

LEONHARD BIRKOFER, ALFRED RITTER und  
HANS-PETER KÜHLTHAU

Alkylierungen und Glykosidierungen über Silyl-Derivate<sup>1)</sup>

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Köln

(Eingegangen am 26. Oktober 1963)

Die Reaktion von Oxalylchlorid mit silyliertem 4.5-Diamino-uracil (I) führt unter Ringschluß zu 2.4.6.7-Tetrakis-trimethylsiloxy-pteridin (II); silylierte Aminopyrimidine ergeben unter diesen Bedingungen Purin-Derivate. Die besonders leicht alkylierbare Tetrakis-triäthylsilyl-harnsäure VI liefert bei Einwirkung von Dimethyl- bzw. Diäthylsulfat oder Methyljodid fast quantitativ z. T. sonst nur schwer zugängliche Derivate wie 1.7.9-Trimethyl- (VIIa), 1.7.9-Triäthyl- (VIIb), 1.3.7.9-Tetramethyl- (VIIc) und 1-Methyl-harnsäure (XIII). Ebenso läßt sich silylierte Harnsäure VI gut in 3-Stellung glykosidieren. So konnten erstmals Harnsäure-3-glycosid (XIXf), -3-ribofuranosid (XIXd) und -3-ribofuranosid (XIXe) erhalten werden. Letzteres ist mit dem in der Natur vorkommenden Ribosid identisch.

Eine Reihe von Diaminen, die sich mit Säurechloriden nicht umsetzen lassen, werden durch vorherige Silylierung reaktionsfähig. So kann man das Tetrakis-trimethylsilyl-4.5-diamino-uracil I — im Gegensatz zu freiem 4.5-Diamino-uracil — mit Phosgen unter Ringschluß in Harnsäure überführen<sup>2)</sup>. Bei Einwirkung von Oxalylchlorid auf I gelangt man bereits bei 0° in guter Ausbeute zu 2.4.6.7-Tetrakis-trimethylsiloxy-pteridin (II), dem tetrasilylierten Desaminoleukopterin. Hiermit ist erneut die hohe Reaktivität der silylierten Amine erwiesen. Aminopyrimidine ließen sich nach bisherigen Befunden entweder nur durch Schmelze<sup>3,4)</sup> oder in formylierter Form<sup>5)</sup> in wäßriger Lösung und bei erhöhter Temperatur mit Oxalsäure in Pteridin überführen.

Die 2.4.5-Tris-trimethylsilylamino-pyrimidine IIIa bzw. IIIb ergeben mit Oxalylchlorid statt der erwarteten Pteridine die Purine IVa bzw. IVb, die sich mit Methanol leicht zu 2-Amino-6-isopropoxy-8-hydroxy- (Va) bzw. 2-Amino-6-methoxy-8-hydroxy-purin (Vb) entsilylieren lassen.

Die IR-Spektren, über die wir später eingehend berichten werden, sprechen für die Strukturen II sowie IVa und IVb.

Bei der Reaktion von Oxalylchlorid mit IIIa bzw. IIIb erfolgt also Decarbonylierung unter Bildung des cyclischen Kohlensäurederivates. Dieses Verhalten wurde wiederholt, so z. B. auch bei der Umsetzung von Oxalylchlorid mit Phenyläthylamino-acetamid, beobachtet<sup>6)</sup>.

1) XXIII. Mitteil. über siliciumorganische Verbindungen; XXII. Mitteil.: L. BIRKOFER, A. RITTER und H. GOLLER, Chem. Ber. 96, 3289 [1963].

