

Nucleoside, VII¹⁾**Allgemeine Synthese von Pteridin-*N*-8-glycosiden**

Wolfgang Pfeleiderer*, Dieter Autenrieth*) und Margarete Schranner

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz, D-7750 Konstanz, Postfach 733

Eingegangen am 30. August 1972

Es wird eine Methode beschrieben, welche erstmals auf direktem Wege erlaubt, 7-Oxo-7,8-dihydropteridine über die 7-(Trimethylsiloxy)-Derivate mit Halogenosen in die entsprechenden 7-Oxo-7,8-dihydropteridin-*N*-8-glycoside zu überführen. Daneben werden in untergeordnetem Maße auch 7-(Glycosyloxy)pteridine gefunden, die sich chromatographisch abtrennen lassen. Die Strukturen werden UV- und NMR-spektroskopisch ermittelt.

Nucleosides, VII¹⁾**A General Synthesis of Pteridine-*N*-8-glycosides**

A synthetic method for the direct *N*-8 glycosidation of 7-oxo-7,8-dihydropteridines *via* the 7-(trimethylsiloxy) derivatives with halo-sugars is described for the first time. 7-(Glycosyloxy)pteridines are also formed as minor reaction products. Separation and purification is achieved by chromatographic techniques. Structure elucidations are based on u.v. and n.m.r. spectroscopic data.

In einer Reihe von Untersuchungen²⁻⁵⁾ haben wir gezeigt, daß bei der Direktglycosidierung von 7-Oxo-7,8-dihydropteridinen nach den bekannten Schwermetallverfahren der Purin-⁶⁾ und Pyrimidinreihe⁷⁾ stets eine 7-*O*- und keine *N*-8-Substitution erfolgt. Pteridin-*N*-8-glycoside waren daher bis jetzt lediglich auf indirektem Wege über 4-(Glycosylamino)pyrimidin-Derivate⁸⁻¹²⁾ zugänglich, wobei der entscheidende Schritt bei der Realisierung der Synthese von Pteridin-*N*-8-ribosiden¹²⁾ in einer Schmelz kondensationsreaktion¹¹⁾ zwischen 4-Amino-5-nitropyrimidinen und vollacylierten Ribose-Derivaten bestand. Nachdem es uns vor kurzem gelungen war, das ebenfalls zur *O*-Glycosidierung neigende 2-Chinoxalon-System¹³⁾ erfolgreich am

*) Teil der Dissertation D. Autenrieth, Univ. Konstanz 1971.

1) VI. Mittel.: A. Myles und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **105**, 3327 (1972).2) W. Pfeleiderer und R. Lohrmann, Chem. Ber. **95**, 738 (1962).3) W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **95**, 1621 (1962).

4) W. Pfeleiderer, R. Lohrmann, F. Reisser und D. Söll, in Pteridine Chemistry, S. 87, Pergamon Press, Oxford 1964.

5) W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **99**, 536 (1966).6) J. A. Montgomery und H. J. Thomas, Advances Carbohydrate Chem. **17**, 301 (1962).7) J. J. Fox und I. Wempen, Advances Carbohydrate Chem. **14**, 283 (1959).8) W. Pfeleiderer und D. Söll, J. heterocycl. Chem. **1**, 23 (1964).9) E. Bühler und W. Pfeleiderer, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 3007.10) W. Pfeleiderer und E. Bühler, Chem. Ber. **99**, 3022 (1966).11) H. Rokos und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **104**, 748 (1971).12) H. Rokos und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **104**, 770 (1971).13) F. Reisser und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **99**, 547 (1966).

Kern zu *N*-1-Ribosiden auf direktem Wege umzusetzen¹⁴⁾, haben wir dieses Verfahren jetzt auch auf 7-Oxo-7,8-dihydropteridine übertragen¹⁵⁾. Die Basis hierfür bildet die *Birkofer*-Variante¹⁶⁾ der *Hilbert-Johnson*-Synthese^{17,18)}, welche in neuerer Zeit mit viel Erfolg vor allem in der Pyrimidinnucleosid-Reihe^{19–23)} und bei verwandten Stickstoff-Heterocyclen^{24–29)} angewendet wurde.

Im ersten Schritt der Synthese wurden das 7-Oxo-7,8-dihydropteridin (**1**) und seine Derivate **2–4** zunächst „silyliert“, wofür sich mehrstündiges Kochen in Hexamethyldisilazan (HMDS) am besten bewährt hat. Das meist schwerlösliche Ausgangspteridin löst sich dabei im Silylierungsmittel auf. Die Reaktion kann durch Zusatz von etwas Säure oder Ammoniumsulfat stark katalysiert werden. Man zieht daraufhin das überschüssige HMDS ab und isoliert die Trimethylsilyl-Verbindungen **5–8** durch Hochvakuumdestillation. Es zeigte sich bei allen bis jetzt untersuchten Pteridin-Derivaten, daß Lactamgruppierungen in diesem System generell am exocyclischen Sauerstoff trimethylsilyliert werden und Aminogruppen stets nur eine Monosubstitution erfahren. Bei den Reaktionsprodukten **5–8** handelt es sich demnach durchweg um 7-(Trimethylsilyloxy)pteridine, wie man leicht am Fehlen der C=O-Bande im IR-Spektrum feststellen kann und die somit als cyclische Imidoester alle strukturellen Voraussetzungen für eine erfolgreiche *Hilbert-Johnson*-Reaktion mitbringen.

Bei den Glycosidierungsreaktionen der Silyl-Verbindungen mit verschiedenen Halogenosen haben sich dann die „*Wittenburg*-Bedingungen“⁽¹⁹⁾ — mehrstündiges Kochen in Benzol bei Gegenwart von HgO/HgBr₂ — als recht günstig und allgemein anwendbar erwiesen. Wir konnten feststellen, daß in allen untersuchten Beispielen und unabhängig von der chemischen Natur des Zucker-Derivates eine bevorzugte Bildung von 7-Oxo-7,8-dihydropteridin-*N*-8-glycosiden erfolgt.

Daneben werden allerdings fast immer noch weitere Reaktionsprodukte in mehr oder weniger hoher Ausbeute gebildet, wodurch sich Aufarbeitung und Isolierung der gesuchten Produkte beträchtlich erschwert. Es erweist sich jedoch als günstig, daß

14) W. Pfeleiderer und M. Schranner, Chem. Ber. **104**, 1915 (1971).

15) W. Pfeleiderer, D. Autenrieth und M. Schranner, Angew. Chem. **83**, 971 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. **10**, 928 (1971).

16) L. Birkofer, A. Ritter und H.-P. Köhlthau, Chem. Ber. **97**, 934 (1964); L. Birkofer und A. Ritter, Angew. Chem. **77**, 414 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 417 (1965).

17) G. E. Hilbert und T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **52**, 4489 (1930).

18) J. Pliml und M. Prystas, Advances heterocycl. Chem. **8**, 115 (1967).

19) E. Wittenburg, Chem. Ber. **101**, 1095; 1614 (1968).

20) U. Niedballa und H. Vorbrüggen, Angew. Chem. **82**, 449 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. **9**, 461 (1970).

21) H. Vorbrüggen und U. Niedballa, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 3571.

22) M. W. Winkley und R. K. Robins, J. chem. Soc. [London] C **1969**, 791.

23) M. W. Winkley, J. chem. Soc. [London] C **1970**, 1365.

24) G. R. Revankar und L. B. Townsend, J. heterocycl. Chem. **5**, 785 (1968).

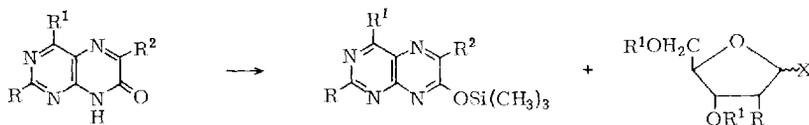
25) R. L. Tolman, G. L. Tolman, R. K. Robins und L. B. Townsend, J. heterocycl. Chem. **7**, 799 (1970).

