

Eine neue Synthese von 8-donatorsubstituierten 5-Thia- und 5-Deaza-riboflavin-Derivaten

Helmut Fenner¹⁾ und Dieter Hochhuth^{*2)}

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2-4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 27. September 1989

Durch gezielte Verwendung von Schutzgruppen konnte die Synthesemöglichkeit für 5-Thia- und 5-Deaza-riboflavine auch auf die 8-Elektronendonator-substituierten Derivate 2 und 3 ausgedehnt werden. Die Polyole 4 werden transketalisiert und anschließend mit 2,4,6-Trichlorpyrimidin zu 8 und 9 umgesetzt. Einführung der Benzyloxy-Gruppe und Hydrierung gibt als zentrale Vorstufen die Uracile 11. Deren Cyclisierung erfolgte in bekannter Weise. Abspaltung der O-Schutzgruppen gibt die Zielverbindungen 2 und 3. Die Methode mit 3-7% Gesamtausbeute (bezogen auf D-Ribose) kann auch Synthesemöglichkeiten für komplexere Flavine eröffnen, da sich die Uracile 11 auch zu "normalen" Flavinen cyclisieren lassen.

A New Synthesis of 8-Donor-substituted 5-Thia- and 5-Deaza-riboflavine Derivatives

Use of protecting groups effected a new synthetic approach to 8-electron-donor-substituted 5-thia- and 5-deaza-riboflavines 2 and 3. Polyols 4 are transketalized, then reacted with 2,4,6-trichlorpyrimidine, yielding a mixture of compounds 8 and 9. After the exchange of chlorine by the benzyloxy-group, hydrogenolysis yields compound 11, the key intermediate. Cyclization is performed as usual, followed by deprotection. The title compounds 2 and 3 are formed in 3-7% overall yield, based on D-ribose. They can be used in biological systems to study flavin-catalyzed redox reactions. Uraciles 11 can be cyclized yielding "normal" flavins, too. Therefore, this new method can help to solve complicated synthetic problems in flavin chemistry.

Flavine sind wegen ihrer zentralen Bedeutung als Redoxkatalysatoren im Intermediärstoffwechsel von großem biochemischen Interesse. Systematische Abwandlungen des natürlichen Flavingerüsts (in Riboflavin = 1) erlauben die Untersuchung der ablaufenden Redoxreaktionen. Die tricyclischen Grundkörper - Pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazin-2,4-dion (= 5-Thiaflavin³⁾, in 2) und Pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4-dion [= 5-Deazaflavin⁴⁾, in 3) sind lange bekannt. Nach ihrer Synthese konnten 5-Deazaflavine in methanogenen Bakterien⁵⁾ und in *Streptomyces griseus*⁶⁾ als natürliche Coenzyme nachgewiesen werden.

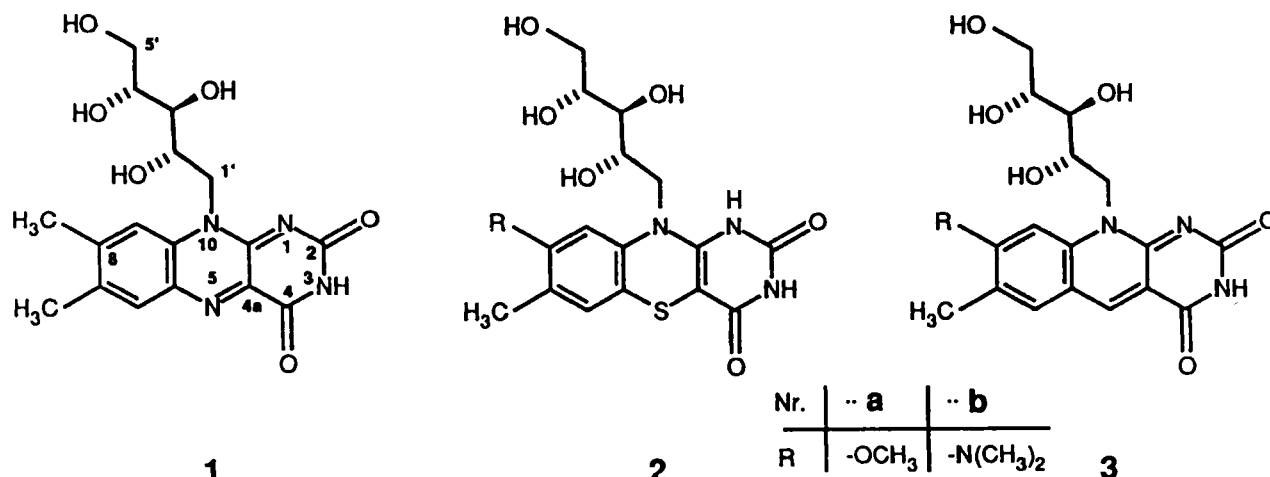
In früheren Arbeiten wurde das 5-Thiariboflavin 2, $R^1 = CH_3$ dargestellt⁷⁾. Diese Verbindung ist jedoch in biologischen Testmodellen inaktiv, da ihr Redoxpotential (+ 380 mV) im Vergleich zu Flavinmononucleotid (-199 mV) zu hoch ist⁸⁾. Durch Einführung von Elektronendonatoren in 8-Stellung wurde das Redoxpotential erniedrigt⁹⁾. Bisherige Synthesen^{4,10)} ermöglichten jedoch nur entweder die Einführung eines D-Ribitylrestes in N-10 Stellung oder von Donatorsubstituenten in Position 8.

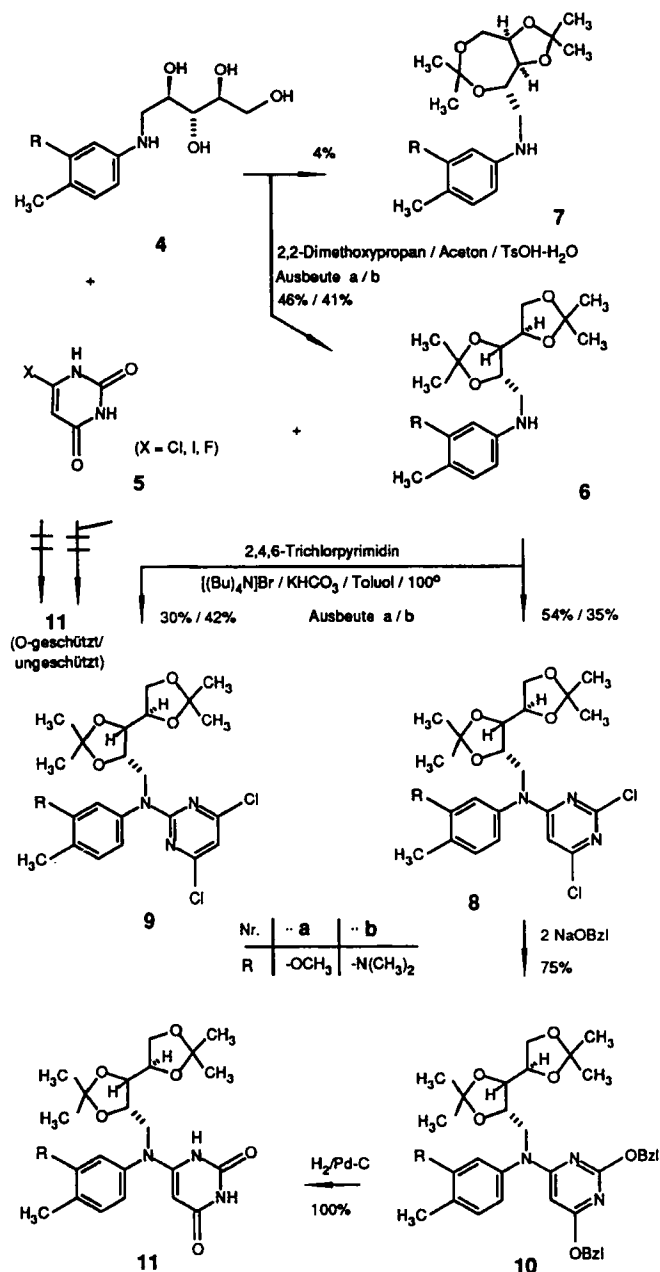
Bei beiden Synthesen wurde jeweils ein N-substituiertes Anilinderivat mit 6-Chloruracil umgesetzt. Die dazu benötigten D-Ribitolderivate 4 sind durch reduktive