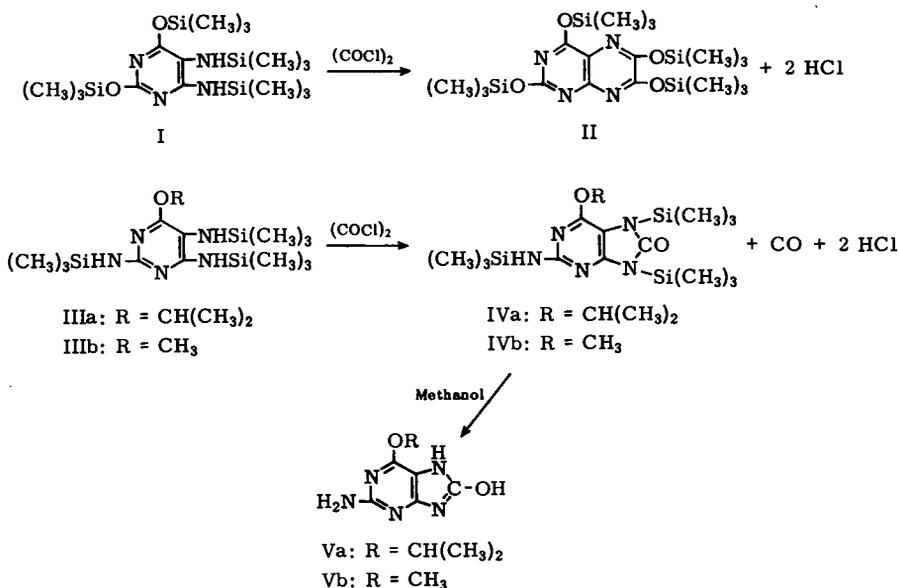
2) L. BIRKOFER, H. P. KÜHLTHAU und A. RITTER, Chem. Ber. 93, 2810 [1960].

3) R. PURRMANN, Liebigs Ann. Chem. 544, 182 [1940].

4) A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] 1952, 1620.

5) W. PFLEIDERER und M. RUKWIED, Chem. Ber. 94, 118 [1961].

6) CHEMISCHE FABRIK v. HEYDEN AG, Dtsch. Reichs-Pat. 310 427, C. 1919 II, 423.



Die Feststellung<sup>7)</sup> über die erhöhte Reaktionsfähigkeit von silylierten Heterocyclen veranlaßte uns, auch das Verhalten von silylierten Purin-Derivaten gegenüber Dialkylsulfaten und Alkylhalogeniden zu untersuchen. Bei kurzem Erhitzen von Tetrakis-triäthylsilyl-harnsäure VI<sup>8)</sup> mit Dimethyl- bzw. Diäthylsulfat entstehen in nahezu quantitativer Ausbeute 1.7.9-Trimethyl- (VIIa) bzw. 1.7.9-Triäthyl-harnsäure (VIIb). VIIa ist im IR-Spektrum und  $R_F$ -Wert identisch mit einem nach E. FISCHER und F. ACH<sup>9)</sup> über 8 Stufen mit etwa 0.2-proz. Ausbeute erhaltenen Produkt. Auf die Struktur des bisher noch nicht beschriebenen VIIb schlossen wir durch Vergleich seines IR-Spektrums mit dem von VIIa. Gießt man die heiße Reaktionslösung von VI mit Dimethylsulfat in  $2n$  NaOH, so ist in ebenfalls quantitativer Ausbeute 1.3.7.9-Tetramethyl-harnsäure (VIIc) erhältlich. Die Identität von VIIc mit einem authentischen Produkt<sup>10)</sup> konnte im IR-Spektrum sowie durch den  $R_F$ -Wert sichergestellt werden. Die Bildung von VIIc ist umso überraschender, als die direkte Einwirkung von Dimethylsulfat auf eine alkalische Lösung von VIIa nur in schlechter Ausbeute zu VIIc führt. Läßt man jedoch Dimethylsulfat mit Tetrakis-triäthylsilyl-harnsäure VI oder mit 1.7.9-Trimethyl-2-triäthylsilyl-harnsäure (VIIIa) längere Zeit reagieren, so entsteht in beiden Fällen neben VIIc auch 1.2.7.9-Tetramethyl-harnsäure (VIIIb). VIIIb erwies sich im IR-Spektrum und  $R_F$ -Wert als identisch mit einem authentischen Präparat<sup>11)</sup>. VIIc kann man durch seine relative Schwerlöslichkeit in Äthanol von VIIIb trennen. Bei längerer Umsetzung von VI mit Diäthylsulfat fällt lediglich 1.2.7.9-Tetraäthyl-harnsäure (VIIIc)

7) L. BIRKOFER, P. RICHTER und A. RITTER, Chem. Ber. 93, 2804 [1960], P. RICHTER, Diplomarb. Univ. Köln 1960.

