

WOLFGANG PFLEIDERER und ROLF LOHRMANN *)

Pteridine, XVI¹⁾

Zur Synthese und Struktur von Pteridin-glykosiden

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

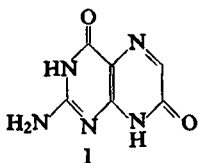
(Eingegangen am 29. August 1961)

Ausgehend von 2-Amino-4-alkoxy-7-oxo-dihydropteridinen wurden mit Halogenzuckern in siedendem Xylol und bei Gegenwart von Silbercarbonat Pteridin-glykoside erhalten. Diese Produkte zeigen neben der erwarteten Säurelabilität der Glykosidbindung auch eine große Hydrolysenempfindlichkeit gegenüber Alkalien, was ebenso wie die UV-spektrophotometrischen Vergleiche mit Modellsubstanzen und die IR-spektroskopischen Untersuchungen darauf hindeutet, daß es sich um Pteridin-7-O-glykoside handelt.

Da die Purine mit großer Wahrscheinlichkeit zu den biogenetischen Vorstufen der Pteridine²⁾ gehören, erschien es uns lohnenswert, die Synthese von Pteridin-glykosiden in unser Arbeitsprogramm aufzunehmen. Den Ausgangspunkt dieser Untersuchungen bildete die direkte Glykosidierung eines Pteridins analog der Fischer-Helferichschen Purinnucleosid-Synthese³⁾.

Da die Einwirkung von α -Acetobromglucose auf Isoxanthopterin (I) in siedendem Xylol bei Gegenwart von wasserfreiem Silbercarbonat infolge der außerordentlichen Schwerlöslichkeit bzw. Unlöslichkeit von I in unpolaren organischen Lösungsmitteln ohne Erfolg blieb, gingen wir von den besser löslichen 2-Amino-4-alkoxy-7-oxo-dihydropteridinen¹⁾ aus, die sich unter relativ milden hydrolytischen Bedingungen wieder in Isoxanthopterin-Derivate überführen lassen. 2-Amino-4-isopropoxyloxy-7-oxo-dihydropteridin (II) reagierte bei Anwesenheit von Silbercarbonat in siedendem wasserfreiem Xylol glatt mit α -Acetobromglucose. Das Fortschreiten der Umsetzung konnte papierchromatographisch am Auftreten einer sehr stark blaufluoreszierenden Komponente leicht verfolgt werden. Durch Chromatographie an der Cellulosesäule gelang es, eine farblose einheitliche Substanz zu erhalten, die auf Grund der C,H,N-Elementaranalyse ein Pteridin-glycosid sein mußte.

Diese Verbindung dürfte die Struktur eines 7-O- (IV) bzw. 8- β -D-Glucopyranosids (VI) besitzen, da die Glucosidierung aller Wahrscheinlichkeit nach über das intermediär gebildete Silbersalz von II verläuft. Dadurch wird die Säureamidfunktion zum



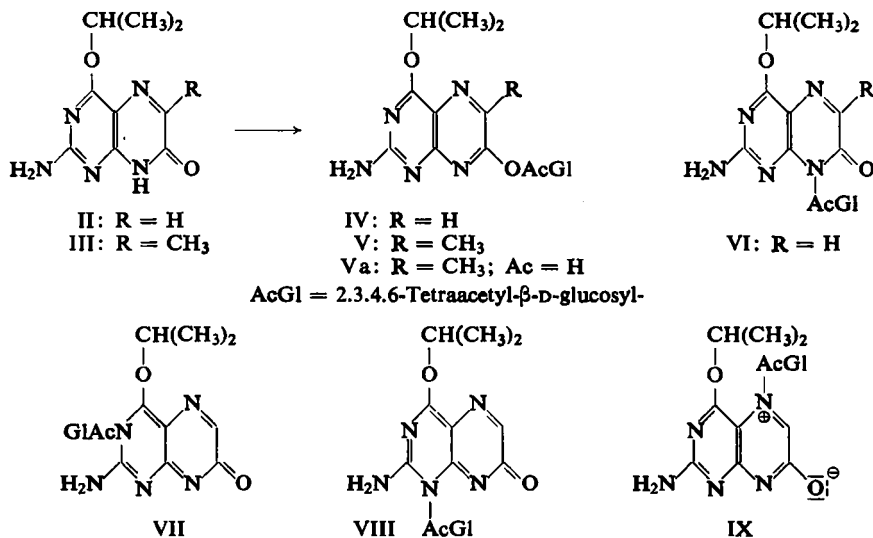
*) Teil der Dissertat.: ROLF LOHRMANN, Techn. Hochschule Stuttgart 1960.

¹⁾ XV. Mittel.: W. PFLEIDERER und R. LOHRMANN, Chem. Ber. 94, 2708 [1961].