Aminierung von D-Ribose gut zugänglich. Verbindung 4a wird in MeOH mit Pd-C/H₂ unter Druck dargestellt. Das bereits bekannte, jedoch instabile D-Ribitolderivat 4b wurde in 76% Ausbeute dargestellt. An Stelle des umständlichen Einsatzes von Raney-Nickel¹¹⁾ wurde mit NaBH₃CN reduziert. Die Umsetzung von 4a mit verschiedenen 6-Halogen-uracilen 5 zu 11 erwies sich - auch unter vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen - als ungeeignet.

Die erfolgreiche Synthese gelang durch Transketalisierung der D-Ribitolderivate 4 mit 2,2-Dimethoxypropan.

Es entsteht ein Gemisch der 2,3:4,5- und 2,5:3,4-O-Ketale 6 und 7, welche durch SC an Kieselgel getrennt und durch ihre ¹³C-NMR-Spektren voneinander unterschieden wurden. Die quartären C-Atome in 2-Stellung von 1,3-Dioxepanen erfahren gegenüber denen in 1,3-Dioxolanen eine Hochfeldverschiebung¹²⁾, außerdem zeigt C-5 des D-Ribitolrestes den gleichen Effekt.





Die Verbindungen 6 konnten unter Phasentransferkatalyse¹³ in hohen Ausbeuten mit 2,4,6-Trichlorpyrimidin zum Isomerengemisch 8 und 9 umgesetzt werden.

Die Identifizierung gelang nach der sc-Trennung durch ¹H-NMR-Spektroskopie. Die am N sperrig substituierten Anilino-pyrimidine zeigen für die gewünschten 2,6-Dichlorisomere 8 bei +20°C für das Pyrimidin-5-H ein sehr breites, hochfeldverschobenes Signal um 6.0 ppm. Durch Heizen auf +50°C erhält man ein, durch Kühlen auf -50°C zwei scharfe Signale. Diese Rotationsbehinderung kann bei den als Nebenprodukten gebildeten 4,6-Dichlorderivaten 9 im ¹H-NMR-Spektrum nicht beobachtet werden, da daß Pyrimidin-5-H in der Drehachse liegt. Hier zeigte sich nur ein tieffeldverschobenes, scharfes Signal im Aromatenbereich um 7.0 ppm.

Die Isomere 8 reagieren mit Natriumbenzylat in 76% Ausbeute zu den Dibenzylxyverbindungen 10, die bei der Hydrierung an Pd-C die cyclisierfähigen Vorstufen 11 in quantitativer Ausbeute liefern. Die Cyclisierung dieser Uracile mit SOCl₂ führt bei 11a ausschließlich zu der 4a-

Chlorverbindung 13a, während bei 11b ein Gemisch der 7,8- und 6,7-Isomeren 13b/14b entsteht. Dies ist durch Protonierung der Dimethylaminofunktion während der Cyclisierung zu erklären. Die 4a-Chlorverbindungen sind äußerst reaktiv und werden deshalb ohne Isolierung direkt mit wasserfreien Hydrazin zu den Verbindungen 15 und 16 reduziert. Die Cyclisierung der Uracile 11 mit Triethylorthoformiat¹⁴ ergibt die entsprechenden 5-Deazaflavine 12.

Durch saure Hydrolyse werden in beiden Reihen die O-Schutzgruppen abgespalten. Die methoxysubstituierten Verbindungen 12a und 15a können mit einem sauren Austausch gespalten werden. Im Falle der Dimethylaminoverbindungen 12b und 15b erwies sich verd. H₂SO₄ als vorteilhaft, da die Zielverbindungen alkalilabil sind. Alle tricyclischen Verbindungen lieferten mit bekannten Daten gut korrelierende NMR- und UV-Vis-Spektren. Für die Verbindungen 12 konnten aus einem 1H-1H-COSY-Experiment die Protonen der D-Ribitylkette genauer als bisher zugeordnet werden. Für 3a wurde ein ¹³C-NMR mit DEPT ausgeführt, welche die bekannte Zuordnung¹⁵ bestätigte. Die 5-Thiaflavine 2 sind Gegenstand weiterer biochemischer und EN-DOR-spektroskopischer Untersuchungen.

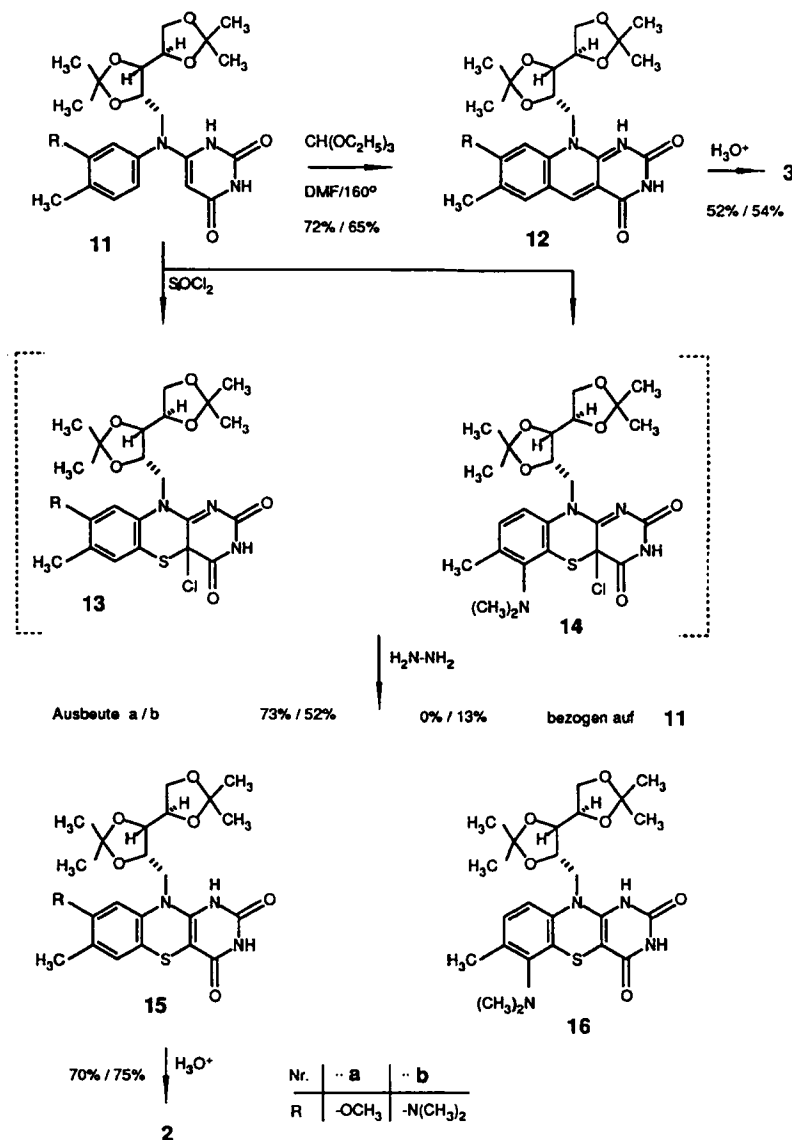
Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Linström-Gerät, uncorr. -Elementaranalysen: Perkin-Elmer-C-H-N-Analyser 240 C und 240 B im mikroanalytischen Labor des pharmazeutischen Instituts. - Massenspektren: Varian MAT 711, Quellentemp. 170°C. FAB⁺ und FAB⁻-Spektren: CH₅-DF (Varian MAT), Dimethylsulfoxid/Glycerin-Matrix, Xenon. - NMR-Spektren: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker AC 300 (300 MHz), Tetramethylsilan als int. Standard. - UV-Vis-Spektren: Quarzküvetten, 1 cm, Hewlett-Packard HP 8451A Dioden-Spektralphotometer. - IR-Spektren: Perkin-Elmer 1420 IR-Spektrophotometer. - Polarimetrie: Perkin-Elmer 141 oder 241 MC, 1 ml fassende, 1 dm lange, thermostatisierbare Quarzküvette. - Säulenchromatographie: Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm, Eluenten in (V/V).