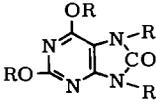
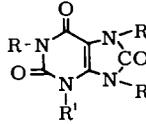
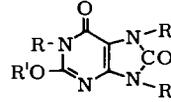
8) L. BIRKOFER und A. RITTER, Angew. Chem. 71, 372 [1959].

9) Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 250 [1899].

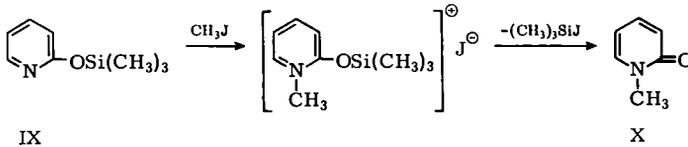
10) E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. 17, 1784 [1884].

11) H. BILTZ und F. MAX, Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 2327 [1920].

an. Die Konstitution des bisher noch unbekanntenen VIIIc ergibt sich aus dem Vergleich seiner UV- und IR-Spektren mit denen von VIIIb.

VI: R = Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>VIIa: R = CH<sub>3</sub>, R' = HVIIb: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R' = HVIIc: R = R' = CH<sub>3</sub>VIIIa: R = CH<sub>3</sub>,  
R' = Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>VIIIb: R = R' = CH<sub>3</sub>VIIIc: R = R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

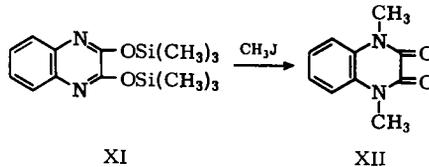
Silylierte Verbindungen reagieren auch mit Alkylhalogeniden wesentlich leichter. Im Gegensatz zu freiem  $\alpha$ -Pyridon, das sich mit Methyljodid erst bei 100° unter Druck umsetzt<sup>12)</sup>, wird 2-Trimethylsiloxy-pyridin (IX) mit Methyljodid bereits bei kurzem Erhitzen auf dem Wasserbad nach Art einer HILBERT-JOHNSON-Reaktion<sup>13)</sup> in *N*-Methyl- $\alpha$ -pyridon (X)<sup>14)</sup> übergeführt.



IX

X

Völlig analog wie IX verhält sich das aus 2,3-Dihydroxy-chinoxalin erhaltliche 2,3-Bis-trimethylsiloxy-chinoxalin (XI), das mit Methyljodid durch HILBERT-JOHNSON-Reaktion zu 2,3-Dioxo-1,4-dimethyl-2,3-dihydro-chinoxalin (XII)<sup>15)</sup> methyliert wird.



XI

XII

Wie vorteilhaft die Gewinnung von alkylierten Harnsäuren über die Silylverbindung ist, beweist u. a. auch die Darstellung von 1-Methyl-harnsäure (XIII). Diese sonst nur über sechs Stufen in einer Ausbeute von etwa 2%<sup>16)</sup> erhaltliche Verbindung entsteht in wenigen Minuten nahezu quantitativ beim Behandeln von Tetrakis-triäthylsilyl-harnsäure VI mit Methyljodid und etwas Silberperchlorat.

Wird VI mit Methyljodid bei etwa 120° zur Reaktion gebracht, so bildet sich die bereits erwähnte 1,7,9-Trimethyl-2-triäthylsilyl-harnsäure (VIIIa), die durch Hydrolyse in 1,7,9-Trimethyl-harnsäure (VIIa) übergeht.

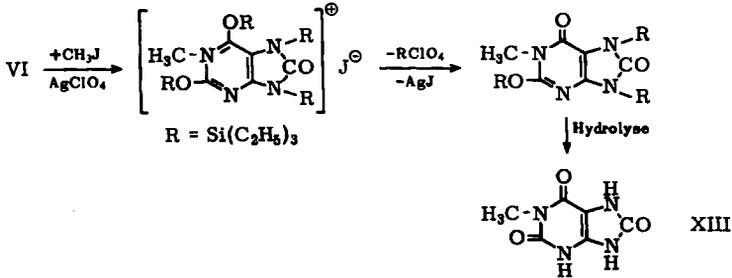
<sup>12)</sup> H. v. PECHMANN und O. BALTZER, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 3144 [1891].