²⁾ H. S. FORREST, Sektionshauptvortrag auf dem XVII. Internationalen Kongreß für Reine und Angewandte Chemie vom 30. 8. – 6. 9. 1959 in München; F. WEYGAND, H. SIMON, G. DAHMS, M. WALDSCHMIDT, H. J. SCHLIEP und H. WACKER, Angew. Chem. 73, 402 [1961].

³⁾ E. FISCHER und B. HELFERICH, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 210 [1914].

reaktiven Zentrum der Molekel und läßt die mögliche Quartärisierungsreaktion an den Ringstickstoffatomen (VII, VIII bzw. IX) in den Hintergrund treten.



Die β-glucosidische Verknüpfung von Heterocyclus und Kohlenhydrat muß auch hier – in völliger Übereinstimmung mit den entsprechenden Reaktionsprodukten der Pyrimidin- und Purinreihe – aus sterischen Gründen gefordert werden.

Die direkte Glykosidierungsreaktion ist allgemein anwendbar; sowohl die Pteridinals auch die Halogenose-Komponente kann variiert werden. Neben II wurde vor allem das 2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-oxo-dihydropteridin (III) als Reaktionspartner verwendet, das sich dann nicht nur mit α-Acetobromglucose, sondern in gleicher Weise auch mit α-Acetobromgalaktose und α-Benzobromglucose zur Reaktion bringen ließ. Aus der Tatsache, daß alle 2-Amino-4-alkoxy-pteridin-glykoside dieselbe UV-Absorption (Tab. 1) zeigen, kann man den Schluß ziehen, daß sich unter den angewandten Bedingungen stets ein eindeutiger Reaktionsverlauf in Richtung auf das 7-O- bzw. 8-N-Glykosid vollzieht.

Den ersten Hinweis auf die richtige Struktur der Pteridin-glykoside gaben verschiedene Hydrolyseversuche, die wir mit dem Ziel der Entacetylierung am Zuckeranteil sowie der alkalischen Verseifung des Alkoxyrestes in 4-Stellung durchgeführt hatten. Dabei wird die Glykosidbindung sowohl durch verd. Alkoholat⁴⁾ bei Raumtemperatur als auch durch wäßriges Alkali oberhalb von pH 10 sehr rasch gespalten. Lediglich mittels methanolischen Ammoniaks⁵⁾ konnte V bei Raumtemperatur in zufriedenstellender Weise zu Va entacetyliert werden.

Um noch etwas genauere Aussagen über die Hydrolysenempfindlichkeit der neu dargestellten Pteridin-glykoside gegenüber Alkalien machen zu können, haben wir

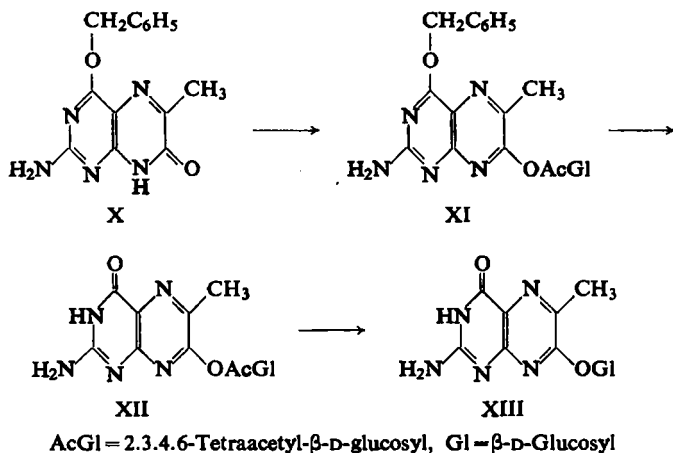
⁴⁾ G. ZEMPLÉN, A. GERECs und J. HADACsY, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1827 [1936]; B. R. BAKER und K. HEWSON, J. org. Chemistry 22, 959 [1957].

⁵⁾ M. L. WOLFRoM, P. McWAIN, F. SHAFIZADEH und A. THOMPSON, J. Amer. chem. Soc. 81, 6080 [1959].

Verbindung Va in Pufferlösungen von verschiedenem pH jeweils 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen lassen und dann das Fortschreiten der Spaltung papierchromatographisch verfolgt. Das Chromatogramm zeigte, daß die glucosidische Bindung zwischen pH 6 und 9 längere Zeit beständig ist, während bei pH 5 und pH 10 schon eine teilweise Spaltung beobachtet wird. Unterhalb und oberhalb dieser pH-Werte erfolgt die Verseifung sehr rasch.