26) J. T. Witkowski und R. K. Robins, J. org. Chemistry **35**, 2635 (1970).

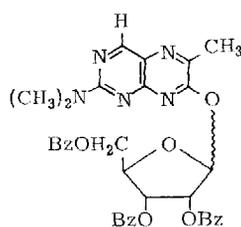
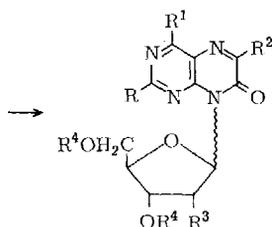
27) B. L. Currie, R. K. Robins und M. J. Robins, J. heterocycl. Chem. **7**, 323 (1970).

28) B. L. Currie, M. J. Robins und R. K. Robins, J. heterocycl. Chem. **8**, 221 (1971).

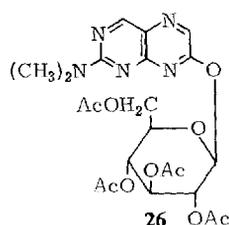
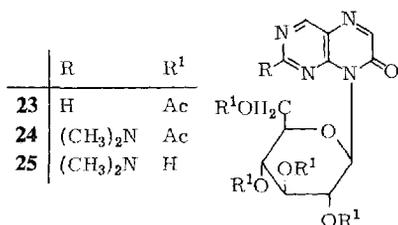
29) M. W. Winkley, G. F. Judd und R. K. Robins, J. heterocycl. Chem. **8**, 237 (1971).



| | R | R ¹ | R ² | | R | R ¹ | R ² | | X | R | R ¹ |
|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------|-----------|-----|----------------|
| 1 | H | H | H | 5 | H | H | H | 9 | Br | OBz | Bz |
| 2 | (CH ₃) ₂ N | H | H | 6 | (CH ₃) ₂ N | H | H | | 10 | Cl | H |
| 3 | (CH ₃) ₂ N | H | CH ₃ | 7 | (CH ₃) ₂ N | H | CH ₃ | | | | |
| 4 | NH ₂ | (CH ₃) ₂ N | H | 8 | (CH ₃) ₃ SiNH | (CH ₃) ₂ N | H | | | | |



| | R | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ |
|-----------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| 11 | β H | H | H | OBz | Bz |
| 12 | β (CH ₃) ₂ N | H | H | OBz | Bz |
| 13 | β (CH ₃) ₂ N | H | H | OH | H |
| 14 | β (CH ₃) ₂ N | H | CH ₃ | OBz | Bz |
| 15 | β (CH ₃) ₂ N | H | CH ₃ | OH | H |
| 16 | β NH ₂ | (CH ₃) ₂ N | H | OBz | Bz |
| 17 | β NH ₂ | (CH ₃) ₂ N | H | OH | H |
| 18 | α NH ₂ | (CH ₃) ₂ N | H | OBz | Bz |
| 19 | α NH ₂ | (CH ₃) ₂ N | H | OH | H |
| 20 | α (CH ₃) ₂ N | H | H | H | <i>p</i> -Cl-Bz |
| 21 | α (CH ₃) ₂ N | H | H | H | H |

22**26**

unter den angewandten Bedingungen bei Anwesenheit einer 2-Acyloxy-Gruppe in der Kohlenhydratkomponente der Reaktionsablauf sterisch kontrolliert³⁰⁾ ist und es bei Ribosidierungen und Glucosidierungen zur fast ausschließlichen Bildung von β-gly-

³⁰⁾ H. G. Fletcher, Trans. New York Acad. Sci. Ser. II, **30**, 649 (1968).

cosidischen Bindungen kommt. Für die Trennung der Substanzgemische war die präparative Schicht- bzw. Säulenchromatographie auf Kieselgel die Methode der Wahl.

Ausgehend von 7-(Trimethylsilyloxy)pteridin (**5**) erhielten wir mit 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-brom-*D*-ribofuranose (**9**) das 7-Oxo-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (**11**) mit 41% Ausbeute, während aus der analogen Umsetzung mit Acetobromglucose das entsprechende *N*-8-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl)- β -*D*-glucopyranosid (**23**) nur mit 7.5% Ausbeute isoliert werden konnte. Mit 2-(Dimethylamino)-7-(trimethylsilyloxy)pteridin (**6**) wurde in etwa dasselbe Resultat erhalten, denn **9** reagierte glatt mit 49% Ausbeute zum 2-(Dimethylamino)-7-oxo-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (**12**), wogegen mit α -Acetobromglucose wiederum ein schwer zu trennendes Substanzgemisch resultierte. Es konnten hieraus zwei Produkte in geringer Ausbeute isoliert und als das *N*-8- (**24**) bzw. 7-*O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl)- β -*D*-glucopyranosid (**26**)⁵⁾ identifiziert werden. In analoger Weise setzte sich auch das 2-(Dimethylamino)-6-methyl-7-(trimethylsilyloxy)pteridin (**7**) mit **9** in 77proz. Ausbeute zum Isomerengemisch **14** + **22** um, dessen Auftrennung in die reinen Komponenten ähnlich schwierig und verlustreich war. Es zeigte sich hierbei, daß **22** sogar aus dem α - und β -Anomeren besteht, deren Separierung durch Mehrfachentwicklung dünnenschichtchromatographisch gelang. Die Strukturzuordnungen haben wir NMR-spektroskopisch auf der Basis der chemischen Verschiebungen der anomeren 1'-H ($\delta = 7.3$ bzw. 7.2 ppm in CDCl₃) vorgenommen, wobei das Signal bei tieferem Feld die α - und das bei höherem Feld die β -Konfiguration repräsentieren dürfte.

Ausgehend vom 2-Amino-4-(dimethylamino)-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**4**) ist zunächst aufgefallen, daß dieses temperaturstabile, schwerlösliche Produkt nach zweifacher Silylierung zu **8** ebenfalls i. Hochvak. noch destillierbar ist. Aus der Ribosidierung mit **9** in Benzol und unter dem katalytischen Einfluß von HgO/HgBr₂ resultierte das erwartete 2-Amino-4-(dimethylamino)-7-oxo-8-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -*D*-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (**16**) mit 36% Reinausbeute. Ein weiteres interessantes Ergebnis wurde bei der Umsetzung von **8** mit **9** in Acetonitril ohne Katalysatorzusatz bei Raumtemp. beobachtet. Der chromatographisch verfolgte Reaktionsverlauf ließ hier neben **16** eine weitere ähnlich wandernde und im Fluoreszenzverhalten identische Komponente erkennen, welche nach Isolierung mittels präparativer Schichtchromatographie anhand des NMR-Spektrums als das α -Anomere **18** identifiziert wurde. Dieses Ergebnis ist insofern von Bedeutung, als sich die mitunter gewünschten 1',2'-*cis*-Nucleoside offenbar immer unter den Reaktionsprodukten befinden, wenn die Glycosidierung mit Halogenosen über eine echte Quartärisierung am Stickstoff abläuft.

Auch die Umsetzung mit dem 2-Desoxyribose-Derivat **10** ordnete sich in das allgemeine Reaktionsschema ein und lieferte mit **6** als Hauptprodukt ein Pteridin-*N*-8-(2-desoxynucleosid) (**20**). Aus dem aus ca. 8 Komponenten zusammengesetzten Reaktionsgemisch wurde durch schichtchromatographische Auftrennung mit Mehrfachentwicklung lediglich die Hauptbande eluiert und weiterverarbeitet. Aus dem NMR-Spektrum des reinen Produktes ließ sich am Multiplet des anomeren 1'-H-

Protons in Analogie zu den Befunden in der Purin-(2-desoxynucleosid)-Reihe³¹⁾ die α -Konfiguration der glycosidischen Bindung ablesen. Durch Entkopplungsexperimente und Gesamtanalyse des Spektrums konnte die Struktur als 8-[3,5-Bis-*O*-(*p*-chlorbenzoyl)-2-desoxy- α -D-ribofuranosyl]-2-(dimethylamino)-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**20**) eindeutig gesichert werden.