<sup>13)</sup> G. E. HILBERT und T. B. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2001 [1930].

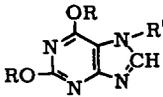
<sup>14)</sup> IR-spektroskopisch übereinstimmend mit einem nach Org. Syntheses Coll. Vol. II, S. 419, J. Wiley and Sons, Inc., New York 1943, dargestellten Präparat.

<sup>15)</sup> Übereinstimmung im IR-Spektrum mit einem nach G. T. NEWBOLD und E. S. SPRING, J. chem. Soc. [London] **1948**, 519, erhaltenen Präparat.

<sup>16)</sup> E. FISCHER und H. CLEMM, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 3089 [1897].

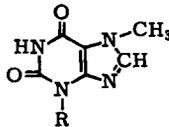


Das aus Xanthin mit Triäthylsilylamin erhaltene Tris-triäthylsilyl-xanthin XIVa liefert mit Methyljodid bereits bei Raumtemperatur quantitativ bis-silyliertes 7-Methyl-xanthin XIVb und nach Hydrolyse 7-Methyl-xanthin (XVa)<sup>17)</sup>. Bei 60° wird XIVa mit Methyljodid zu dem 3,7-Dimethyl-Derivat XVI methyliert, das sich zu Theobromin (XVb)<sup>18)</sup> hydrolysieren läßt.



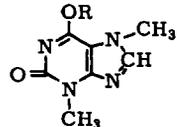
XIVa: R = R' = Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>

XIVb: R = Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>,  
R' = CH<sub>3</sub>



XVa: R = H

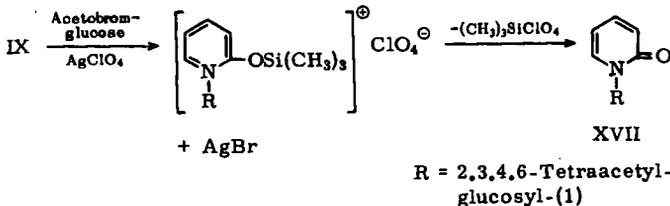
XVb: R = CH<sub>3</sub>



XVI: R = Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>

Nach G. WAGNER und H. FISCHEL<sup>19)</sup> führt die Umsetzung der Quecksilberverbindung des  $\alpha$ -Hydroxy-pyridins mit Acetobromglucose zum *O*-Tetraacetylglucosid des  $\alpha$ -Hydroxy-pyridins, das erst bei längerem Erhitzen, in Gegenwart des bei der Reaktion auftretenden Quecksilberbromids, zum *N*-Tetraacetylglucosid des  $\alpha$ -Pyridons (XVII) umglucosidiert wird.

In reiner Form entsteht XVII sofort aus 2-Trimethylsilyloxy-pyridin (IX) und Acetobromglucose, in Anwesenheit von Silberperchlorat bereits bei Raumtemperatur. Es ist anzunehmen, daß zunächst Silberperchlorat mit Acetobromglucose unter Bildung von Silberbromid sowie Glucoseperchlorat reagiert und dieses sich mit IX zu Trimethylsilylperchlorat und  $\alpha$ -Pyridon-*N*-tetraacetylglucosid (XVII) durch HILBERT-JOHNSON-Reaktion umsetzt.



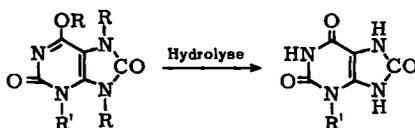
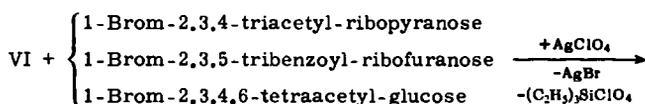
17) UV-spektroskopisch übereinstimmend mit einem nach W. PFLEIDERER und G. NÜBEL, Liebigs Ann. Chem. 647, 155 [1961], erhaltenen Präparat.

18) Im Schmp. 351°, R. KEMPF, J. prakt. Chem. [2] 78, 201, 247 [1908], und IR-Spektrum mit authent. Theobromin identisch.

