsubstanz, die sich in mehreren Chromatographie-Systemen als einheitlich erwies.

$C_{70}H_{52}N_4O_{17}$  (1221.2) Ber. C 68.84 H 4.29 N 4.59 Gef. C 68.68 H 4.39 N 4.51

*1-(2,3,5-Tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (11)*: Zur Lösung von 1.0 g (2.3 mmol) **5** in 20 ml Trifluoressigsäure werden unter Rühren bei Raumtemp. 0.5 ml 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> getropft. Nach 12 h Rühren engt man im Rotationsverdampfer vorsichtig auf ein kleines Volumen ein, gibt 15 ml Wasser zu und schüttelt mit Essigester aus. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand nach Lösen in wenig Chloroform auf eine Kieselgelsäule (30 × 2.5 cm) aufgegeben. Man entwickelt mit Chloroform/Methanol (50: 1) und erhält durch Einengen der Hauptfraktion 0.60 g (60%) eines farblosen amorphen Feststoffes.

$C_{17}H_{18}N_4O_{10}$  (438.4) Ber. C 46.58 H 4.14 N 12.78 Gef. C 46.50 H 4.24 N 12.53

*1,3-Bis(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (12)*: Zur Lösung von 0.70 g (1.0 mmol) **6** in 20 ml Trifluoressigsäure werden unter Rühren 0.4 ml 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> getropft. Nach 24 h Rühren wird mit Chloroform behandelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und dann eingeengt. Man nimmt den Rückstand in wenig Chloroform auf und entwickelt an einer Kieselgelsäule (30 × 2.5 cm) mit einem Gradienten aus Chloroform/Methanol (98: 2 – 96: 4). Die erste Substanzfraktion liefert nach Einengen 0.40 g (56%) eines farblosen, chromatographisch reinen Feststoffes.

$C_{28}H_{32}N_4O_{17}$  (696.6) Ber. C 48.28 H 4.63 N 8.04 Gef. C 48.07 H 4.74 N 7.83

*1-(β-D-Ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (13)*: 0.15 g (0.34 mmol) **11** werden bei Raumtemp. über Nacht in 15 ml gesätt. methanolischer Ammoniak-Lösung gerührt. Der abgeschiedene Niederschlag (0.095 g) wird in Wasser gelöst, die Lösung mit saurem Ionen-Austauscher (DOWEX-50, H<sup>⊕</sup>-Form) neutralisiert und dann zur Trockne eingeengt. Der Rückstand liefert aus Ethanol/Petrolether 0.035 g (31%) farblose Kristalle; ab 220°C Braunfärbung und beginnende Zers.

*6,7-Dimethyl-1-(β-D-ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (14)*

a) 350 mg (0.54 mmol) **8** werden in 50 ml gesätt. methanolischer Ammoniak-Lösung 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. Dann wird zur Trockne eingeengt, der Rückstand in 5 ml Wasser gelöst und die Lösung mit wenigen Tropfen Eisessig angesäuert. Nach Stehenlassen im Eisschrank scheiden sich farblose Nadeln ab. Aus Ethanol/Petrolether 30 mg (16%) farblose Kristalle vom Schmp. 174 – 176°C.

$C_{13}H_{16}N_4O_7 \cdot 1/2 H_2O$  (349.3) Ber. C 44.69 H 4.87 N 16.04 Gef. C 45.09 H 4.86 N 15.62

b) Zu 70 mg (0.11 mmol) **8** in 3 ml absol. Methanol werden 0.2 ml 1 N Natriummethylat-Lösung gegeben. Es wird 1 Tag bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Der farblose Niederschlag wird mit Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man erhält 30 mg (75%) Na-Salz von **8**, das chromatographisch mit vorstehendem Material übereinstimmt.