Für die Entacylierung der geschützten Produkte zu den freien *N*-8-Glycosiden **13**, **15**, **17**, **19**, **21** und **25** erwies sich die Methode nach *Zemplén*³²⁾ mittels Natriummethylat am vorteilhaftesten. Die Alkalilabilität der 7-*O*-Glycoside und ihre Rückspaltung in die Ausgangspteridine erlaubte es ferner, die mitunter schwierig zu trennenden 7-*O*-, *N*-8-Isomerengemische direkt für die Gewinnung der freien Pteridin-*N*-8-nucleoside einzusetzen. Die genaue Konstitutionsermittlung der synthetisierten Produkte bestand in einer zweifachen Problematik, da neben der Festlegung der Konfiguration der glycosidischen Bindung in erster Linie die Verknüpfungsstelle zwischen Kohlenhydratrest und Aglycon ermittelt werden mußte. Hierfür bot sich der UV-spektroskopische Vergleich mit den entsprechenden *N*-8-Alkyl- bzw. 7-Methoxy-pteridinen an, zumal sich die UV-Spektren beider Typen charakteristisch unterscheiden (Tab. 1).

Neben dem Vergleich der Lage der Absorptionsmaxima vermittelt die Gegenüberstellung der gesamten Kurvenverläufe oft ein viel klareres Bild, da sich die zusätzlichen Eigenabsorptionen gewisser Schutzgruppen, wie etwa die Benzoylreste, in bestimmten Bereichen störend bemerkbar machen (Abbild. 1 und 2).

Die Acetyl-Derivate bzw. die entacylierten Glycoside sind demzufolge die geeigneteren Komponenten für den Spektrenvergleich. Noch eindeutiger wird die Zuordnung, wenn man nach Bestimmung der *pK*-Werte die Verschiebungen der Maxima in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung (Abbild. 3) berücksichtigt.

Bei der Konfigurationsermittlung der glycosidischen Bindungen darf davon ausgegangen werden, daß bei Anwesenheit einer 2-Acyloxy-Funktion im Kohlenhydrat die Synthesen bevorzugt unter sterischer Kontrolle³⁰⁾ ablaufen und die Hauptprodukte der Ribose- und Glucose-Reihe gemäß der *Tipson-Bakerschen* „*trans*-Regel“^{33,34)} β -Konfiguration besitzen. Die β -glycosidische Verknüpfung in den Pteridin-*N*-8- und -7-*O*-glucosiden ließ sich dann mit Hilfe der NMR-Spektren bestätigen, da die Kopplungskonstanten der Protonen des jeweiligen 1'-H aufgrund des hohen Wertes von $J_{1',2'} \sim 8-9$ Hz nach der *Karplus*-Beziehung³⁵⁾ eine klare Zuordnung erlauben. Zur Klärung der Verhältnisse bei den Pteridin-ribosiden sind wir vorläufig noch auf Analogieschlüsse angewiesen, da sich selbst aus genauen NMR-Analysen bis jetzt noch keine absoluten Kriterien für eine eindeutige Konfigurationszuordnung der glycosidischen Bindung finden ließen³⁵⁾. Lediglich bei Vorliegen beider Anomere, wie im Falle **16/18** bzw. **17/19**, läßt sich anhand der chemischen Verschiebung des jeweiligen 1'-H ein eindeutiger Strukturbeweis führen.

31) *M. J. Robins* und *R. K. Robins*, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 4934 (1965).

32) *G. Zemplén*, *A. Geres* und *J. Hadacsy*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **69**, 1827 (1936).

33) *R. S. Tipson*, *J. biol. Chemistry* **130**, 55 (1939).

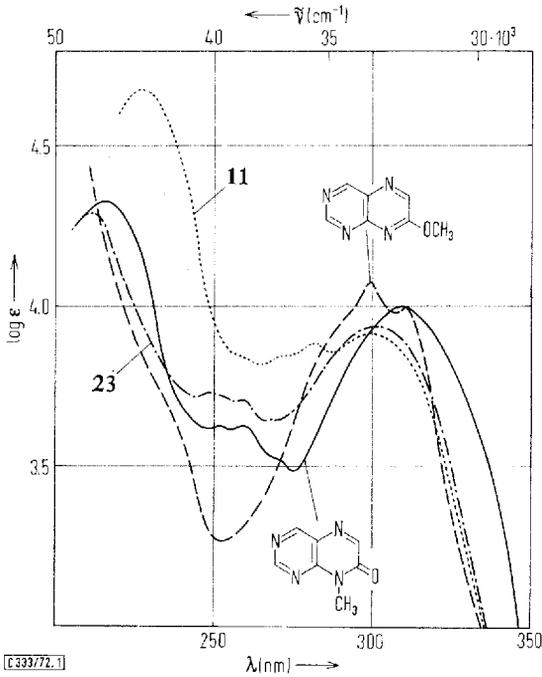
34) *B. R. Baker*, *Ciba Foundation Symposium, Chemistry and Biology of Purines*, S. 120, *J. and A. Churchill Ltd., London* 1957.

35) *L. D. Hall*, *Advances Carbohydrate Chem.* **19**, 51 (1964).

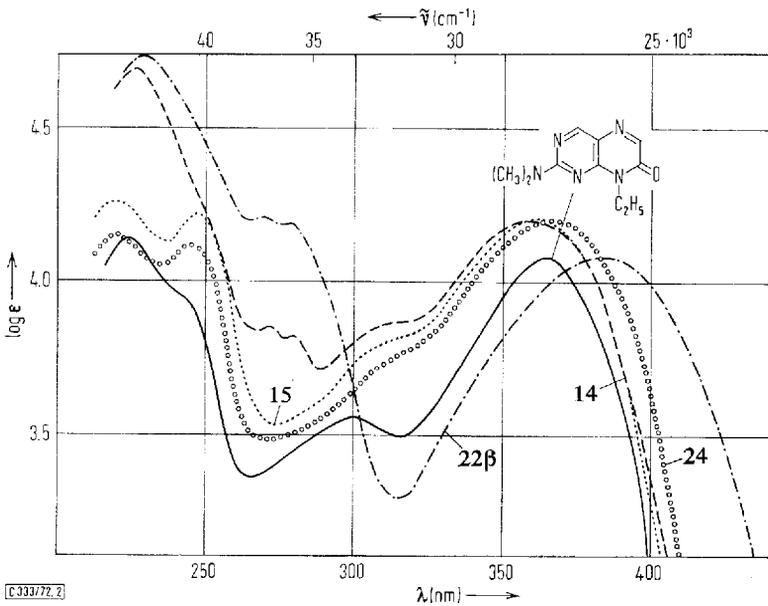
Tab. 1. UV-Spektren von Pteridin-glycosiden