Die Tatsache, daß die Pteridin-glykoside neben der bekannten Säurelabilität von *O*- und *N*-Glykosiden allgemein, auch eine relativ große Hydrolysenempfindlichkeit gegenüber Alkalien zeigen, berechtigt auf Grund der bisherigen Erkenntnisse⁶⁾ zu der Annahme, daß es sich bei den in Frage stehenden Glykosiden um Pteridin-7-*O*-glykoside handelt. Die gefundene Alkalilabilität der Pteridin-glykosid-Bindung machte auch das Unterfangen, durch alkalische Verseifung der Isopropoxygruppe ein „natürliches“ 2-Amino-4-oxo-dihydropteridin-7-*O*-glykosid erhalten zu können, zunichte.

Zur Synthese eines Pteridin-glykosids, dem die natürliche 2-Amino-4-oxo-dihydro-Struktur zu eigen ist, haben wir dann das 2-Amino-4-benzyloxy-6-methyl-7-oxo-dihydropteridin (X) als Ausgangssubstanz gewählt. X ließ sich in Xylol-Lösung und in Gegenwart von Silbercarbonat in guter Ausbeute mit α -Acetobromglucose bzw. 1-Chlor-2.3.5-tribenzoyl-D-ribofuranose in die entsprechenden 7-*O*-Glykoside überführen.



Erwartungsgemäß konnte das 2-Amino-4-benzyloxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin (XI) in methanolischer Lösung mit Wasserstoff und Pd/Tierkohle als Katalysator zu XII entbenzyliert werden. Die Acetylgruppen wurden wieder mit einer konz. Lösung von Ammoniak in absol. Methanol verseift, wobei sich zunächst das Ammoniumsalz des 2-Amino-4-oxo-6-methyl-7- β -D-glucopyranosyloxy-dihydropteridins (XIII) ausschied. Durch Neutralisieren der wäßrigen Lösung des Ammoniumsalzes mit Essigsäure und nachfolgende Umkristallisation aus Wasser wurde XIII rein erhalten.

⁶⁾ G. E. BALLOU, *Advances Carbohydrate Chem.* 9, 59 [1954].

Tab. 1. Physikalische Konstanten von Pteridinen

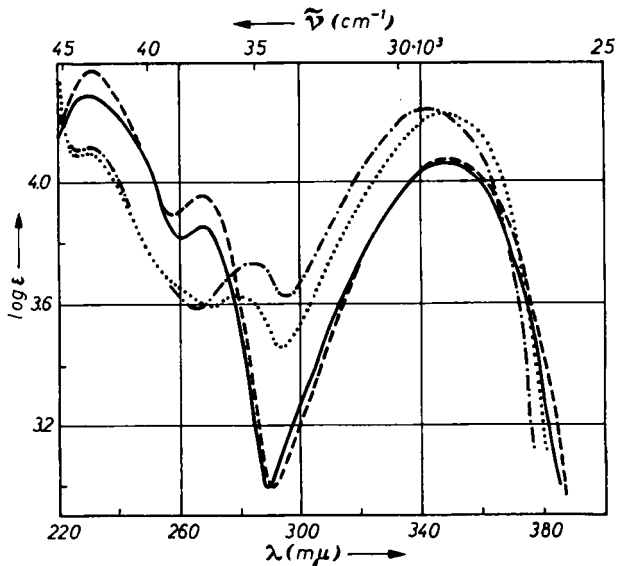
	pK-Werte in Wasser (20°) Streuung	UV-Absorptionsspektren		pH-Wert	Molekülart
		λ_{\max} (m μ)	log ϵ_{\max}		
2-Amino-4-isopropoxy-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin (IV)		231 269 348	4.29 3.86 4.08	CH ₃ OH	Neutralmol. 0
2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin (V)		232 268 348	4.36 3.96 4.08	CH ₃ OH	0
2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin		232 269 350	4.56 3.78 3.78	CH ₃ OH	0
2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-galaktopyranosyloxy]-pteridin		231 268 349	4.36 3.97 4.09	CH ₃ OH	0
2-Amino-4-benzoyloxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin (XI)		231 268 348	4.37 3.98 4.09	CH ₃ OH	0
2-Amino-4-benzoyloxy-6-methyl-7-[2.3.5-tribenzoyl- β -D-ribofuranosyloxy]-pteridin		230 268 348	4.78 4.11 4.11	CH ₃ OH	0
2-Amino-4-oxo-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-dihydropteridin (XII)	8.38 \pm 0.1	207 [235] 278 340 [239] 277 339 249 [272] 346	4.34 [4.00] 4.11 3.96 [4.08] 4.11 3.97 4.27 [3.74] 4.01	CH ₃ OH 6.0 11.0	0 0 Monoanion -
2-Amino-4-oxo-6-methyl-7- β -D-glucopyranosyloxy-dihydropteridin (XIII)	8.56 \pm 0.1	[230] 276 338 [232] 249 272 346	[4.14] 4.11 4.03 [4.11] 4.27 3.81 4.05	6.0 11.0	0 -
6.8-Dimethyl-2-amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin		231 286 342	4.11 3.73 4.24	CH ₃ OH	0
6.8-Dimethyl-2-amino-4-benzoyloxy-7-oxo-dihydropteridin		213 [229] 286 342	4.57 [4.15] 3.77 4.24	CH ₃ OH	0
8-[β -Hydroxy- θ thyl]-2-amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-oxo-dihydropteridin		232 286 343	4.10 3.72 4.21	CH ₃ OH	0
8-[β -Hydroxy- θ thyl]-2-amino-6-methyl-4,7-dioxo-tetrahydropteridin	7.80 \pm 0.1	293 338 256 289 348	4.05 4.14 3.92 3.74 4.09	5.0 10.0	0 -