*6,7-Diphenyl-1-(β-D-ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (15)*

a) 150 mg (0.19 mmol) **9** werden in 10 ml gesätt. methanolischer Ammoniak-Lösung 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen zur Trockne wird der Rückstand in 5 ml Wasser gelöst, die Lösung mit wenigen Tropfen Eisessig auf pH 5 gebracht und dann im Eisschrank gekühlt. Der abgeschiedene Niederschlag liefert nach Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser 45 mg (50%) gelbliche Plättchen vom Schmp. 215 – 217°C.

b) Zu 50 mg (0.060 mmol) **9** in 3 ml absol. Methanol gibt man 0.2 ml 1 N Natriummethylat-Lösung und rührt 1 Tag bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß. Es wird zur Trockne ein-

geengt, der Rückstand in 2 ml Wasser gelöst und die Lösung mit wenigen Tropfen Eisessig angesäuert. Nach Kühlen wird der Niederschlag aus Ethanol/Wasser (4:1) umkristallisiert. Ausb. 20 mg (67%) schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 215–217°C.

$C_{23}H_{20}N_4O_7 \cdot H_2O$  (482.2) Ber. C 57.22 H 4.59 N 11.61 Gef. C 57.57 H 4.75 N 11.84

*6-Chlor-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (16)*: 0.60 g (0.96 mmol) **7** werden in 12 ml auf –65°C gekühltes Acetylchlorid gegeben und dann unter Rühren bei dieser Temp. langsam 4 ml auf –30°C vorgekühlte Trifluoressigsäure zugetropft. Man rührt noch 15 min bei –65°C, läßt auf Raumtemp. erwärmen und engt nach weiteren 30 min zur Trockne ein. Der Rückstand liefert aus wenig Chloroform/Petrolether 0.44 g (71%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 205–207°C.

$C_{32}H_{23}ClN_4O_9$  (643.0) Ber. C 59.77 H 3.60 N 8.71 Gef. C 59.74 H 3.71 N 8.39

*6-Chlor-1-(2,3,5-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (17)*: 0.50 g (1.14 mmol) **11** werden in 12 ml auf –65°C vorgekühltes Acetylchlorid gegeben und dann unter Rühren bei dieser Temp. langsam 1 ml vorgekühlte Trifluoressigsäure zugetropft. Man rührt noch 15 min bei –65°C und anschließend 30 min bei Raumtemp. Die klare Lösung wird zur Trockne eingengt, der Rückstand in wenig Chloroform gelöst und die Lösung auf zwei präparativen Kieselgelplatten (40 × 20 × 0.2 cm) durch dreimalige Entwicklung mit Chloroform/Methanol (20:1) aufgetrennt. Die Hauptzone wird eluiert und liefert nach Einengen 0.40 g (75%) farblosen amorphen Feststoff.

$C_{17}H_{17}ClN_4O_9$  (456.8) Ber. C 44.70 H 3.65 Cl 7.86 N 12.26  
Gef. C 44.56 H 3.67 Cl 7.76 N 12.15

*6-Chlor-1,3-bis(2,3,5-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (18)*: 1.0 g (1.43 mmol) **12** werden in 20 ml auf –65°C vorgekühltes Acetylchlorid gegeben und dann unter Rühren bei dieser Temp. langsam 2 ml ebenfalls vorgekühlte Trifluoressigsäure zugetropft. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, rührt 15 min, engt zur Trockne ein, löst den Rückstand in Chloroform und chromatographiert an einer Kieselgelsäule (30 × 2.5 cm) mit Chloroform. Die erste Hauptfraktion liefert nach Einengen 0.70 g (68%) eines farblosen, chromatographisch reinen, amorphen Feststoffes.