| | pK-Werte in H ₂ O 20° | | λ _{max} (nm) | | UV-Absorptionsspektren | | | lg ε | pH-Wert | Mole- kül- art | | | | | |
|---|--|-------------|-----------------------|-------|------------------------|-------|-----|------|---------|----------------------|--------|--------|----------|-----|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7-Methoxypteridin | | | 215 | 251 | [293] | 301 | 313 | | | 0 | | | | | |
| 8-Methyl-7-oxo- 7,8-dihydropteridin | | | 228 | 250 | [272] | 282 | 300 | 4.33 | 3.63 | [3.92] | 4.04 | 3.98 | Methanol | 0 | |
| 11 | | | 212 | 259 | [272] | 282 | 300 | 4.68 | 3.73 | [3.84] | 3.89 | 3.92 | Methanol | 0 | |
| 8-Äthyl-2-(dimethylamino)- 7-oxo-7,8-dihydropteridin 5) | | | 223 | [242] | | 269 | 301 | 4.29 | 3.71 | [3.84] | 3.65 | 3.94 | Methanol | 0 | |
| 12 | | | 228 | 272 | [282] | 300 | 364 | 4.14 | [3.95] | | 3.55 | 4.07 | Methanol | 0 | |
| 13 | | | 220 | 246 | | 272 | 363 | 4.76 | | 3.89 | [3.84] | 4.23 | Methanol | 0 | |
| 20 | | | 219 | 247 | | [310] | 365 | 4.29 | 4.17 | [3.68] | 4.22 | 4.22 | Methanol | 0 | |
| 21 | | | 220 | 246 | | [310] | 363 | 4.71 | | [3.81] | 4.24 | 4.24 | Methanol | 0 | |
| 24 | | | 219 | 244 | | [310] | 365 | 4.29 | 4.15 | [3.74] | 4.22 | 4.22 | Methanol | 0 | |
| 25 | | | 220 | 244 | | [310] | 363 | 4.15 | 4.11 | [3.71] | 4.20 | 4.20 | Methanol | 0 | |
| 26 | | | 220 | 244 | | [310] | 363 | 4.20 | 4.09 | [3.73] | 4.14 | 4.14 | Methanol | 0 | |
| 14 | | | 226 | 271 | 279 | [315] | 360 | 4.36 | 3.97 | | 4.00 | 4.00 | Methanol | 0 | |
| 15 | | | 219 | 247 | | [315] | 363 | 4.70 | 3.85 | [3.87] | 4.20 | 4.20 | Methanol | 0 | |
| 22α | | | 230 | 272 | 279 | | 385 | 4.26 | 4.21 | [3.82] | 4.20 | 4.20 | Methanol | 0 | |
| 22β | | | 230 | 272 | 279 | | 385 | 4.72 | 4.19 | 4.18 | 4.07 | 4.07 | Methanol | 0 | |
| 2-Amino-4-(dimethyl- amino)-8-methyl-7-oxo- 7,8-dihydropteridin | | 3.01 ± 0.08 | 214 | [235] | 279 | | 362 | 4.72 | 4.19 | 4.18 | 4.07 | 4.07 | Methanol | 0 | |
| 16 | | | 223 | | | 308 | 344 | 4.54 | [4.01] | 4.23 | 4.18 | 4.18 | Methanol | 0 | |
| 18 | | | 208 | [235] | 274 | | 364 | 4.50 | | 4.21 | 4.25 | 4.25 | 1.0 | + | |
| 17 | | | 228 | 277 | | 370 | | 4.54 | [4.01] | 4.22 | 4.17 | 4.17 | 5.0 | 0 | |
| | | | 228 | 276 | | 369 | | 4.67 | 4.27 | 4.14 | 4.14 | 4.14 | Methanol | 0 | |
| | | | 208 | [236] | 277 | | 370 | 4.74 | 4.32 | 4.22 | 4.22 | 4.22 | Methanol | 0 | |
| | 2.69 ± 0.1 | | 222 | | | 312 | 349 | 4.46 | [3.94] | 4.14 | 4.20 | 4.15 | 1.0 | + | |
| | | | 207 | 240 | 277 | [305] | 372 | 4.47 | | | 4.20 | 4.15 | 5.0 | 0 | |
| 19 | | | 209 | [235] | 277 | | 369 | 4.51 | 3.98 | 4.18 | [3.75] | 4.13 | Methano | 0 | |
| | 2.69 ± 0.05 | | 222 | | | 312 | 348 | 4.45 | [3.95] | 4.16 | 4.10 | 4.10 | 1.0 | + | |
| | | | 208 | 237 | 277 | [305] | 371 | 4.42 | 4.50 | 4.00 | 4.20 | [3.79] | 4.15 | 5.0 | 0 |

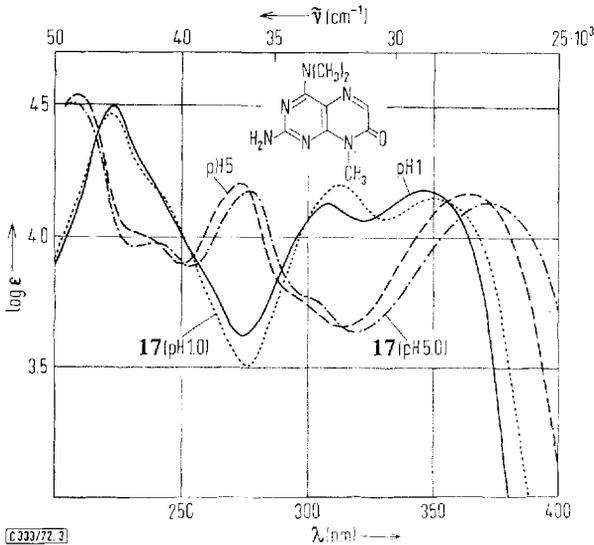
[] Schulter.



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren von 8-Methyl-7-oxo-7,8-dihydropteridin ———, 7-Methoxypteridin — — —, 11 ····· und 23 - - - - in Methanol

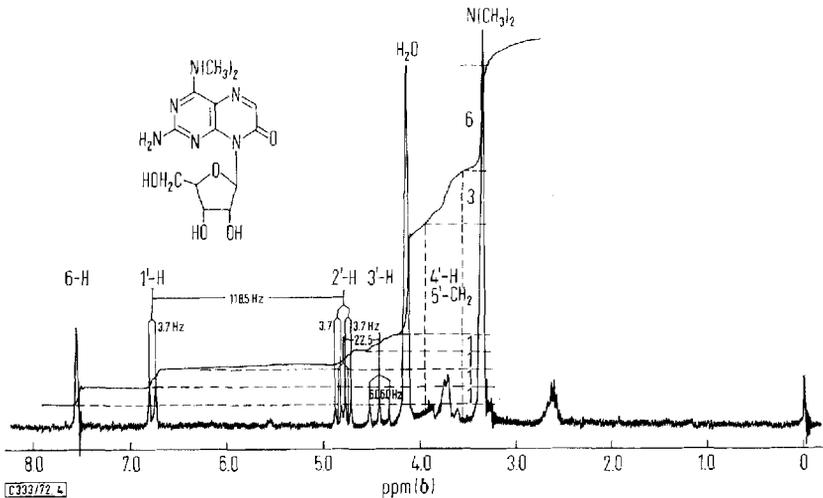


Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren von 8-Äthyl-2-(dimethylamino)-7-oxo-7,8-dihydropteridin ———, 14 - - -, 15 ·····, 22 β - · - · und 24 ○ ○ ○ in Methanol

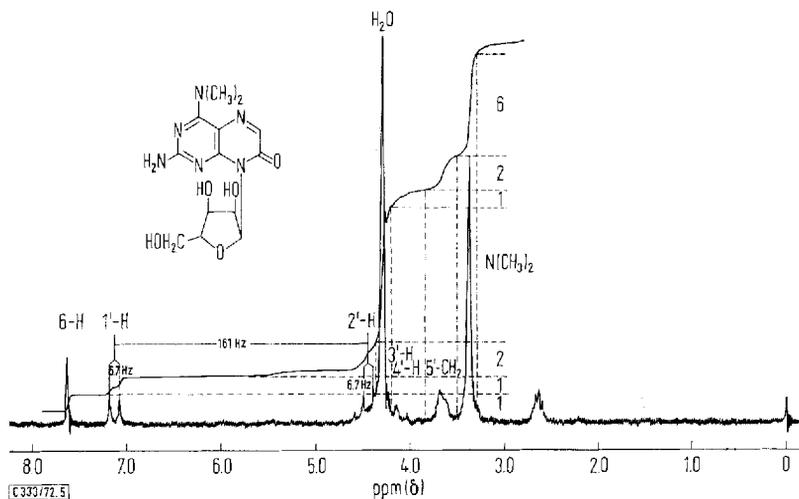


Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren der Kationen und Neutramoleküle von 2-Amino-4-(dimethylamino)-8-methyl-7-oxo-7,8-dihydropteridin (— pH 1.0), (--- pH 5.0) und 17 (···· pH 1.0), (-·-·-·- pH 5.0)

Das 1'-H des α -Ribosids erscheint dabei im Vergleich zum β -Isomeren aufgrund seiner größeren anisotropen Beeinflussung durch das Aglycon bei tieferem Feld und weist im allgemeinen auch die etwas größere Kopplungskonstante auf. Besonders deutlich lassen sich diese Effekte aus den NMR-Spektren von 17 und 19 in DMSO- d_6 /D $_2$ O erschen (Abbild. 4 und 5).