Die CHN-Analysen der Vorstufen 6b, 7, 8, 9 und 10b waren unbefriedigend. Diese Festschäume oder Öle konnten auch durch mehrstündiges Erhitzen i. Vak. nicht analysenrein erhalten werden. Eindeutige spektrale Daten und die weiteren Umsetzungen sichern jedoch ihre Struktur. Gleiches gilt für die instabilen Verbindungen 4b und 13a.

(-)-1-Deoxy-1-[(3-methoxy-4-methylphenyl)-amino]-D-ribitol (4a)

66 mmol 3-Methoxy-4-methyl-anilin werden mit 66 mmol D-Ribose 3 h unter Rückfluß in 300 ml absol. MeOH gekocht. Nach Abkühlen wird mit 1 g 10% Pd-C 16 h bei 95-100 bar und 80-100°C hydriert. Das Produkt fällt nach dem Abfiltrieren, Nachwaschen mit heißem MeOH und Einengen nach Stehen bei 4°C über Nacht aus. Umkristallisieren aus MeOH liefert weiße Kristalle, Ausb. 71%, Schmp. 130-131°C. - [α]_D²⁰ = -24.5° (c = 2, MeOH). - C₁₃H₂₁NO₅ (271.3) Ber. C 57.5 H 7.80 N 5.2 Gef. C 57.2 H 8.10 N 5.2. - FAB⁺: 272 (100%, M+H)⁺, 150 (76). - ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm) = 6.79 (d, J = 8 Hz, 5'-H), 6.26 (d, J = 2 Hz, 2'-H), 6.07 (dd, J = 8/2 Hz, 6'-H), 5.08 (t, D₂O-Austausch, NH), 4.68 (m, 3H, D₂O-Austausch, 3x OH), 4.42 (m, 1H, D₂O-Austausch, OH), 3.76-3.23 (m, 6H, 1-CH₂, 5-CH₂, 2 x CH), 3.69 (s, 3H, O-CH₃), 2.94 (m, 1H, CH), 1.97 (s, 3H, 4'-CH₃). - IR (KBr): 3503 (OH), 3446 (OH.), 3345 (OH.), 3294 (OH/NH), 2923 (CH), 1515, 1049 cm⁻¹.



(-)-1-Deoxy-1-[(3-dimethylamino-4-methylphenyl)-amino]-D-ribitol (**4b**)

0.1 mol 3-Dimethylamino-4-methyl-anilin werden mit 0.1 mol D-Ribose 1 h in 90 ml EtOH unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 90 ml Ammoniumacetat/HCl-Puffer pH 3,5 versetzt und unter Kühlen werden im Abzug 6.3 g NaBH₃CN in kleinen Portionen zugefügt. Nach 16 h Rühren wird mit HCl auf pH 0.5 eingestellt (HCN-Entwicklung!) und 1 h gerührt. Dann wird mit konz. NH₃ wieder auf pH 4.5 gebracht und stark eingeeengt. Der Rückstand wird mehrfach mit EtOH geschüttelt und die entstehende Suspension filtriert. Zum Filtrat wird das gleiche Volumen Aceton zugefügt und nochmals filtriert. Dann wird eingedampft. Es resultiert ein dunkelbraunes, zähes und zersetzliches Öl¹¹⁾. Ausbeute ca. 75%. Für die weiteren Umsetzungen ist die so gewonnene Substanz brauchbar. - C₁₄H₂₄N₂O₄ (284.4). - FAB⁺: 285 (65% [M+H]⁺), 163 (100). - FAB⁻: 283 (65% [M-H]⁻), 191 (100).

Synthese der Verbindungen 6 und 7, allgemeine Vorschrift:

4 (Mengenangaben s.u.) wird mit einem 1:2-Gemisch 2,2-Dimethoxypropan/trockenem Aceton 1 h unter Zusatz von Toluol-4-sulfonsäurehydrat (TSA-H₂O) kräftig gerührt. Danach wird eingedampft, mit NaHCO₃ alkaliert und mehrfach mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach Trocknung über Na₂SO₄ sicc. und Eindampfen erhält man bräunliche Öle, die se in die isomeren Verbindungen 6 und 7 getrennt werden. Die Verbindungen 6 verlassen jeweils vor den Isomeren 7 die Säule.

(-)-2,3,4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-1-[(3-methoxy-4-methylphenyl)-amino]-D-ribitol (**6a**)

Aus 13.2 g **4a** werden mit 125 ml/250 ml des o.a. Gemisches unter Zusatz von 10.8 g TSA-H₂O 9.5 g Rohprodukt erhalten. Je 3.2 g werden an 250 g Kieselgel mit CH₂Cl₂/Et₂O = 9/1 eluiert: 7.88 g (46%) **6a** und 0.7 g (4%) **7a**.

6a: C₁₉H₂₉NO₅ (351.4) Ber. C 64.9 H 8.32 N 4.0, Gef. C 64.5 H 8.55 N 4.0. - [α]_D²⁰ = -5.6° (c = 2.252, MeOH). - MS (70 eV): m/z = 351 (69%, M⁺), 150 (100). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 6.82 (d, J = 8 Hz, 5'-H) 6.27 (s, 2'-H) 6.08 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 5.24 (m, CF₃COOD-Austausch, NH), 4.33 (m, 1H, CH), 4.17 (m, 1H, CH), 4.09-4.04 (m, 3H, CH bzw. CH₂), 3.82-3.63 (m, 2H, CH bzw. CH₂), 3.71 (s, 3H, O-CH₃), 3.14 (m, 1H, CH), 1.99 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.38, 1.37, 1.30, 1.28 (je s, 3H, CH₃). - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 158.5 (C-3'), 147.5 (C-1'), 131.0 (C-5'), 115.8 (C-4') 109.8, 108.7 (2 x C-2 der Dioxolan Ringe), 104.6 (C-2'), 97.0 (C-6'), 78.3, 75.9, 75.3 (C-2, C-3, C-4), 68.1 (C-5), 55.1 (OCH₃), 43.9 (C-1), 28.0, 26.9, 25.5, 25.4 (4 x CH₃), 15.8 (4'-CH₃)

(-)-2,3,4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-1-[(3-methoxy-4-methylphenyl)-amino]-D-ribitol (**7a**)