19) Naturwissenschaften 48, 454 [1961].

XVII kann auch als Perchlorat isoliert werden. Hierzu versetzt man die Reaktionsmischung von IX und Acetobromglucose vor Entfernung des Trimethylsilylperchlorats mit wenig Methanol, wobei sofort XVII·HClO<sub>4</sub> gebildet wird, das in Äther äußerst schwer löslich ist.

Über die Silylverbindungen ist es auch möglich, zu den von uns erstmals synthetisierten Harnsäure-3-glykosiden<sup>20)</sup> zu gelangen. So reagiert z. B. VI ebenso wie IX mit Acylhalogenzuckern. Es entstehen aus VI mit 1-Brom-2.3.4-triacetyl-ribosepyranose bzw. 1-Brom-2.3.5-tribenzoyl-ribofuranose über die Zwischenprodukte XVIIIa bzw. XVIIIb Harnsäure-3-triacetylribosepyranosid (XIXa) bzw. -3-tribenzoylribofuranosid (XIXb)<sup>20)</sup>, deren Verseifung Harnsäure-3-ribosepyranosid (XIXd) bzw. -3-ribofuranosid (XIXe)<sup>20)</sup> ergibt. Die entsprechende Umsetzung von VI mit Acetobromglucose führt über XVIIIc zu Harnsäure-3-tetraacetylglucosid (XIXc), das sich zu Harnsäure-3-glucosid (XIXf)<sup>20)</sup> hydrolysieren läßt.



XVIIIa: R = Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>,  
R' = 2,3,4-Triacetyl-ribosepyranosyl-(1)

XVIIIb: R = Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>,  
R' = 2,3,5-Tribenzoyl-ribofuranosyl-(1)

XVIIIc: R = Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>,  
R' = 2,3,4,6-Tetraacetyl-glucosyl-(1)

XIXa: R' = 2,3,4-Triacetyl-ribosepyranosyl-(1)

XIXb: R' = 2,3,5-Tribenzoyl-ribofuranosyl-(1)

XIXc: R' = 2,3,4,6-Tetraacetyl-glucosyl-(1)

XIXd: R' = Ribosepyranosyl-(1)

XIXe: R' = Ribofuranosyl-(1)

XIXf: R' = Glucosyl-(1)

Abgesehen von der Tatsache, daß Harnsäure-3-ribofuranosid (XIXe)<sup>20)</sup> mit dem aus Rinderblut isolierten Produkt<sup>21)</sup> in seinem IR- und UV-Spektrum sowie seiner optischen Drehung übereinstimmt ( $[\alpha]_D^{20}$ : -18.8°; Naturprodukt<sup>21)</sup>:  $[\alpha]_D^{20}$ : -19.1°; beides in *n*/10 NaOH), haben wir die 3-Stellung der Ribose noch auf folgendem Wege bewiesen. Nach Methylierung von Harnsäure-3-tribenzoylribofuranosid (XIXb) mit Diazomethan und anschließender Hydrolyse des Reaktionsproduktes fanden wir ausschließlich 1,7-Dimethyl-harnsäure, identisch mit einem authentischen Produkt im IR-Spektrum und *R<sub>F</sub>*-Wert.

<sup>20)</sup> L. BIRKOFER, A. RITTER und H. P. KÜHLTHAU, *Angew. Chem.* **75**, 209 [1963]; nach unserer Veröffentlichung erschien eine Arbeit von N. J. LEONARD und R. A. LAURSEN, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2026 [1963], in der die Synthese von 3-β-D-Ribofuranosyl-adenin aus 1-Brom-2.3.5-tribenzoyl-D-ribofuranose und Adenin in Acetonitril in 25-proz. Ausb. beschrieben wird.

<sup>21)</sup> H. S. FORREST, D. HATFIELD und J. M. LAGOWSKI, *J. chem. Soc. [London]* **1961**, 963.