Abbild. 4. 60 MHz-NMR-Spektrum von 2-Amino-4-(dimethylamino)-7-oxo-7,8-dihydropteridin-8- β -D-ribofuranosid (17) in DMSO- d_6 /D $_2$ O



Abbild. 5. 60 MHz-NMR-Spektrum von 2-Amino-4-(dimethylamino)-7-oxo-7,8-dihydropteridin-8- α -D-ribofuranosid (19) in DMSO-d₆/D₂O

Unser Dank gilt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit und Frau *M. Bischler* für die Bestimmung der physikalischen Daten.

Experimenteller Teil

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem Cary-Recording-Spektrophotometer, Modell 15, der Firma Applied Phys. Corp. und die NMR-Spektren mit einem Varian A 60 A-Gerät aufgenommen.

Die analytischen, dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden auf Kieselgelfolien der Firma Machery-Nagel durchgeführt. Für die präparativen chromatographischen Trennungen wurde Merck Kieselgel, für die präparative Dünnschichtchromatographie PF₂₅₄ ohne Gips bzw. Kieselgel für die Säulenchromatographie, Korngröße 0.05–0.2 mm, verwendet. Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

2-(Dimethylamino)-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropteridin (3): 2.5 g 4-Amino-2-(dimethylamino)-5-nitropyrimidin³⁶⁾ werden in einem Gemisch von 50 ml Wasser und 50 ml Äthanol mit Raney-Nickel/H₂ in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nach Stillstand der Reaktion werden 2 ml Brenztraubensäure-äthylester zugesetzt und 15 min unter Rückfluß gekocht. Es scheidet sich ein Niederschlag ab, welcher nach Abkühlen gesammelt und zur Reinigung aus verd. Ammoniak/verd. Essigsäure in der Siedehitze umgefällt wird. Ausb. 1.2 g (43%) schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 258°.

C₉H₁₁N₅O (205.2) Ber. C 52.67 H 5.40 N 34.13 Gef. C 52.48 H 5.36 N 34.21

2-Amino-4-(dimethylamino)-7-oxo-7,8-dihydropteridin (4)³⁷⁾: 18.2 g 2,4-Diamino-6-(dimethylamino)-5-nitrosopyrimidin³⁸⁾ werden mit 2.5 g Raney-Nickel (RCH-Nickelkatalysator 55/5 der Farbwerke Hoechst) und 10 g 4 Å-Molekularsieb in 1 l absol. Methanol suspendiert und in der Schüttelente unter Wasserstoff hydriert. Nach 3 Tagen ist die theoret. Menge (4480 ml) H₂ aufgenommen, und die Reaktion kommt zum Stillstand. Man filtriert von

³⁶⁾ A. Albert, D. J. Brown und G. Cheeseman, J. chem. Soc. [London] 1951, 482.

³⁷⁾ G. Konrad und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 103, 735 (1970).

³⁸⁾ B. Roth, J. M. Smith und M. E. Hultquist, J. Amer. chem. Soc. 72, 1914 (1950).

Katalysator und Molekularsieb ab und versetzt das Filtrat mit 22 g Glyoxylsäure-äthylesterhalbacetal. Nach Umschütteln wird noch 1 h unter Rückfluß gekocht, wobei sich ein ockerfarbener Niederschlag abscheidet. Nach Abkühlen erhält man 14.81 g (72%) chromatographisch und analytisch reines Produkt vom Schmp. $>360^{\circ}$.

$C_8H_{10}N_6O$ (206.2) Ber. C 46.59 H 4.89 N 40.76 Gef. C 46.31 H 4.82 N 40.55

4-(Dimethylamino)-7-(trimethylsiloxy)-2-(trimethylsilylamino)pteridin (8): 7.6 g gut getrocknetes und fein pulverisiertes 4 werden in 60 ml Hexamethyldisilazan 4 Tage unter Rühren bei einer Badtemp. von $150-160^{\circ}$ am Rückflußkühler gekocht. Erst nach etwa 3 Tagen tritt klare Lösung ein. Das überschüssige HMDS wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand rasch i. Hochvak. bei 10^{-3} Torr und einer Badtemp. von 220° destilliert. Es werden 12.3 g (95%) eines hellgelben, zähen Sirups erhalten, welcher beim Abkühlen erstarrt und bei $110-115^{\circ}$ schmilzt.

$C_{14}H_{26}N_6OSi_2$ (350.6) Ber. C 47.96 H 7.48 N 23.97 Gef. C 47.73 H 7.26 N 23.85

7-Oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (11): 3.0 g 7-Oxo-7,8-dihydropteridin (1)³⁹ werden mit 15 ml Hexamethyldisilazan (HMDS) und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure 16 h bei $150-160^{\circ}$ unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler gekocht. Das überschüssige HMDS wird i. Vak. abgezogen und dann der Rückstand bei $160^{\circ}/0.3$ Torr destilliert. Man erhält 3.9 g 7-(Trimethylsiloxy)pteridin (5) in Form eines hellgelben Sirups, welcher bei längerem Stehenlassen kristallisiert.

Zur Ribosidierung wird 5 in wenig Benzol mit einer molaren Menge 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-brom-D-ribofuranose (9)⁴⁰ in 120 ml absol. Benzol sowie 7.2 g $HgBr_2$ und 4.4 g HgO versetzt. Man kocht dann 5 h unter Rückfluß, gibt etwas Methanol zu und engt zur Trockne ein. Der feste Rückstand wird mit 150 ml Chloroform behandelt und vom Ungelösten abfiltriert. Die Chloroformlösung wird daraufhin mit je 50, 30 und 20 ml 15proz. KJ-Lösung und anschließend noch 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen des Chloroforms mit Sikkon wird eingeengt, der braune, amorphe Rückstand (10.3 g) in wenig Chloroform auf mehrere präparative Dünnschichtplatten ($40 \times 20 \times 0.2$ cm) als Streifen aufgetragen. Man entwickelt dreimal mit Tetrachlorkohlenstoff/Aceton (9:1) und isoliert das Produkt durch Elution der am langsamsten laufenden Zone mit Essigester. Durch Einengen und Trocknen am Hochvak. erhält man 4.9 g (41%) eines farblosen amorphen Produktes vom Schmelzpunktsintervall $78-90^{\circ}$.

$C_{32}H_{24}N_4O_8$ (592.5) Ber. C 64.86 H 4.08 N 9.46 Gef. C 64.41 H 4.07 N 9.31

2-(Dimethylamino)-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (12): 5.4 g 2-(Dimethylamino)-7-oxo-7,8-dihydropteridin (2)⁴¹ werden in 20 ml Hexamethyldisilazan und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure bei $150-160^{\circ}$ Ölbadtemp. unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 16 h unter Rückfluß erhitzt. Man zieht das übers hüßige HMDS i. Vak. ab und destilliert das 2-(Dimethylamino)-7-(trimethylsiloxy)pteridin (6) bei 180° im Ölpumpenvak. (6.0 g).

6 wird in 30 ml absol. Benzol gelöst, mit 2.7 g HgO und 4.5 g $HgBr_2$ sowie der äquimolaren Menge 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-brom-D-ribofuranose (9)⁴⁰ in 36 ml absol. Benzol versetzt und dann das Reaktionsgemisch 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von etwas Methanol wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit 200 ml Chloroform extrahiert. Man schüttelt die organische Phase dreimal mit je 50 ml 15proz. wäßriger KJ-Lösung und

³⁹ A. Albert, D. J. Brown und G. Cheeseman, J. chem. Soc. [London] 1952, 1620.