Darstellung: siehe (**6a**). - [α]_D²⁰ = -51.3° (c = 1.882, MeOH). - Rotbraunes Öl. - C₁₉H₂₉NO₅ (351.4). - MS (70 eV): m/z = 351 (65%, M⁺), 150

(100). - $^1\text{H-NMR}$, ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 6.78 (d, J = 8 Hz, 5'-H), 6.25 (s, 2'-H), 6.08 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 5.35 (s, breit, D_2O -Austausch, NH), 4.13 (s, 1H, CH), 3.90 (m, 1H, CH), 3.77-3.73 (m, 3H, CH_2/CH), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.35 (m, 1H, CH), 2.88 (m, 1H, CH), 1.97 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.44, 1.29, 1.27, 1.09 (je s, 3H, CH_3). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 158.5 (C-3'), 147.4 (C-1'), 130.9 (C-5'), 115.6 (C-4'), 108.5 (quart. C-2 im 1,3-Dioxolan-Ring), 104.9 (C-6'), 101.9 (quart. C-2 im 1,3-Dioxepan-Ring), 96.9 (C-2'), 77.5, 76.7, 68.8 (C-2,3,4), 58.4 (C-5), 55.2 (OCH_3), 46.0 (C-1), 28.5, 25.7, 25.3, 23.8 (4 x CH_3), 15.3 (4'- CH_3)

(+)-2,3,4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-1-[(3-dimethylamino-4-methylphenyl)-amino]-D-ribitol (6b)

25 g 4b werden mit 225 ml 2,2-Dimethoxypropan, 450 ml trockenem Aceton und 37.5 g $\text{TSA-H}_2\text{O}$ umgesetzt und wie o.a. aufgearbeitet. Man erhält 23 g Rohprodukt, welches in 6 g Portionen an 250 g Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ = 8/2 eluiert wird. Ausbeute 13.2 g 6b (41%) und 1.3 g 7b (4%). - Braunes Öl. - $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ (364.5). - $[\alpha]_{20}^D$ = +9.9° (c = 0.403, CHCl_3). - MS (70 eV): m/z = 364 (100% M^+). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6.97 (d, J = 8 Hz, 5'-H); 6.36 (d, J = 2 Hz, 2'-H), 6.30 (dd, J = 8/2 Hz, 6'-H), 4.46-3.32 (m, 8H, 1- CH_2 , 2-H, 3-H, 4-H, 5- CH_2 , NH), 2.68 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.21 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.45, 1.43, 1.37, 1.34 (je s, 3H, CH_3). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 153.5 (C-3'), 146.9 (C-1'), 131.7 (C-5'), 121.1 (C-4'), 109.8, 108.7 (2 quart. C-2 der 1,3-Dioxolanringe), 107.2 (C-6'), 104.3 (C-2'), 78.3, 76.0, 73.3 (C-2,3,4), 68.2 (C-5), 44.1 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 43.8 (C-1), 28.1, 26.9, 25.5, 25.5 (4 x CH_3), 17.6 (4'- CH_3)

(-)-2,5,3,4-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-1-[(3-dimethylamino-4-methylphenyl)-amino]-D-ribitol (7b)

Darstellung siehe 6b. Braunes Öl. - $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ (364.5) $[\alpha]_{20}^D$ = -19.2° (c = 2.624, CHCl_3). - MS (70 eV): m/z = 364 (88%, M^+) 163 (100). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6.94 (d, J = 8 Hz, 5'-H), 6.35 (d, J = 2 Hz, 2'-H), 6.29 (dd, J = 8/2 Hz, 6'-H), 4.15-3.00 (m, 8H, 1- CH_2 , 2-H, 3-H, 4-H, 5- CH_2 , NH), 2.66 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.18 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.54, 1.37, 1.30, 1.26 (je s, 3H, CH_3). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 153.4 (C-3'), 146.9 (C-1'), 131.7 (C-5'), 121.0 (C-4'), 108.5 (quart. C-2 im 1,3-Dioxolan-Ring), 107.7 (C-6'), 104.4 (C-2'), 101.9 (quart. C-2 im 1,3-Dioxepan-Ring), 77.5, 76.7, 69.0 (C-2,3,4), 58.4 (C-5), 46.0 (C-1), 44.2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 28.5, 25.7, 25.3, 23.9 (4 x CH_3), 17.5 (4'- CH_3).

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Verbindungen 8 und 9

1 mmol des entspr. Diketals 6 wird mit 4 mmol KHCO_3 und 0.035 mmol Tetrabutylammoniumbromid in 3 ml Toluol suspendiert. Man gibt 2 mmol 2,4,6-Trichlorpyrimidin zu und erhitzt unter Rühren 16 h auf 100°C. Nach dem Abkühlen wird filtriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das so erhaltene Öl wird an Kieselgel gereinigt. Zuerst tritt überschüssiges 2,4,6-Trichlorpyrimidin, dann die unerwünschte Verbindung 9, gefolgt von 8 aus.

(-)-2,3,4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-[(2,6-dichlorpyrimidin-4-yl)-(3-methoxy-4-methylphenyl)-amino]-1-deoxy-D-ribitol (8a)

4 g Rohprodukt werden an 250 g Kieselgel gereinigt, Eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ = 9.5/0.5. Weißer Festschaum, Ausb. 54%. - $[\alpha]_{20}^D$ = -16.6° (c = 1.04, MeOH). - $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ (498.4). - MS (80 eV): m/z = 501 (3%, M^+), 499 (15, M^+), 497 (23, M^+) 285 (72), 283 (100). - $^1\text{H-NMR}$ a) ($\text{DMSO}-d_6$), 20°C: δ (ppm) = 7.30 (d, J = 8 Hz, 5'-H), 7.00 (s, 2'-H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 6.01 (s, breit, Pyrimidin-5-H), 4.38 (m, 1H, CH), 4.17-4.01 (m, 5H, CH_2/CH), 3.81-3.69 (m, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.19 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.33 (s, 6H, 2 x CH_3), 1.26, 1.23 (je s, 3H, CH_3); b) (Aceton- d_6)/-50°C: das Pyrimidin-5-H zeigt nun 2 Signale; c) in $\text{DMSO}-d_6$ /+70°C: ein scharfes Signal für das Pyrimidin-5-H

[(-)-2,3,4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-[(4,6-dichlorpyrimidin-2-yl)-(3-methoxy-4-methylphenyl)-amino]-1-deoxy-D-ribitol (9a)

Siehe 8a, Ausb. 30%, weißer Festschaum. - $[\alpha]_{20}^D$ = -11.8° (c = 1.694, CH_2Cl_2). - $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$ (498.4). - MS (80 eV): m/z = 501 (4%, M^+), 499 (20, M^+), 497 (29, M^+), 298 (64), 296 (100). - $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 7.19 (d, J = 8 Hz, 5'-H), 7.02 (s, Pyrimidin-5-H), 6.96 (d, J = 2 Hz, 2'-H), 6.84 (dd, J = 8/2 Hz, 6'-H), 4.38 (m, 1H, CH), 4.22-3.99 (m, 5H, CH_2/CH), 3.81-3.75 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.17 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.33, 1.32, 1.24, 1.23 (je s, 3H, CH_3)

(-)-2,3,4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-[(2,6-dichlorpyrimidin-4-yl)-(3-dimethylamino-4-methylphenyl)-amino]-1-deoxy-D-ribitol (8b)

5.8 g Rohprodukt werden an 250 g Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ = 9.35/0.65 eluiert, weißer Festschaum, Ausb. 35%. - $[\alpha]_{20}^D$ = -12.0° (c = 0.59, CHCl_3). - $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (511.5). - MS (80 eV): m/z = 512 (10%, M^+), 510 (15, M^+), 296 (40), 73 (100). - $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$), a) 20°C: δ (ppm) = 7.29 (d, J = 8 Hz, 5'-H), 7.02 (d, J = 2 Hz, 2'-H), 6.93 (dd, J = 8/2 Hz, 6'-H), 5.98 (s, 1H, breit, Pyrimidin-5-H), 4.35 (m, 1H, CH), 4.18-4.00 (m, 5H, CH_2/CH), 3.81-3.76 (m, 1H, CH), 2.65 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.30 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.33, 1.32, 1.25, 1.23 (je s, 3H, CH_3); b) (Aceton- d_6), -50°C: Pyrimidin-5-H zwei s, c) ($\text{DMSO}-d_6$), +78°C: Pyrimidin-5-H: scharfes s.