⊗

[] Schuler

Einen Strukturbeweis für die als 7-O-Glykoside formulierten Pteridinderivate sollte der Spektrenvergleich mit 8-Methyl-2-amino-4-alkoxy-7-oxo-dihydropteridinen und den hierzu isomeren 7-Methoxyderivaten auf Grund der zu erwartenden verschiedenartigen Kurvenverläufe ermöglichen.

Während uns die 8-Methyl-pteridine¹⁾ schon zur Verfügung standen, gelang uns die Synthese der isomeren 7-Methoxyderivate trotz größter Bemühungen nicht. Wir versuchten erfolglos, III unter den verschiedensten Bedingungen in die entsprechende 7-Chlorverbindung überzuführen, um sie dann mit Methylat umsetzen zu können, und auch die direkten Methylierungen von III mit Methyljodid und Silberperchlorat in Nitromethan bei Raumtemp.⁷⁾ oder mit überschüssigem Methyljodid und Silbercarbonat in Xylol bei langsam gesteigerter Temp. führten ebensowenig zu dem gewünschten Produkt wie die Diazomethanmethylierung.



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren von 8-Methyl- ······, 6.8-Dimethyl-2-amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin ·-·-·-, IV ——— und V - - - in Methanol

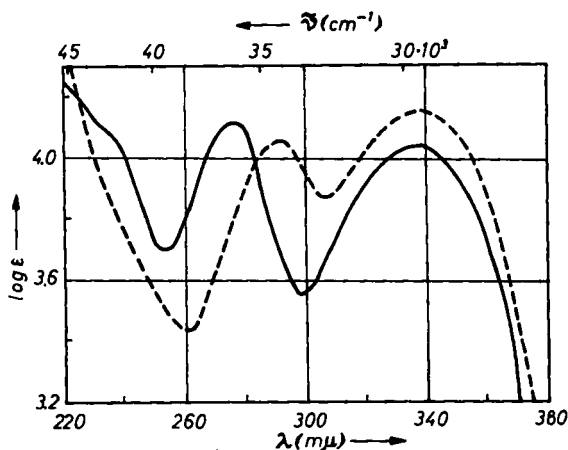
Trotz des Fehlens eines 2-Amino-4.7-dialkoxy-pteridins läßt sich aus dem Vergleich der UV-Absorptionsspektren von 8-Methyl- bzw. 6.8-Dimethyl-2-amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin einerseits und IV bzw. V andererseits der Schluß ziehen, daß den Pteridin-glykosiden auf Grund des andersartigen Kurvenverlaufs mit größter Wahrscheinlichkeit die Struktur von 7-Glykosyloxy-Derivaten zukommt (Abbild. 1).

In gleicher Weise müssen auch die Spektren der Neutralkmoleküle und Monoanionen des entbenzylierten Pteridin-glucosids XIII und des 8-[β -Hydroxy-äthyl]-2-amino-4.7-dioxo-6-methyl-tetrahydropteridins gedeutet werden (Abbild. 2 und 3).

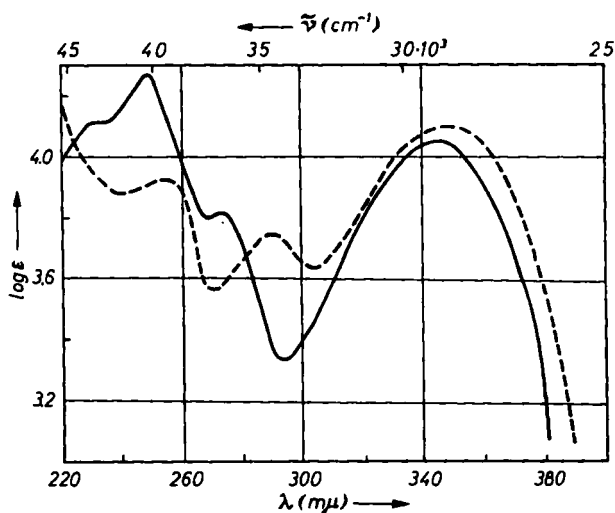
Zieht man zur Konstitutionsermittlung der Pteridin-glykoside auch noch die IR-Spektren heran, so stellt man fest, daß auch sie, in völliger Übereinstimmung mit den

⁷⁾ N. KORNBLUM, R. A. SMILEY, R. K. BLACKWOOD und D. C. IFFLAND, J. Amer. chem. Soc. 77, 6269 [1955]; R. GOMPPER und O. CHRISTMANN, Chem. Ber. 92, 1935 [1959].