⁴⁰ W. Zorbach und R. S. Tipson, Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, Vol. 1, S. 532, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1968.

⁴¹ W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. 99, 536 (1966).

dann noch mit 50 ml Wasser aus. Nach Trocknen der Chloroformlösung über Sikkon wird einrotiert, wobei 15.8 g fester, gelber, amorpher Rückstand verbleibt. 14.7 g hiervon werden aus 1.8 l Äthanol unter Zusatz von 3 g Aluminiumoxid umkristallisiert, und man erhält nach Trocknen bei 100° 8.5 g (49%) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 174–177°.

$C_{34}H_{29}N_5O_8$ (635.6) Ber. C 64.30 H 4.60 N 11.00 Gef. C 64.20 H 4.68 N 10.89

2-(Dimethylamino)-7-oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (**13**)¹²: Man löst 0.05 g Natrium in 50 ml absol. Methanol, gibt 1.0 g **12** zu und rührt unter Feuchtigkeitsausschluß 16 h bei Raumtemp. Nach ca. 2 h hat sich die Ausgangssubstanz gelöst, und nach einer weiteren h beginnt die Abscheidung eines Niederschlags. Man saugt scharf ab, wäscht mit Methanol und trocknet bei 100° (0.38 g). Nach Umkristallisation aus 25 ml Äthanol/3 ml Wasser erhält man 0.3 g (59%) gelbe Nadeln vom Schmp. 195–198° (Lit.¹²): Schmp. 195 bis 198°.

Der Misch-Schmp. mit authentischem Material zeigt keine Depression, und auch im chromatographischen und spektrophotometrischen Vergleich wird Identität festgestellt.

2-(Dimethylamino)-6-methyl-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (**14**) und 2-(Dimethylamino)-6-methyl-7-(2,3,5-tri-O-benzoyl- α , β -D-ribofuranosyloxy)-pteridin (**22 α** und **22 β**): 1.0 g **3** wird in 5 ml Hexamethyldisilazan unter Zusatz von einigen Kristallen Ammoniumsulfat 15 h unter Rückfluß gekocht. Man zieht das überschüssige HMDS i. Vak. ab, nimmt die Silylverbindung **7** in 30 ml absol. Benzol auf und versetzt mit 1.1 g HgO, 1.8 g HgBr₂ sowie 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-brom-D-ribofuranose (**9**)⁴⁰, hergestellt aus 2.5 g 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose⁴² in 30 ml absol. Benzol. Nach 3 h Kochen unter Rückfluß gibt man etwas Methanol zu und engt ein. Der Rückstand wird mit 80 ml Chloroform behandelt, vom Ungelösten abfiltriert und dann die organische Phase zweimal mit je 50 ml 15proz. wäßriger KJ-Lösung sowie mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Man trocknet über Sikkon, rotiert ein und erhält so 2.5 g (77%) eines gelben Schaumes, welcher nach dem Chromatogramm noch Spuren von Ausgangspteridin und nicht umgesetztem Zucker enthält. Zur Trennung in die Komponenten werden 0.5 g Rohprodukt in wenig Chloroform auf 10 Kieselgelpplatten 40 × 20 cm aufgetragen und mit Benzol/Chloroform/Aceton (5:4:1) 6–8 mal entwickelt. Man erhält so in der Chromatogrammitte Aufspaltung in zwei gelbe Bänder und eine blau fluoreszierende Zone, welche nach steigendem R_F-Wert **22 α** , **22 β** und **14** enthalten. Die Zonen werden abgekratzt, mit Methanol/Aceton eluiert, zur Trockne eingengt und dann der sirupöse Rückstand mit wenig Methanol behandelt.

Ausb. an **22 α** 0.05 g gelbes amorphes Festprodukt vom Schmp. 75–85°.

$C_{35}H_{31}N_5O_8$ (649.6) Ber. C 64.70 H 4.81 N 10.78 Gef. C 64.55 H 4.82 N 10.58

Ausb. an **22 β** 0.044 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. 114–117°.

$C_{35}H_{31}N_5O_8$ (649.6) Ber. C 64.70 H 4.81 N 10.78 Gef. C 64.63 H 4.79 N 10.63

Ausb. an **14** 0.11 g gelbliche, amorphe Festsubstanz vom Schmp. 75–85°.

$C_{35}H_{31}N_5O_8$ (649.6) Ber. C 64.70 H 4.81 N 10.78 Gef. C 64.48 H 4.76 N 10.53

2-(Dimethylamino)-6-methyl-7-oxo-8- β -D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (**15**): 0.09 g **14** werden in 5 ml einer 1proz. Natriummethylat-Lösung über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man versetzt dann mit 5 ml Wasser, neutralisiert mit Essigsäure und engt zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Äther digeriert, filtriert und dann aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.01 g (21%) farblose Kristalle vom Schmp. 186–188°.

$C_{14}H_{19}N_5O_5$ (337.3) Ber. C 49.84 H 5.68 N 20.76 Gef. C 49.18 H 5.51 N 18.67

⁴² E. F. Recondo und H. Rinderknecht, Helv. chim. Acta **42**, 1171 (1959).

2-Amino-4-(dimethylamino)-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (16)

a) Die Lösung von 17.6 g 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranose⁴²⁾ in 177 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird in Methanol/Trockeneis abgekühlt und dann mit 177 ml einer bei derselben Temp. mit HBr gesättigten Methylenchloridlösung versetzt. Man läßt dann auf Raumtemp. erwärmen, wobei überschüssiges HBr entweicht. Danach wird i. Vak. eingengt und noch dreimal mit je 50 ml absol. Benzol abrotiert. Die letzten Lösungsmittelreste werden an der Hochvakuumpumpe bei 20–30° Badtemp. entfernt, bis sich der fast farblose Sirup nicht mehr aufbläht.

Man löst in 45 ml absol. Benzol, vereinigt mit einer Suspension von 12.3 g 4-(Dimethylamino)-7-(trimethylsiloxy)-2-(trimethylsilylamino)pteridin (**8**), 3.8 g HgO und 6.3 g HgBr₂ in 40 ml absol. Benzol und kocht anschließend 10 h unter Rückfluß. Nach Abkühlen setzt man 50 ml Methanol zu, saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab und wäscht dreimal mit je 50 ml Chloroform. Die vereinigten Filtrate werden eingengt, der Rückstand erneut in 400 ml Chloroform aufgenommen und dann viermal mit je 50 ml einer 15proz. KJ-Lösung sowie 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Sikkon wird i. Vak. eingengt, wobei 25.4 g eines amorphen braunen Schaumes erhalten werden. Je 2 g Rohprodukt werden in 10 ml Chloroform auf eine präparative Kieselgelplatte (100 × 20 × 0.2 cm, Merck Kieselgel PF₂₅₄ ohne Gips) aufgetragen. Es wird dann im kontinuierlichen Laufmittelstrom mit Chloroform/Essigester (19:1) in einer *Sandwich*-Kammer⁴³⁾ entwickelt. Nach 6 h wird die blau fluoreszierende Zone mit 750 ml Essigester in mehreren Portionen eluiert. Man erhält so nach Einengen und Trocknen am Hochvak. insgesamt 8.15 g (36%) eines chromatographisch reinen, schwach gelb gefärbten, amorphen Festproduktes, welches einen Schmelzintervall von 93–99° zeigt.