(-)-2,3,4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-[(4,6-dichlorpyrimidin-2-yl)-(3-dimethylamino-4-methylphenyl)-amino]-1-deoxy-D-ribitol (9b)

SC siehe 9a, gelber Festschaum, Ausb. = 42%. - $[\alpha]_{20}^D$ = -20.2° (c = 1.062, CHCl_3). - $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (511.5). - MS (70 eV): m/z = 514 (8%, M^+), 512 (38, M^+), 510 (54, M^+), 313 (14), 311 (67), 309 (100). - $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 7.18 (d, J = 8 Hz, 5'-H), 7.02 (s, 2H, 2'-H und Pyrimidin-5-H), 6.90 (dd, J = 8/2 Hz, 6'-H), 4.36-4.22 (m, 1H, CH), 4.18-3.99 (m, 5H, CH_2/CH), 3.80-3.75 (m, 1H, CH), 2.63 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.28 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.32, 1.31, 1.24, 1.23 (je s, 3H, CH_3).

Synthese der Verbindungen 10, allgemeine Vorschrift

5 mmol der betreffenden Dichlorverbindung 8 werden zu Natriumbenzylat (aus 25 mmol Na/35 mmol Benzylalkohol in 200 ml absol. Toluol) gegeben, und 16 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen gibt man 5 g Celite[®] zu, filtriert unter Nachwaschen mit Toluol, dampft ein und reinigt an Kieselgel.

(-)-1-[(2,6-Dibenzyloxy-pyrimidin-4-yl)-(3-methoxy-4-methylphenyl)-amino]-2,3,4,5-bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-D-ribitol (10a)

Eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ = 9.5/0.5 an 165 g Kieselgel, weißer Festschaum, Ausb. 74%. - $[\alpha]_{20}^D$ = -23.8° (c = 1.322, MeOH). - $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7$ (641.8) Ber. C 69.3 H 6.75 N 6.6 Gef. C 69.3 H 6.85 N 6.5. - MS (80 eV): m/z = 641 (20%, M^+), 91 (100). - $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 7.42-7.32 (m, 10H, 2 x Phenyl), 7.22 (d, J = 8 Hz, 5'-H), 6.94 (s, 2'-H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 5.37, 5.23 (je s, 2H, Benzyl- CH_2), 5.06 (s, 1H, Pyrimidin-5-H), 4.46-3.69 (m, 7H, 1- CH_2 , 2- CH , 3- CH , 4- CH , 5- CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.17 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.22 (s, 6H, 2 x CH_3), 1.20 (s, 3H, CH_3). - IR (KBr): 2979 (CH), 2930 (CH), 1611, 1588 cm^{-1} . - UV-Vis (Methanol): λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 204 (27.2), 210 (26.0), 268 nm (8.7).

(-)-1-[(2,6-Dibenzyloxy-pyrimidin-4-yl)-(3-dimethylamino-4-methylphenyl)-amino]-2,3,4,5-bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-D-ribitol (10b)

Es wird an 190 g Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ = 9.35/0.65 eluiert. Farbloses Öl, Ausb. = 76%. - $[\alpha]_{20}^D$ = -22.1° (c = 0.17, MeOH). - $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_6$ (654.8). - MS (80 eV): m/z = 654 (5% M^+), 91 (100). - $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 7.44-7.25 (m, 10H, 2 x Phenyl), 7.22 (d, J = 8 Hz, 5'-H), 7.00 (d, J = 2 Hz, 2'-H), 6.87 (dd, J = 8/2 Hz, 6'-H), 5.37 (s, 2H, Benzyl-

CH₂), 5.22 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 5.04 (s, Pyrimidin-5-H), 4.50-3.72 (m, 7H, 1-CH₂, 5-CH₂, 2-CH, 3-CH, 4-CH), 2.61 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.27 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.21 (s, 6H, 2 x CH₃), 1.19 (s, 3H, CH₃).

Synthese der Uracile 11, allgemeine Vorschrift

4 mmol der betreffenden Dibenzyl-Verbindung 10 werden in absol. MeOH mit 0.25 g Pd/C (10%) versetzt und 2 h unter Normaldruck hydriert. Nach dem Abfiltrieren wird eingedampft. Es kann einmal aus MeOH umkristallisiert werden.

(+)-6-[[2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-D-ribofuran-1-yl]-3-methoxy-4-methylphenyl]-amino-1H,3H-pyrimidin-2,4-dion (11a)

Weißer Kristall, Schmp. 208-210°C, Ausb. 100%. - $[\alpha]_D^{20} = +52.9^\circ$ (c = 1.085, MeOH). - C₂₃H₃₁N₃O₇ (461.5) Ber. C 59.9 H 6.77 N 9.1 Gef. C 59.5 H 6.96 N 9.0. - MS (80 eV): m/z = 461 (5% M⁺), 247 (100). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.4 (s, D₂O-Austausch, NH), 9.94 (s, breit, D₂O-Austausch, NH), 7.22 (d, J = 8 Hz, 5'-H), 6.90 (d, J = 2 Hz, 2'-H), 6.79 (dd, J = 8/2 Hz, 6'-H), 4.35 (m, 1H, CH), 4.22-4.17 (m, 2H, CH und Pyrimidin-5-H), 4.06-3.73 (m, 5H, 2 x CH₂, CH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.17 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.37, 1.31, 1.27, 1.26 (je s, 3H, CH₃). - IR (KBr): 3409 (NH), 3184 (NH), 2980 (CH), 2931 (CH), 1709 (4-C=O), 1646 (2-C=O), 1595, 1217 cm⁻¹. - UV-Vis (Methanol): λ_{max} (ε · 10⁻³) = 206 (26.0), 276 nm (21.8).

(+)-6-[[2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-D-ribofuran-1-yl]-3-dimethylamino-4-methylphenyl]-amino-1H,3H-pyrimidin-2,4-dion (11b)

Weißer Kristall, Schmp. 119-121°C, Ausb. 100%. - $[\alpha]_D^{20} = +67.5^\circ$ (c = 0.45, MeOH). - C₂₄H₃₄N₄O₆ (474.6) Ber. C 60.7 H 7.22 N 11.8 Gef. C 60.6 H 7.36 N 11.7. - MS (80 eV): m/z = 474 (8% M⁺), 260 (100). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.4 (s, D₂O-Austausch, NH), 9.97 (s, 1H, D₂O-Austausch, NH), 7.22 (d, J = 8 Hz, 5'-H), 6.94 (s, 1H, 2'-H), 6.85 (d, 1H, J = 8 Hz, 6'-H), 4.34 (m, 1H, CH), 4.23-4.16 (m, 1H, CH), 4.19 (s, 1H, Pyrimidin-5-H), 4.06-3.73 (m, 5H, 2 x CH₂, CH), 2.64 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.27 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.37, 1.31, 1.27, 1.26 (je s, 3H, CH₃). - IR (KBr): 3408 (NH), 3183 (NH), 2979 (CH), 2933 (CH), 2826 (CH), 2782 (CH), 1705 (4-C=O), 1650, 1643 (2-C=O), 1591 cm⁻¹. - UV-Vis (Methanol): λ_{max} (ε · 10⁻³) = 210 (22.7), 276 nm (26.0).