$C_{28}H_{31}ClN_4O_{16}$  (715.0) Ber. C 47.03 H 4.37 Cl 4.96 N 7.84  
Gef. C 47.38 H 4.53 Cl 5.06 N 7.59

*6-Chlor-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (19)*: 0.24 g (0.52 mmol) **17** werden in 15 ml gesätt. methanolischer Ammoniak-Lösung 1 Tag bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nach Einengen zur Trockne wird der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und die Lösung dreimal auf einer Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) im System Chloroform/Methanol (6:1) entwickelt. Die Hauptzone wird mit Essigester eluiert und ergibt nach Einengen 0.11 g (70%) eines farblosen, chromatographisch reinen, amorphen Feststoffes. Aus Essigester/Petrolether farblose Kristalle, Schmp. 190–193°C.

$C_{11}H_{11}ClN_4O_6$  (330.7) Ber. C 39.95 H 3.35 N 16.94 Gef. C 40.38 H 3.42 N 16.76

*6-Methoxy-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)lumazin (20)*

a) Die Lösung von 0.10 g (0.020 mmol) **11** in 9 ml absol. Methanol wird mit 1 ml gesätt. methanolischer HCl-Lösung versetzt. Man rührt unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Tage bei Raumtemp. und kristallisiert den abgeschiedenen Niederschlag aus 25 ml Methanol um. Ausb. 0.025 g (30%) farblose Plättchen vom Schmp. 244–246°C.

$C_{12}H_{14}N_4O_7$  (326.3) Ber. C 44.17 H 4.33 N 17.17 Gef. C 44.13 H 4.42 N 17.22

b) 50 mg **16** in 8 ml Methanol werden mit 0.5 ml 1 N Natriummethanolat 24 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird kurz zum Sieden erhitzt, i. Vak. eingengt und der Rückstand aus we-



nig Methanol umkristallisiert, wobei nach mehrtägigem Kühlen 5 mg (20%) farblose Kristalle vom Schmp. 245 °C erhalten werden. Die Substanz ist chromatographisch mit vorstehendem Produkt identisch.

*1-(3-O-Benzoyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin-5-oxid (21)*: 0.20 g (0.3 mmol) **7** werden in 15 ml gesätt. methanolischer Ammoniak-Lösung 1 Tag bei Raumtemp. gerührt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, in 5 ml Wasser gelöst und die Lösung mit wenigen Tropfen Eisessig angesäuert. Beim Stehenlassen und Kühlen scheiden sich 0.040 g (32%) farblose Kristalle vom Schmp. 185 – 187 °C ab.

$C_{18}H_{16}N_4O_8 \cdot H_2O$  (434.3) Ber. C 49.77 H 4.17 N 12.90 Gef. C 49.76 H 3.90 N 12.96

*3-(2,3,5-Tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)lumazin (22)*: Die erste chromatographisch reine Fraktion der säulenchromatographischen Trennung von **5** und **22** durch Niederdruck-Chromatographie wird zur Trockne eingeengt und liefert 26 mg (9%) farbloses amorphes Kristallpulver.

$C_{17}H_{18}N_4O_9$  (422.4) Ber. C 48.33 H 4.30 N 13.27 Gef. C 48.54 H 4.41 N 13.15

<sup>1)</sup> XXXIV. Mittel.: *P. Goya* und *W. Pfeleiderer*, Chem. Ber. **114**, 699 (1981), vorstehend.

<sup>2)</sup> *W. Pfeleiderer* und *W. Hutzenlaub*, Chem. Ber. **106**, 3149 (1973).

<sup>3)</sup> *G. Ritzmann* und *W. Pfeleiderer*, Chem. Ber. **106**, 1401 (1973).

<sup>4)</sup> *G. Ritzmann*, *K. Ienaga* und *W. Pfeleiderer*, Liebigs Ann. Chem. **1977**, 1217.

<sup>5)</sup> *G. Zemplén*, *A. Geres* und *J. Hadacsy*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 1827 (1936).

<sup>6)</sup> *G. Helmchen*, *G. Nill*, *D. Flockerzi*, *W. Schühle* und *M. S. K. Youssef*, Angew. Chem. **91**, 64 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 62 (1979); Diplomarbeit *D. Flockerzi*, Univ. Stuttgart 1978.

[209/80]