C₃₄H₃₀N₆O₈ (650.6) Ber. C 62.76 H 4.65 N 12.92 Gef. C 62.24 H 4.63 N 12.84

b) 32.4 g 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranose werden analog vorstehend in 35.0 g 2,3,5-Tri-*O*-benzoyl-1-brom-D-ribofuranose (**9**) übergeführt. Man löst in 50 ml absol. Acetonitril, gibt zu 22.5 g **8** in 100 ml absol. Acetonitril und rührt unter Feuchtigkeitsausschluß 20 h bei Raumtemp. Die Reaktion wird durch Zugabe von 65 ml Methanol abgebrochen. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und dann die vereinigten Filtrate bei 50° i. Vak. eingengt, wobei 46.4 g eines gelben Schaumes hinterbleiben. Diesen trägt man in 120 ml Chloroform auf 6 präparative Kieselgelplatten (100 × 20 × 0.2 cm) auf. Die Auftragfläche muß bis zum Einsetzen in die Entwicklungskammer mit Aluminiumfolie abgedeckt werden, da sonst Reißen der Kieselgelschicht eintritt. Die Platten werden in einer *Sandwich*-Kammer⁴³⁾ mit Chloroform/Essigester (19:1) im kontinuierlichen Laufmittelstrom 6 h entwickelt. Die Platten werden einige Tage an der Luft getrocknet, wobei sich die Zone zwischen dem langsamer laufenden α-Anomeren **18** und dem schneller laufenden β-Anomeren **16** braun färbt und dadurch in Essigester unlöslich wird. Die beiden Zonen werden mit jeweils 200 ml Essigester eluiert und dann zur Trockne eingengt. Aus dem schneller laufenden Band werden 5.7 g (14%) **16** in Form eines gelblichen, amorphen Schaums vom Schmelzintervall 93–99° erhalten.

2-Amino-4-(dimethylamino)-7-oxo-8-(2,3,5-tri-O-benzoyl-α-D-ribofuranosyl)-7,8-dihydropteridin (18): Die langsamer laufende Zone vorstehender Aufarbeitung wird nach Elution mit Essigester zu einem gelblichen, amorphen Schaum (1.8 g; 4.3%) vom Schmelzintervall 79–82° eingengt. Zur weiteren Reinigung werden 0.15 g nochmals schichtchromatographisch mit Chloroform/Essigester (19:1) behandelt, die Hauptzone mit Essigester eluiert und zur

⁴³⁾ Analog der Desaga-Kammer für 100 × 20 cm-Platten gebaut.

Trockne eingeengt. Nach Trocknen i. Hochvak. erhält man 0.147 g farblosen amorphen Schaum vom Schmelzbereich 83–92°.

$C_{34}H_{30}N_6O_8$ (650.6) Ber. C 62.76 H 4.65 N 12.92 Gef. C 62.47 H 4.65 N 12.68

2-Amino-4-(dimethylamino)-7-oxo-8-β-D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (17): 5.4 g **16** werden in 370 ml absol. Methanol in der Wärme gelöst und nach Abkühlen mit einer Lösung von 0.19 g Natrium in 40 ml absol. Methanol versetzt. Man rührt bei Raumtemp. über Nacht, wobei sich 2.3 g (82%) gelbgrüne Kristalle vom Schmp. 227–230° (Zers.) abscheiden. Durch Einengen des Filtrates auf ca. 80 ml und Kühlen auf –20° läßt sich eine zweite Fraktion gewinnen, die nach Umkristallisation aus 40 ml Methanol 0.22 g (8%) gelbgrüne Nadelchen vom Schmp. 232° (Zers.) liefert. Die Hauptfraktion wird zur weiteren Reinigung in 500 ml kochendem Methanol gelöst, mit wenig Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren bis zur einsetzenden Kristallisation auf ca. 200 ml eingeengt. Kühlen über Nacht auf –20° liefert 2.09 g (75%) gelbgrünliche Nadelchen vom Schmp. 233° (Zers.).

$C_{13}H_{18}N_6O_5$ (338.3) Ber. C 46.15 H 5.36 N 24.84 Gef. C 46.25 H 5.37 N 24.75

2-Amino-4-(dimethylamino)-7-oxo-8-α-D-ribofuranosyl-7,8-dihydropteridin (19): 1.2 g **18** werden in 50 ml absol. Methanol in der Wärme gelöst und nach Abkühlen mit einer Lösung von 0.45 g Natrium in 10 ml absol. Methanol versetzt. Man rührt unter Feuchtigkeitsausschluß 4 h bei Raumtemp., engt dann i. Vak. zur Trockne ein und wiederholt diesen Prozeß noch mehrmals durch Zugabe von zweimal 5 ml Methanol und einmal 10 ml absol. Benzol. Der Rückstand wird anschließend in 10 ml absol. Methanol gelöst, mit wenig Aktivkohle behandelt, filtriert, gewaschen und die vereinigten Filtrate auf ca. 5 ml eingeengt. Nach Kühlen über Nacht auf –20° wird der Niederschlag gesammelt (0.407 g; 67%). Zur weiteren Reinigung wird erneut aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.33 g (53%) gelbe Nadelchen vom Schmp. 203° (Zers.).

$C_{13}H_{18}N_6O_5$ (338.3) Ber. C 46.15 H 5.36 N 24.84 Gef. C 46.36 H 5.33 N 25.06

8-[3,5-Bis-O-(p-chlorbenzoyl)-2-desoxy-α-D-ribofuranosyl]-2-(dimethylamino)-7-oxo-7,8-dihydropteridin (20): 3.8 g 2-(Dimethylamino)-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**2**) werden durch 16 h Kochen in 20 ml Hexamethyldisilazan und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure unter Feuchtigkeitsausschluß bei einer Badtemp. von 150–160° silyliert. Das überschüssige HMDS wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand i. Ölpumpenvak. bei 10⁻³ Torr und einer Badtemp. von 180° destilliert. Anschließend wird die Silylverbindung **6** mit 7.2 g HgBr₂, 4.4 g HgO und 8.3 g 3,5-Bis-O-(p-chlorbenzoyl)-2-desoxy-D-ribofuranosylchlorid (**10**)⁴⁴ in 150 ml absol. Benzol 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen versetzt man mit etwas Methanol, rotiert zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in 150 ml Chloroform auf. Vom Ungelösten wird abfiltriert und das Filtrat dreimal mit je 30 ml einer 15proz. KJ-Lösung sowie 30 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Sikkon und Abdampfen hinterbleiben 8.7 g gelbes, amorphes Produkt. Die Reinigung erfolgt durch dreimalige Chromatographie über präparative Kieselgelplatten (1 h bei 100° aktiviert) mit Benzol/Chloroform/Aceton (5:4:1). Die Hauptzone wird mit Aceton eluiert. Nach Einengen und Trocknen i. Hochvak. erhält man 4.32 g (37%) chromatographisch reines, hellgelbes, amorphes Produkt vom Schmelzintervall 60–70°. Für die Analyse wurde eine kleine Probe aus Äthanol umkristallisiert, wobei **20** in hellgelben Nadeln vom Schmp. 81–93° anfällt.

$C_{27}H_{23}Cl_2N_5O_6$ (584.4) Ber. C 55.49 H 3.97 N 11.98 Gef. C 55.31 H 4.06 N 11.87

8-(2-Desoxy-α-D-ribofuranosyl)-2-(dimethylamino)-7-oxo-7,8-dihydropteridin (21): Zur Lösung von 0.02 g Natrium in 20 ml absol. Methanol werden 0.5 g **20** zugesetzt und 6 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Dowex-50-Ionenaustauscher

⁴⁴ J. J. Fox, N. C. Yung, I. Wempen und M. Hoffer, J. Amer. chem. Soc. **83**, 4066 (1961).

(H[⊕]-Form) neutralisiert und nach Filtrieren am Rotationsverdampfer eingengt. Durch Zusatz von Äther kristallisiert der Rückstand (0.18 g). Zur Reinigung wird aus 8 ml Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.135 g (39%) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 172—174°.