Cyclisierung zu den 4a-Chlor-5-thiaflavinen 13 und 14, allgemeine Vorschrift

30 mmol des gut getrockneten Uracils 11 werden in 30 ml entgastem, absol. CH₂Cl₂ gelöst, mit trockenem Argon gespült, mit 10 ml SOCl₂ tropfenweise versetzt und 3 h unter Rückfluß gekocht. Man dampft 4 x mit 25 ml CH₂Cl₂ zur Trockne ein, um SOCl₂ zu entfernen. Da die Substanzen äußerst luft-, licht- und feuchtigkeitsempfindlich sind, wurde auf eine eingehende Charakterisierung verzichtet.

10-[2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-D-ribofuran-1-yl]-4a-chlor-2,3,4,4a-tetrahydro-8-methoxy-7-methyl-10H-pyrimido[5,4-b][1,4]-benzothiazin-2,4-dion (13a)

C₂₃H₂₈ClN₃O₇S (526.0). - MS (80 eV): m/z = 527 (6% M⁺), 525 (13, M⁺), 510 (12), 491 (10), 475 (10), 431 (11), 277 (20), 276 (100).

Reduktion zu den 5-Thiaflavinen 15 und 16, allgemeine Vorschrift

Das erhaltene Rohprodukt 13a bzw. 13b/14b wird in absol. CH₂Cl₂ gelöst und unter Argon pro 3,5 mmol eingesetztem Uracil mit 1 ml wasserfreiem Hydrazin¹⁶ versetzt. Man rührt und erhitzt 2 h unter Rückfluß. Danach wird eingedampft, und sc an Kieselgel gereinigt.

(+)-10-[2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-D-ribofuran-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-7-methyl-10H-pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazin-2,4-dion (15a)

300 mg Rohprodukt werden an 11 g Kieselgel mit CH₂Cl₂/MeOH = 9/1 gereinigt. Gelbe Kristalle, Schmp. 304°C (Zers.), ab 265°C Dunkelfärbung. Ausb. (berechnet auf 11a) 73%. - $[\alpha]_D^{20} = +211.5^\circ$ (c = 0.67, CHCl₃). - C₂₃H₂₉N₃O₇S (491.6) Ber. C 56.2 H 5.95 N 8.6 Gef. C 56.0 H 5.91 N 8.4. - MS (80 eV): m/z = 491 (100%, M⁺), 476 (12), 433 (43), 375 (17), 290 (28), 276 (63), 59 (15), 43 (37). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.10, 11.05 (je s, D₂O-Austausch, NH), 6.86 (s, 6-H), 6.54 (s, 9-H), 4.42-3.68 (m, 7H, 1'-CH₂, 2'-CH, 3'-CH, 4'-CH, 5'-CH₂), 3.77 (s, 3H, 8-OCH₃), 2.04 (s, 3H, 7-CH₃), 1.36, 1.30 (je s, 3H, CH₃), 1.27 (s, 6H, 2 x CH₃). - IR (KBr): 3420 (NH), 2981 (CH), 1713 (4-C=O), 1627 (2-C=O), 1598, 1499, 1441, 1379, 1265, 1214, 1172, 1066, 842, 772, 679 cm⁻¹. - UV-Vis (Methanol): λ_{max} (ε · 10⁻³) = 210 (22.3), 230 (19.9), 250 (21.4), 286 (9.2), 362 nm (1.8).

(+)-10-[2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-D-ribofuran-1-yl]-8-dimethylamino-1,2,3,4-tetrahydro-7-methyl-10H-pyrimido[5,4-b][1,4]-benzothiazin-2,4-dion (15b)

15b fällt als Gemisch mit dem 6-Isomeren 16b an. Zur Reinigung und Trennung wird 1 g des Gemisches an 200 g Kieselgel mit CH₂Cl₂/Ethylacetat = 1/1 chromatographiert. Zuerst wird 16b, dann 15b eluiert. Ausb. (bezogen auf Uracil 11b) 51.5%, gelbe Kristalle, Schmp. 214°C (Zers.). - $[\alpha]_D^{20} = +259.5^\circ$ (c = 0.6, CHCl₃). - C₂₄H₃₂N₄O₆S (504.6) Ber. C 57.1 H 6.39 N 11.1 Gef. C 56.8 H 6.53 N 10.8. - MS (80 eV): m/z = 504 (100%, M⁺), 489 (12), 446 (26), 413 (20), 388 (11), 355 (8), 303 (20), 289 (63), 259 (7), 59 (9), 43 (21). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.08, 10.99 (je s, D₂O-Austausch, NH), 6.85 (s, 1H, 6-H), 6.57 (s, 1H, 9-H), 4.38-3.80 (m, 7H, 1'-CH₂, 2'-CH, 3'-CH, 4'-CH, 5'-CH₂), 2.60 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.14 (s, 3H, 7-CH₃), 1.37, 1.32, 1.28, 1.27 (je s, 3H, CH₃). - IR (KBr): 3419 (NH), 3169 (NH), 2979 (CH), 2932 (CH), 2781, 1719 (4-C=O), 1665, 1621 (2-C=O), 1592, 1490, 1451, 1434, 1404, 1373, 1277, 1248, 1214, 1153, 1065, 977, 908, 880, 842, 762, 679 cm⁻¹. - UV-Vis (Methanol): λ_{max} (ε · 10⁻³) = 204 (23.2), 252 (31.6), 286 (19.9), 362 nm (2.6).

(+)-10-[2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-D-ribofuran-1-yl]-6-dimethylamino-1,2,3,4-tetrahydro-7-methyl-10H-pyrimido[5,4-b][1,4]-benzothiazin-2,4-dion (16b)

Reinigung und Isolierung s. unter 15b. Ausb. (bezogen auf Uracil 11b) 13.3 %, gelbe Kristalle, Schmp. 234°C (Zers.). - $[\alpha]_D^{20} = +343.5^\circ$ (c = 0.32, CHCl₃). - C₂₄H₃₂N₄O₆S (504.6) ber. C 57.1 H 6.39 N 11.1, Gef. C 56.9 H 6.48 N 11.1. - MS (80 eV): m/z = 504 (100, M⁺), 489 (11), 446 (55), 413 (10), 388 (17), 303 (23), 289 (35), 59 (11), 43 (55). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.02, 10.64 (je s, D₂O-Austausch, NH), 6.84 (d, J = 8 Hz, 8-H), 6.62 (d, J = 8 Hz, 9-H), 4.37-3.80 (m, 7H, 1'-CH₂, 2'-CH, 3'-CH, 4'-CH, 5'-CH₂), 2.70 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.17 (s, 3H, 7-CH₃), 1.37, 1.35 (je s, 3H, CH₃), 1.28 (s, 6H, 2 x CH₃). - IR (KBr): 3419 (NH), 3178 (NH), 2979 (CH), 2928 (CH), 2784, 1719 (4-C=O), 1665, 1624 (2-C=O), 1576, 1450, 1402, 1372, 1245, 1215, 1160, 1062, 969, 884, 843, 801, 757, 663 cm⁻¹. - UV-Vis (Methanol): λ_{max} (ε · 10⁻³) = 204 (21.0), 222 (15.5), 252 (16.2), 286 (10.9), 362 nm (1.4).