Befunden aus der alkalischen Hydrolyse und den UV-spektroskopischen Vergleichen, für eine *O*-Glykosid-Struktur sprechen (Tab. 2).



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren der Neutrale Moleküle von XIII (pH 6) — und 8-[β-Hydroxy-äthyl]-2-amino-4.7-dioxo-6-methyl-tetrahydropteridin (pH 5) - - -



Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen von XIII (pH 11) — und 8-[β-Hydroxy-äthyl]-2-amino-4.7-dioxo-6-methyl-tetrahydropteridin (pH 10) - - -

Bei IV und V folgt im Doppelbindungsbereich auf die Bande bei $1760/\text{cm}$, die ohne Zweifel der Estercarbonylgruppe zugeordnet werden muß, erst bei $1620/\text{cm}$ die nächste Bande, die auf Grund dieser tiefen Lage eher einer $\text{C}=\text{N}$ - wie einer $\text{C}=\text{O}$ -Doppelbindung entsprechen dürfte. Dieser Schluß wird durch die Tatsache gestützt, daß im 6-Methyl- (III) bzw. 6.8-Dimethyl-2-amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin bei $1670/\text{cm}$ eine starke Carbonylbande in Erscheinung tritt.

Tab. 2. IR-Spektren von Pteridinen in KBr

	Valenzschwingungen im Doppelbindungsbereich (cm ⁻¹)				Ring-C=C
	Ester-C=O	Amid-C=O	Ring-C=N	Ring-C=C	
2-Amino-4-isopropoxy-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin (IV)	1760		1623 1596 1574	1550	1468
2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin (V)	1760		1620 1595	1550	1462
2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-oxo-dihydropteridin (III)		1670	1610 1550 1510		1470
6,8-Dimethyl-2-amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin		1673	1607 1555 1487		1470

Tab. 3. R_F-Werte von Pteridinen

	n-Butanol/5 n Essigsäure				n-Propanol/1-proz. NH ₃		4-proz. Natriumcitrat		3-proz. NH ₄ Cl				
	(2:1) R _F 254 m μ	HB	B _L	B _L	(2:1) R _F 254 m μ	B	B _L	R _F 254 m μ	B ₅	B	R _F 254 m μ	B ₅	B
2-Amino-4-isopropoxy-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin (IV)	0.93	HB	B _L	B _L	0.90	B	B _L	0.69	B ₅	B	0.67	B ₅	B
2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin (V)	0.93	HB	B _L	B _L	0.88	HB	B _L	0.63	B ₅	B	0.63	B ₅	B
2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin	0.96	B	B _L	B _L	0.94	B _L	B _L	0.0	HB	B _L	0.0	HB	B _L

2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-galaktopyranosyloxy]-pteridin	0.93	HB _L	HB _L	0.92	HB _L	HB _L	0.64	B ₃	B	0.66	B ₃	B
2-Amino-4-benzoyloxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin	0.96	B _L	B _L	0.89	B _L	B _L	0.0	HB	B _L	0.0	HB	HB
2-Amino-4-benzoyloxy-6-methyl-7-[2.3.5-tribenzoyl- β -D-ribofuranosyloxy]-pteridin	0.96	B	B _L	0.96	B	B _L	0.0	B	B	0.0	B _L	B _L
2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7- β -D-glucopyranosyloxy-pteridin (Va)	0.46	B _L	B _L	0.70	B _L	B _L	0.75	B _L	B _L	0.76	B _L	B _L
2-Amino-4-oxo-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-dihydropteridin (XII)	0.77	B _L	B _L	0.70	B _L	B _L	0.73	B	B	0.68	B	B
2-Amino-4-oxo-6-methyl-7- β -D-glucopyranosyloxy-dihydropteridin (XIII)	0.14	B _L	B _L	0.20	B _L	B _L	0.66	B	B _L	0.65	B _L	B _L
6.8-Dimethyl-2-amino-4-benzoyloxy-7-oxo-dihydropteridin	0.87	B _L	B _L	0.88	B _L	B _L	0.23	B	B	0.27	B	B
2-Amino-4-benzoyloxy-6-methyl-7-oxo-dihydropteridin (X)	0.73	B ₃	B	0.66	B ₃	B	0.0	HB	HB	0.0	HB	HB
8-[[β -Hydroxy- β thyl]-2-amino-4,7-dioxo-6-methyl-tetrahydropteridin	0.37	B _L	B _L	0.34	B _L	B _L	0.52	B _L	B _L	0.54	B _L	B _L
Vergleichssubstanz:												
1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin	0.70	B	B	0.50	B	B	0.50	B	B	0.60	B	B

Absteigende Methode auf Schleichler & Schüll-Papier 2043 b Gl. Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ m μ bzw. $\lambda = 365$ m μ werden folgende Fluoreszenzfarben beobachtet: B = blau, HB = hellblau, B_L = hellblau leuchtend, HB_L = hellblau leuchtend und B₃ = schwach blau.