C₁₃H₁₇N₅O₄ (307.3) Ber. C 50.81 H 5.58 N 22.79 Gef. C 50.77 H 5.67 N 22.72

7-Oxo-8-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-7,8-dihydropteridin (**23**): 4.4 g 7-Oxo-7,8-dihydropteridin (**1**) werden mit 20 ml Hexamethyldisilazan und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure unter Feuchtigkeitsausschluß durch 5 h Kochen silyliert. Nach Abziehen des überschüssigen HMDS wird bei 0.3 Torr und einer Badtemp. von 160° destilliert. Die so erhaltenen 5.6 g **5** werden in 70 ml absol. Benzol mit 6.5 g HgO, 11.0 g HgBr₂ und 12.3 g Acetobromglucose 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen setzt man etwas Methanol zu, engt zur Trockne ein und verreibt den festen Rückstand mit 100 ml Chloroform in der Reibschale. Das Unlösliche wird abgesaugt und dann die Chloroformlösung zweimal mit 50 ml einer 15proz. wäßrigen KJ-Lösung sowie 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Aktivkohlebehandlung, Trocknen über Sikkon und Abdampfen liefert 16.0 g einer braunen, amorphen Substanz. Zur Reinigung wird über Kieselgel chromatographiert und dreimal mit Benzol/Chloroform/Aceton (5 : 4 : 1) entwickelt. Die am schnellsten laufende Hauptzone wird mit Aceton eluiert und der nach Abdampfen verbleibende Sirup (1.72 g) aus 50 ml Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.07 g (7.5%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 182—186°.

C₂₀H₂₂N₄O₁₀ (478.4) Ber. C 50.21 H 4.64 N 11.71 Gef. C 50.35 H 4.69 N 11.37

2-(Dimethylamino)-7-oxo-8-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-7,8-dihydropteridin (**24**): 5.4 g 2-(Dimethylamino)-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**2**) werden analog vorstehend silyliert. Nach Hochvakuumdestillation erhält man 6.0 g (79%) hellgelbe Kristalle an **6**, welche in 100 ml absol. Benzol mit 2.7 g HgO, 4.5 g HgBr₂ und 5.4 g Acetobromglucose 4 h unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler gekocht werden. Nach Abkühlen setzt man 20 ml Methanol zu, engt ein und extrahiert den Rückstand mit 200 ml Chloroform. Nach Filtrieren wird die organische Phase dreimal mit je 50 ml einer 15proz. wäßrigen KJ-Lösung sowie 100 ml Wasser ausgeschüttelt, mit Sikkon getrocknet und zur Trockne eingengt (7.1 g). Der gelbe, amorphe Rückstand wird aus 300 ml Äthanol unter Zusatz von etwas Al₂O₃ (Woelm, neutral) umkristallisiert. Es werden so 4.5 g (66%) gelbe Kristalle vom Schmp. 173—186° erhalten, welche nach Chromatogramm, NMR- und UV-Spektrum ein Gemisch von **24** und **26** darstellen.

C₂₂H₂₇N₅O₁₀ (521.4) Ber. C 50.67 H 5.22 N 13.43 Gef. C 50.74 H 5.17 N 13.26

Für die Isomerentrennung werden Aluminiumoxidplatten (Merck Al₂O₃ PF₂₅₄) verwendet, welche zunächst 1 h bei 80—100° aktiviert und anschließend wieder durch Entwickeln mit Methanol desaktiviert werden. Dann trägt man das Substanzgemisch in Chloroform auf 13 40 × 20 cm-Platten auf und chromatographiert mit Chloroform. Die beiden Zonen werden jeweils mit Aceton eluiert, eingengt und, da an Al₂O₃ teilweise Zersetzung eingetreten war, nochmals über Kieselgelplatten in Benzol/Chloroform/Aceton (5 : 4 : 1) durch viermaliges Entwickeln gereinigt. Nach Eluieren der jeweiligen Hauptbande und Einengen werden die Rückstände aus Isopropylalkohol umkristallisiert.

Das im letzteren Chromatographiesystem langsamer laufende Isomere ist **24**, Ausb. 0.13 g (1.9%) vom Schmp. 184—190°.

C₂₂H₂₇N₅O₁₀ (521.4) Ber. C 50.67 H 5.22 N 13.43 Gef. C 50.58 H 5.32 N 13.16

2-(Dimethylamino)-7-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)pteridin (**26**): Die zweite Fraktion vorstehender Aufarbeitung wird in Form gelber Nadeln vom Schmp. 98—110° (Lit.⁵⁾; Schmp. 74—76⁴⁵⁾ und in einer Ausb. von 0.18 g (2.7%) erhalten.

C₂₂H₂₇N₅O₁₀ (521.4) Ber. C 50.67 H 5.22 N 13.43 Gef. C 50.49 H 5.25 N 13.15

2-(Dimethylamino)-8- β -D-glucopyranosyl-7-oxo-7,8-dihydropteridin (**25**): 0.1 g **24** werden mit einer Lösung von 6 mg Natrium in 10 ml absol. Methanol gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, dann mit Dowex-50-Ionenaustauscher neutralisiert und nach Filtrieren zur Trockne eingengt. Durch Zusatz von Äther kristallisiert der Rückstand. Umkristallisation aus wenig Äthanol liefert 0.04 g (57%) hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunktsintervall 133–155°.

$C_{14}H_{19}N_5O_6 \cdot H_2O$ (371.3) Ber. C 45.28 H 5.70 N 18.86 Gef. C 45.23 H 5.42 N 18.08

2-Amino-6-(dimethylamino)-4-(methylamino)pyrimidin: 15.9 g 2-Amino-6-chlor-4-(methylamino)pyrimidin⁴⁶⁾ werden mit 10 g Dimethylamin in 70 ml Methanol 3 h im Autoklav auf 170° erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich ein gelber Niederschlag ab, welcher zweimal zunächst aus 120 ml, dann aus 90 ml Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert wird. Ausb. 3.6 g (23%) gelbliche Nadelchen vom Schmp. 175–185° (Zers.).

$C_7H_{13}N_5$ (167.2) Ber. C 50.28 H 7.84 N 41.89 Gef. C 50.03 H 7.79 N 42.13

2-Amino-6-(dimethylamino)-4-(methylamino)-5-nitrosopyrimidin: 1.53 g vorstehender Verbindung werden in 11 ml heißem Wasser gelöst, mit Eisessig auf pH 4 gebracht und dann bei 80° eine Lösung von 0.7 g Natriumnitrit in 2 ml Wasser langsam zugetropft. Überschüssiges HNO_2 (KJ-Stärkepapier) wird durch eine Spatelspitze Harnstoff zerstört. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der blauviolette Niederschlag gesammelt (0.9 g) und aus der Mutterlauge durch partielles Einengen eine zweite Fraktion (0.51 g) gewonnen. Ausb. 1.41 g (79%) blauviolette Kristalle vom Schmp. 204–207°. Zur Analyse wird eine kleine Menge nochmals aus Wasser umkristallisiert und zeigt dann einen Schmp. von 206°.

$C_7H_{12}N_6O$ (196.2) Ber. C 42.85 H 6.16 N 42.84 Gef. C 42.83 H 6.23 N 42.82

2-Amino-4-(dimethylamino)-8-methyl-7-oxo-7,8-dihydropteridin: 1.96 g 2-Amino-6-(dimethylamino)-4-(methylamino)-5-nitrosopyrimidin werden in 100 ml absol. Methanol mit 0.25 g Raney-Nickel und 1 g 4 Å-Molekularsieb unter Wasserstoff bis zur Aufnahme der theoret. Menge (450 ml) hydriert. Die gelbe Lösung wird filtriert, mit 2.2 g Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal versetzt und dann 1 h unter Rückfluß gekocht. Es scheidet sich schon in der Siedehitze ein gelber Niederschlag ab, welcher nach Kühlen gesammelt wird (1.43 g). Zur Reinigung wird das Produkt i. Hochvak. bei 240° sublimiert. Ausb. 1.39 g (63%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 260°.

$C_9H_{12}N_6O$ (220.2) Ber. C 49.08 H 5.49 N 38.16 Gef. C 48.97 H 5.52 N 38.31

⁴⁵⁾ Das früher erhaltene Produkt ist amorph. Es ist mit **26** sowohl chromatographisch als auch UV- und NMR-spektroskopisch identisch.

⁴⁶⁾ D. J. Brown und T. Teitei, J. chem. Soc. [London] **1965**, 755.