Synthese der 5-Deazariboflavine 12, allgemeine Vorschrift

0.75 mmol des entspr. Uracils 11 werden in 4 ml trockenem Dimethylformamid mit 4 ml Triethylorthoformiat 2 h unter Rückfluß im Ölbad erhitzt. Man läßt abkühlen, gibt 2 ml MeOH zu und läßt 12 h bei 4°C stehen. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit wenig MeOH gewaschen. Im Falle der Dimethylaminverbindung 12b wird noch eine SC mit den Rückständen ausgeführt, um die Ausb. zu erhöhen.

(+)-10-[2,3,4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-D-ribofuran-1-yl]-3,4-dihydro-8-methoxy-7-methyl-2H-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4-dion (**12a**)

Ausb. 72%, gelbe Kristalle, Schmp. 297°C (Zers.). - $[\alpha]_{20D}^{25} = +163.1^\circ$ (c = 0.325, CHCl₃). - C₂₄H₂₉N₃O₇·0.5 H₂O Ber. C 60.0 H 6.29 N 8.7 Gef. C 59.8 H 6.15 N 8.7. - FAB⁺: 472 (90% [M-H]⁺), 414 (20), 356 (19), 300 (19), 256 (38), 57 (100). - MS (70 eV): m/z = 471 (0.2, M⁺), 456 (17), 413 (14), 398 (4), 326 (8), 300 (7), 257 (100), 214 (14), 101 (83), 43 (29). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.0 (s, D₂O-Austausch, 3-NH), 8.73 (s, 5-H), 7.83 (s, 6-H), 7.29 (s, 9-H), 5.02 (m, breit, 2H, 1'-CH₂), 4.74 (m, 2'-H), 4.49 (m, 4'-H), 4.23 (m, 3'-H), 4.19 (m, 1H, ein 5'-H), 4.05 (s, 3H, O-CH₃), 3.91 (m, 1H, ein 5'-H), 2.23 (s, 3H, 7α-CH₃), 1.45, 1.43, 1.38, 1.18 (je s, 3H, CH₃). - IR (KBr): 3415 (NH), 3174 (NH), 2980 (CH), 2931 (CH), 1676 (4-C=O), 1605 (2-C=O), 1567, 1521, 1468, 1429, 1408, 1381, 1372, 1251, 1218, 1152, 1069, 1018, 838, 796, 604 cm⁻¹. - UV-Vis (Methanol): λ_{max} (ε × 10⁻³) = 234 (45.1), 258s (20.8), 272 (21.2), 278s (21.3), 340s (6.5), 396s (21.5), 410 nm (22.1).

(+)-10-[2,3,4,5-Bis-O-(1-methylethyliden)-1-deoxy-D-ribofuran-1-yl]-8-dimethylamino-3,4-dihydro-7-methyl-2H-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4-dion (**12b**)

Ausb. 65%, gelbe Kristalle, Schmp. 278°C (Zers.), SC-Eluent CH₂Cl₂/MeOH = 9/1. - $[\alpha]_{20D}^{25} = +255.9^\circ$ (c = 0.034, CHCl₃). - C₂₅H₃₂N₄O₆·0.5 H₂O Ber. C 60.8 H 6.74 N 11.4 Gef. C 60.8 H 6.74 N 11.0. - FAB⁺: 485 (92% [M-H]⁺), 427 (32), 369 (17), 271 (55), 269 (50), 255 (35), 157 (19), 75 (59), 59 (100). - MS (70 eV): m/z = 484 (0.3%, M⁺), 483 (0.5), 469 (12), 426 (15), 339 (4), 326 (2), 313 (4), 284 (3), 270 (100), 255 (10), 239 (8), 101 (3), 43 (8). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.9 (s, D₂O-Austausch, 3-NH), 8.73 (s, 5-H), 7.82 (s, 6-H), 7.17 (s, 9-H), 4.96 (m, breit, 2H, 1'-CH₂), 4.72 (m, 2'-H), 4.43 (m, 4'-H), 4.22 (m, 3'-H), 4.19 (m, 1H, ein 5'-H), 3.89 (m, 1H, ein 5'-H), 2.98 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.39 (s, 3H, 7α-CH₃), 1.42 (s, 6H, 2 × CH₃), 1.36, 1.17 (je s, 3H, CH₃). - IR (KBr): 3431 (NH), 2978 (CH), 1672 (4-C=O), 1597 (2-C=O), 1516, 1455, 1427, 1369, 1319, 1279, 1234, 1122, 1068, 845, 796 cm⁻¹. - UV-Vis (Methanol): λ_{max} (ε × 10⁻³) = 254 (36.5), 274 (27.1), 434 nm (40.1).

Synthese der 5-Thia- und 5-Deazariboflavine 2 und 3, allgemeine Vorschrift

Für die Methoxyderivate **2a/3a** wird stark saurer Kationenaustauscher Amberlite IRA 120 P (H⁺-Form), für die Dimethylaminoverbindungen **2b/3b** 0.5 N H₂SO₄ zur sauren Hydrolyse benutzt. Bei den 5-Thiariboflavinen **2** muß unter Argon gearbeitet werden. Man erhitzt 16 h unter Rückfluß in einem MeOH-H₂O 1:1 Gemisch. Bei **2a/3a** wird heiß filtriert und im Kühlschrank stehengelassen. Bei **2b/3b** wird stark eingengt, gekühlt und filtriert. Der Rückstand wird aus Phosphatpuffer pH 5 umkristallisiert, das Filtrat mit Ba(OH)₂ neutralisiert, filtriert und eingedampft. Es folgt eine SC.

(+)-10-(1-Deoxy-D-ribofuran-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-7-methyl-10H-pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazin-2,4-dion (**2a**)

H ellgelbe Kristalle, licht- und luftempfindlich, hygroskopisch, Ausb. 75%, SC an Kieselgel mit Ethylacetat/MeOH/10% HOAc 8.5/1/0.5, Schmp. 210°C (Zers.). - $[\alpha]_{20D}^{25} = +79.1^\circ$ (c = 0.3705, 1 molare Na₂CO₃-Lsg.). - C₁₇H₂₁N₃O₇·1.5 H₂O (438.5) Ber. C 46.6 H 5.28 N 9.6 Gef. C 46.3 H 5.12 N 9.1. - FAB⁺: 821 (2%, [2M-H]⁺), 410 (100, [M-H]⁺), 276 (25), 181 (15), 151 (10). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.49, 11.03 (je s, D₂O-Austausch, NH), 6.94 (s, 6-H), 6.79 (s, 9-H), 5.60, 5.13, 4.81 (je s, 1H, D₂O-Austausch, OH), 4.43 (m, CH), 4.24 (m, CH), 4.03 (m, CH), 3.87-3.83 (m, 3H, CH₂/CH), 3.83 (s, 3H, O-CH₃), 3.69 (m, CH), 2.06 (s, 3H, 7α-CH₃). - IR (KBr): 3386 (OH), 2949 (CH), 1708 (4-C=O), 1625 (2-C=O), 1596, 1500, 1442, 1408, 1347, 1303, 1272, 1190, 1174, 1119, 1048,

874, 762, 682 cm⁻¹. - UV-Vis (Methanol): λ_{max} (ε × 10⁻³) = 204 (21.8), 210 (20.2), 230 (19.6), 252 (21.0), 288 (8.3), 362 nm (1.5).