Sämtliche neudargestellten Pteridine wurden stets durch eingehende papierchromatographische Untersuchungen auf Reinheit geprüft.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK, dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT recht herzlich. Der chem.-techn. Assistentin Fr. I. FINK gilt unser Dank für ihre wertvolle Mithilfe bei der Bestimmung der physikalischen Daten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Amino-4-isopropoxy-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin (IV): 1 g *2-Amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin* (II) wird zusammen mit 2 g frisch dargestelltem Silbercarbonat in 450 ccm Xylol unter intensivem Rühren im Dreihalskolben bei stark gedämpftem Licht auf dem Luftbad zum Sieden erhitzt. Zur Entfernung sämtlicher Feuchtigkeit werden etwa 100 ccm Xylol abdestilliert. Dann gibt man 4 g α -Acetobromglucose zu, erhitzt unter Rühren 2 Stdn. unter Rückfluß, filtriert heiß und verdünnt das gelbe Filtrat mit 250 ccm hochsiedendem Petroläther. Nach Stehenlassen über Nacht im Eisschrank wird der Niederschlag gesammelt und das Filtrat mit weiteren 100 ccm Petroläther verdünnt, wodurch man eine zweite Fraktion erhält. Das Rohprodukt bringt man in konz. Xylol-Lösung auf eine Cellulosesäule und entwickelt mit Xylol. Die sehr stark blaufluoreszierende Schicht wird gesondert aufzufangen und etwas eingengt. Das erwartete Produkt scheidet sich allmählich in schönen, farblosen Kriställchen ab. Man kristallisiert aus wenig Toluol unter Zugabe von Al_2O_3 um. Ausb. 0.25 g vom Schmp. 127–131° (Zers.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_{11}$ (551.5) Ber. C 50.08 H 5.31 N 12.70 Gef. C 49.32 H 5.16 N 12.93

2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin (V): 1.5 g *2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-oxo-dihydropteridin* (III) werden mit 3 g Silbercarbonat, 6 g α -Acetobromglucose in 500 ccm Xylol wie oben umgesetzt. Aus der heiß filtrierten Xylol-Lösung scheiden sich über Nacht in der Kälte 450 mg einer farblosen Substanz ab. Sie ist nahezu rein und wird aus Toluol unter Zusatz von Al_2O_3 umkristallisiert.

Zum Reaktionsfiltrat gibt man etwas Petroläther und läßt mehrere Tage stehen. Es scheiden sich 2 g eines stark zuckerhaltigen Produktes ab. Man reinigt wieder auf der Cellulosesäule mit Xylol als Lösungsmittel und versetzt das Eluat mit Petroläther, wobei sich reines V in farblosen Kristallen abscheidet. Gesamtausb. 0.72 g vom Schmp. 118–124° (Zers.) (aus Toluol).

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_{11}$ (565.5) Ber. C 50.98 H 5.52 N 12.38 Gef. C 50.61 H 5.57 N 12.35

2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetrabenzoyl- β -D-glucopyranosyloxy]-pteridin: Man erhitzt 2 g III wie vorher mit 4 g Silbercarbonat und 6.5 g α -Benzobromglucose in 600 ccm Xylol 2 Stdn. auf 120–125°, filtriert heiß und engt das Filtrat auf ca. 20 ccm ein. Nach Verdünnen mit Petroläther läßt man 12 Stdn. im Eisschrank stehen. Der ausgeschiedene Sirup wird mit wenig warmem absol. Methanol angerührt und dann langsam auf Raumtemp. abgekühlt. Es kristallisiert ein farbloses Produkt aus. Ausb. 0.35 g vom Schmp. 242–244° (aus Essigester/Petroläther).

$\text{C}_{44}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_{11}$ (813.8) Ber. C 64.94 H 4.83 N 8.62 Gef. C 65.09 H 5.19 N 8.91

2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-galaktopyranosyloxy]-pteridin: 1.5 g III, 3 g Silbercarbonat und 6 g α -Acetobromgalaktose werden wie vorher in 500 ccm trockenem Xylol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, heiß filtriert und das erkaltete Filtrat bis zur schwachen Trübung mit Petroläther versetzt. Man läßt über Nacht im Eisschrank stehen und saugt dann den Niederschlag ab (1.35 g).

Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Toluol unter Zugabe von Al_2O_3 erhält man 0.98 g farblose Kristalle vom Schmp. 209—211° (Zers.).

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_{11}$ (565.5) Ber. C 50.98 H 5.52 N 12.38 Gef. C 50.24 H 5.56 N 12.59

2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-β-D-glucopyranosyloxy-pteridin (Va): Die Lösung von 100 mg *V* in 2 ccm absol. Methanol wird mit 6 ccm einer gesätt. methanolischen Ammoniaklösung versetzt, 12 Stdn. bei Raumtemperatur und weitere 24 Stdn. im Eisschrank stehen gelassen. Der abgeschiedene Niederschlag (50 mg) wird gesammelt, aus wenig Methanol umkristallisiert und i. Vak. über P_2O_5 bei 110° getrocknet: Farblose Kristalle, die sich oberhalb von 220° unter Braunfärbung zersetzen.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7$ (397.4) Ber. C 48.35 H 5.84 N 17.62 Gef. C 47.30 H 5.84 N 17.36

2-Amino-4-benzyloxy-6-methyl-7-oxo-dihydropteridin (X): 2 g *2.4.5-Triamino-6-benzyloxy-pyrimidin*⁸⁾ werden mit 1.1 g *Brenztraubensäure-äthylester* in 80 ccm Methanol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird der gelbliche Niederschlag abfiltriert, mit Methanol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 2.3 g. Das Produkt ist nahezu chromatographierein. Für die Analyse wurde eine Probe zweimal aus Benzylalkohol mit Tierkohle umkristallisiert. Man trocknet i. Vak. über P_2O_5 . Farblose Kristalle, die sich ab 310° zersetzen.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ (283.3) Ber. C 59.35 H 4.63 N 24.72 Gef. C 59.49 H 5.07 N 24.81

2-Amino-4-benzyloxy-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl-β-D-glucopyranosyloxy]-pteridin (XI): 1 g *X* und 3 g Silbercarbonat werden in 750 ccm Xylol unter intensivem Rühren und gedämpftem Licht zum Sieden erhitzt. Um sämtliches Wasser aus dem Gemisch zu entfernen, werden ca. 100 ccm Lösungsmittel abdestilliert. Dann kocht man mit 6 g *α-Acetobromglucose* 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß, filtriert anschließend heiß und bringt das Filtrat i. Vak. zur Trockne. Der sirupöse Rückstand wird in 20 ccm warmem absol. Methanol aufgenommen. Beim Abkühlen scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab (0.75 g). Nach mehrstündigem Stehenlassen im Eisschrank wird abgesaugt, die Substanz in wenig warmem Äthanol gelöst, mit Tierkohle behandelt und das Filtrat bis zur Trübung mit warmem Wasser versetzt. Beim Abkühlen scheidet sich *XI* in farblosen, feinen Nadelchen vom Schmp. 200—201° (Zers.) ab.

$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_{11}$ (613.6) Ber. C 54.80 H 5.09 N 11.42 Gef. C 54.27 H 4.91 N 11.49

2-Amino-4-benzyloxy-6-methyl-7-[2.3.5-tribenzoyl-β-D-ribofuranosyloxy]-pteridin: 1 g *X* wird mit 5 g Silbercarbonat unter Rühren in 950 ccm Xylol zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren von ca. 100 ccm Lösungsmittel setzt man eine konz. Benzol-Lösung von *2.3.5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyl-chlorid*⁹⁾ (hergestellt aus 6 g *1-O-Acetyl-2.3.5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosid*) hinzu und kocht 3 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend wird heiß filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. vollständig abgezogen. Der sirupöse Rückstand wird in 30 ccm absol. Äthanol gelöst und 30 Stdn. im Eisschrank aufbewahrt. Der abgeschiedene farblose Niederschlag (1.5 g) wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet, mehrmals aus Dimethylformamid/Wasser und anschließend aus Äthanol unter Zugabe von Tierkohle umkristallisiert. Farblose Nadelchen vom Schmp. 210—212°.

$\text{C}_{40}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_9$ (727.7) Ber. C 66.02 H 4.58 N 9.63 Gef. C 65.78 H 4.48 N 10.28

2-Amino-4-oxo-6-methyl-7-[2.3.4.6-tetraacetyl-β-D-glucopyranosyloxy]-dihydropteridin (XII): 0.8 g *XI* werden in 100 ccm absol. Äthanol gelöst und nach Zugabe von 200 mg frisch bereiteter, alkohol-feuchter Pd/Tierkohle in der Schüttelbirne bei 30—40° hydriert. Das Filtrat

⁸⁾ W. PFLEIDERER und R. LOHRMANN, Chem. Ber. 94, 12 [1961].

⁹⁾ E. F. RECONDO und H. RINDERKNECHT, Helv. chim. Acta 42, 1171 [1959]; H. M. KISSMAN, C. PIDACKS und B. R. BAKER, J. Amer. chem. Soc. 77, 18 [1955].

vom Katalysator wird i. Vak. zur Trockne eingeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, die Lösung mit Al_2O_3 oder Hyflo-Super Cel behandelt und nach Filtrieren erneut auf wenige ccm eingeengt. In der Wärme setzt man Petroläther bis zur bleibenden Trübung zu. Beim Abkühlen scheiden sich 0.6 g farblose Kristalle ab, die ab 190° leicht sintern und sich ab 200° zersetzen.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_{11}$ (523.5) Ber. C 48.18 H 4.82 N 13.38 Gef. C 47.65 H 5.33 N 13.79

2-Amino-4-oxo-6-methyl-7- β -D-glucopyranosyloxy-dihydropteridin (XIII): 0.3 g XII werden in 6 ccm gesättigter methanol. Ammoniaklösung gelöst und 12 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Schon nach wenigen Stdn. scheidet sich ein dicker Kristallbrei ab. Nach Abkühlen wird abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol und Äther gewaschen und getrocknet. Die Substanz (0.21 g), die das Ammoniumsalz von XIII darstellt, wird in 3–5 ccm kaltem Wasser gelöst und mit 2-proz. Essigsäure auf pH 6–7 gebracht. Der dabei entstehende voluminöse Niederschlag wird nach kurzer Zeit abgesaugt und aus wenig heißem Wasser umkristallisiert. Das farblose Produkt, 4 Tage bei 90° i. Vak. über P_2O_5 getrocknet, zersetzt sich ab 240° unter Braunfärbung.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7$ (355.3) Ber. C 43.94 H 4.82 N 19.71 Gef. C 43.89 H 5.69 N 19.81

2.5-Diamino-4-methylamino-6-benzyloxy-pyrimidin: 20 g *6-Chlor-2-amino-4-methylamino-pyrimidin*¹⁾ werden mit einer Lösung von 3.2 g Natrium in 200 ccm *Benzylalkohol* $3\frac{1}{2}$ Stdn. auf 160° erhitzt. Man zieht den Alkohol i. Vak. ab und extrahiert den Rückstand mit warmer 20-proz. Essigsäure. Man filtriert und nitrosiert die so erhaltene Lösung des 2-Amino-4-methylamino-6-benzyloxy-pyrimidins durch Eintropfen einer wäßrigen Natriumnitrit-Lösung bei 60 – 70° , bis KJ-Stärkepapier überschüssige HNO_2 anzeigt. Nach Abkühlen wird die violette Nitrosoverbindung abgesaugt. Ohne vorherige Reinigung wird das Produkt in heißem schwach ammoniakalischem Wasser, das etwas Methanol enthält, mit Natriumdithionit reduziert. Die erhaltene gelbe Lösung wird mit Tierkohle behandelt und heiß filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich gelbe Nadeln ab. Man sammelt den Niederschlag und kristallisiert aus Wasser/Methanol oder aus Toluol um. Ausb. 5 g vom Schmp. 148 – 150° (Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ (245.3) Ber. C 58.76 H 6.16 N 28.56 Gef. C 59.06 H 6.26 N 28.30

6.8-Dimethyl-2-amino-4-benzyloxy-7-oxo-dihydropteridin: 2.3 g vorst. Verbindung werden mit 3 ccm *Brenztraubensäure-äthylester* in 80 ccm Äthanol $1\frac{1}{4}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend gibt man etwas heißes Wasser hinzu und zieht den Alkohol langsam ab. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und aus Xylol oder Äthanol unter Zusatz von Al_2O_3 umkristallisiert. Ausb. 2.3 g perlmutterglänzende Nadeln vom Schmp. 216 – 218° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ (297.3) Ber. C 60.59 H 5.09 N 23.56 Gef. C 60.64 H 5.14 N 23.53

8-[β -Hydroxy-äthyl]-2-amino-6-methyl-4,7-dioxo-tetrahydropteridin: 0.4 g *8-[β -Hydroxy-äthyl]-2-amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-oxo-dihydropteridin*¹⁾ werden in 100 ccm 0.2*n* NaOH 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man behandelt mit Tierkohle, filtriert und säuert mit Essigsäure an. Nach Abkühlen wird das Produkt gesammelt und nochmals umgefällt. 0.2 g cremefarbene, glänzende Kristalle vom Schmp. 328 – 330° (Zers.).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ (237.2) Ber. C 45.57 H 4.67 N 29.53 Gef. C 44.43 H 4.69 N 29.02