(+)-10-(1-Deoxy-D-ribofuran-1-yl)-8-dimethylamino-1,2,3,4-tetrahydro-7-methyl-10H-pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazin-2,4-dion (**2b**)

Ausb. 70%, gelbe, licht- und luftempfindliche Kristalle, Schmp. 205°C (Zers.). - $[\alpha]_{20D}^{25} = +231.9^\circ$ (c = 0.091, MeOH). - C₁₈H₂₅N₄O₆·H₂O (540.6) Ber. C 40.0 H 5.22 N 10.4 Gef. C 39.9 H 5.10 N 10.6. - FAB⁺: 423 (100%, [M-H]⁺), 409 (13), 289 (31). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.4, 11.1 (je s, D₂O-Austausch, NH), 7.33 (s, 6-H), 7.07 (s, 9-H), 4.16-3.51 (m, 7H, 1'-CH₂, 2'-CH, 3'-CH, 4'-CH, 5'-CH₂), 3.17 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.34 (s, 3H, 7α-CH₃). Die OH-Protonen erhöhten im Bereich von 5.5-4.0 ppm die Grundlinie. - IR (KBr): 3390 (breit, OH), 2924 (CH), 1708 (4-C=O), 1638 (2-C=O), 1597, 1495, 1460, 1407, 1342, 1287, 1260, 1216, 1140, 1112, 1036, 878, 762, 680, 655, 618 cm⁻¹. - UV-Vis (Methanol): λ_{max} (ε × 10⁻³) = 206 (13.1), 210 (13.7), 218 (13.9), 250 (18.8), 286 (12.5), 362 nm (1.5).

(+)-10-(1-Deoxy-D-ribofuran-1-yl)-3,4-dihydro-8-methoxy-7-methyl-2H-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4-dion (**3a**)

Ausb. 52%, Schmp. 290°C (Zers.). - $[\alpha]_{20D}^{25} = +248.7^\circ$ (c = 8.725 × 10⁻³, DMF). - C₁₈H₂₁N₃O₇·H₂O Ber. C 52.8 H 5.66 N 10.3 Gef. C 52.9 H 5.34 N 10.2. - FAB⁺: 480 (100%, [Glycerin-M-H-Cluster]⁺), 420 (24), 404 (40), 390 (22%, [M-H]⁺), 346 (31), 300 (31), 270 (76), 256 (25). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.97 (s, D₂O-Austausch, 3-NH), 8.78 (s, 5-H), 7.87 (s, 6-H), 7.49 (s, 9-H), 5.24 (m, 2H, ein H mit D₂O austauschbar, OH/CH), 4.90-4.81 (m, 2H, D₂O-Austausch, 2 × OH), 4.54 (m, 2H, ein H mit D₂O austauschbar, OH/CH), 4.24 (m, 1H, CH), 4.00 (s, 3H, O-CH₃), 3.65 (m, 3H, CH₂ und CH), 3.49 (m, 1H, CH), 2.24 (s, 3H, 7α-CH₃). - ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 163.5 (C-8), 162.2 (C-4), 157.9 (C-10a), 156.3 (C-2), 142.1 (C-9a), 140.4 (C-5), 131.1 (C-6), 125.0, 115.4, 111.3 (C-5a, C-7, C-4a), 98.0 (C-9), 73.2 (C-4'), 72.8 (C-3'), 69.5 (C-2'), 63.3 (C-5'), 56.4 (O-CH₃), 47.4 (C-1'), 15.4 (7-CH₃). - IR (KBr): 3381 (OH), 3011 (CH), 1688 (4-C=O), 1652, 1599 (2-C=O), 1569, 1517, 1471, 1433, 1399, 1371, 1255, 1153, 1130, 1014, 857, 795, 606 cm⁻¹. - UV-Vis (Methanol): λ_{max} (ε × 10⁻³) = 234 (62.1), 258s (31.1), 270 (31.5), 278s (30.7), 342 (9.4), 406 nm (28.9).

(-)-10-(1-Deoxy-D-ribofuran-1-yl)-8-dimethylamino-3,4-dihydro-7-methyl-2H-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4-dion (**3b**)

Ausb. 54%, Schmp. 266°C (Zers.), SC an Kieselgel, Eluent CH₂Cl₂/MeOH = 8/2. - $[\alpha]_{20D}^{25} = -7.4^\circ$ (c = 0.7935, MeOH). - C₁₉H₂₄N₄O₆ (404.4) Ber. C 56.4 H 5.98 N 13.9 Gef. C 56.2 H 5.76 N 13.5. - FAB⁺: 405 (100%, [M-H]⁺), 271 (37), 269 (27), 255 (18), 75 (26), 57 (29). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.9 (s, D₂O-Austausch, 3-NH), 8.71 (s, 5-H), 7.80 (s, 6-H), 7.32 (s, 9-H), 5.23 (s, breit, D₂O-Austausch, OH), 5.01 (s, 1H, CH), 4.90 (s, breit, 2H, D₂O-Austausch, 2 × OH), 4.62 (m, 1H, CH), 4.56 (s, breit, 1H, D₂O-Austausch, OH), 4.22 (s, 1H, CH), 3.64 (m, 3H, CH/CH₂), 3.49 (m, 1H, CH), 2.95 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.38 (s, 3H, 7α-CH₃). - IR (KBr): 3450 (OH), 2999 (CH), 2930 (CH), 1665 (4-C=O), 1625, 1585 (2-C=O), 1504, 1439, 1390, 1366, 1240, 1213, 1110, 1077, 1012, 928, 791, 619 cm⁻¹. - UV-Vis (Methanol): λ_{max} (ε × 10⁻³) = 254 (24.0), 274 (18.3), 434 nm (25.6).

Literatur

- 1 Fa. Hoffmann - La Roche AG, CH-4002 Basel.
- 2 Teil der in Vorbereitung befindlichen Dissertation D. Hochhuth.
- 3 H. Fenner, *Arzneim. Forsch.* 20, 1815 (1970).
- 4 D. O'Brien, L. Weinstock, und C. Cheng, *J. Heterocycl. Chem.* 7, 99 (1970).

- 5 L. Eirich und D. Vogels, *Biochemistry* 17, 4583 (1978).
- 6 A. Eker, A. Pol, P. van der Meyden und G. Vogels, *FEMS Microbiol. Letters* 8, 161 (1980).
- 7 a) M. Janda und P. Hemmerich, *Angew. Chem.* 88, 475 (1976);
b) H. Fenner, R. Grauert und L. Tessendorf, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 314, 874 (1981).
- 8 H. Fenner, R. Grauert, P. Hemmerich, H. Michel und V. Massey, *Eur. J. Biochem.* 95, 183 (1979).
- 9 A. Mecklenburg, Dissertation FU Berlin (1985).
- 10 F. Yoneda, Y. Sakuma, M. Ichiba und K. Shinomura, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 830 (1976).
- 11 S. Kasay, R. Miura und K. Matsui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 48, 2877 (1975).
- 12 J. Buchanan, A. Edgar, D. Rawson, P. Shahidi und R. Wightman, *Carbohydrat. Res.* 100, 75 (1982).
- 13 E. Dehmlow, R. Thieser, H. Zahalka und Y. Sasson, *Tetrahedron Lett.* 1985, 297.
- 14 F. Yoneda, Y. Sakuma, S. Mizumoto und R. Ho, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1976, 1805.
- 15 J. Lhoste, V. Favaudon, S. Ghisla und J. Hastings, in: *Flavins and Flavoproteins, Proceedings of the 6th. International Symposium on Flavins and Flavoproteins*, Ed. K. Yagi, T. Yamano, S. 131, University Park Press, Baltimore 1980; C.A. 94, 98615t (1981).
- 16 nach E. Nachbaur, und G. Leiseder, *Mh. Chem.* 102, 1722 (1971); ein Vakuum von 1.5-2 Torr erwies sich als ausreichend.

[Ph725]