Auch der Vergleich verschiedener Harnsäure-Derivate im IR-Spektrum läßt auf eine 3-Stellung des Zuckers in den von uns dargestellten Harnsäureglykosiden schließen. Wir stellten fest, daß nur bei 3-substituierten Harnsäuren eine Seitenbande im CO- und C=C-Valenzgebiet um 1550/cm auftritt, während alle in 3-Stellung freien Harnsäuren eine derartige Bande um oder über 1590/cm aufweisen (s. Tab. 1).

Tab. 1. IR-Absorptionen von substituierten Harnsäuren

Harnsäure-	cm <sup>-1</sup>	-harnsäure	cm <sup>-1</sup>
-3-triacetylribopyranosid (XIXa)	1554	3.7.9-Trimethyl-	1541
-3-tribenzoylribofuranosid (XIXb)	1550	1.3.7-Trimethyl-	1550
-3-tetraacetylglucosid (XIXc)	1552	1.3.7.9-Tetramethyl- (VIIc)	1550
-3-ribopyranosid (XIXd)	1550	1-Methyl- (XIII)	1591
-3-ribofuranosid (XIXe)	1557	7-Äthyl-	1588
-3-glucosid (XIXf)	1552	9-Äthyl-	1598
3-Methyl-harnsäure	1561	1.7-Dimethyl-	1590
3.7-Dimethyl-harnsäure	1552	Harnsäure	1599

Tris-triäthylsilyl-xanthin XIVa reagiert ebenfalls mit Acetobromglucose. Das primär auftretende Bis-triäthylsilyl-xanthin-tetraacetylglucosid ergibt nach Verseifung ein Xanthinglucosid, dessen UV-Spektrum weder mit dem des Xanthin-7- noch des -9-glucosids<sup>22)</sup> übereinstimmt.

Ein Vergleich der UV-Spektren der verschiedenen Alkylxanthine<sup>17)</sup> spricht für das Vorliegen von Xanthin-3-glucosid. Im Gegensatz zur 7- und 9-Stellung können wir jedoch die 1-Stellung nicht ganz ausschließen.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir dem LANDESAMT FÜR FORSCHUNG DES LANDES NORDRHEIN-WESTFALEN und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMIE. Herrn PROF. DR. W. NOLL, Anorganisch-Chemische Abteilung der Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen, sagen wir unseren Dank für die Gewährung von Ausgangsmaterialien. Die IR-Spektren hat in dankenswerter Weise Herr DR. W. GIESSLER in unserem Institut aufgenommen.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Wegen der Hydrolysenempfindlichkeit der Silylverbindungen ist bei allen Reaktionen der Zutritt von Luftfeuchtigkeit zu vermeiden. Alle Lösungsmittel und Ausgangsprodukte müssen sorgfältig getrocknet werden.

*Allgemeine Vorschrift zur Silylierung von Aminen mit Trimethylchlorsilan:* Nach Aufschlännen des jeweiligen *Amins* in Toluol und Versetzen mit etwa 10-proz. Überschuß an Triäthylamin erhitzte man zum Sieden, tropfte unter Rühren in die noch heiße Lösung wenig mehr als die berechnete Menge *Trimethylchlorsilan* ein und kochte unter Weiterrühren noch etwa ½ Stde. Das abgeschiedene Triäthylaminhydrochlorid wurde abgesaugt, das Toluol i. Vak. (12 Torr) über eine gute Kolonne entfernt und das Reaktionsprodukt destilliert (Einzelheiten s. Tab. 2).

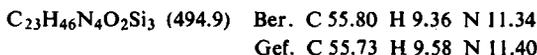
<sup>22)</sup> J. BADDILEY, J. G. BUCHANAN und G. O. OSBORNE, J. chem. Soc. [London] 1958, 3606. 61\*

Tab. 2. Silylierung von Aminen mit Trimethylchlorsilan

Amin (8)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiCl g	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> N g in Toluol (ccm)	Reakt.- Prod.	Sdp./Torr	Ausb. g (%)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
2.4.5-Triamino- 6-isopropoxy- pyrimidin <sup>a)</sup> (5)	10	10 (50)	IIIa	105°/10 <sup>-3</sup>	8.9 (82)	C <sub>16</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> OSi <sub>3</sub> (399.8)	Ber. 48.20	9.10	Gef. 48.34 9.21
2.4.5-Triamino- 6-methoxy- pyrimidin <sup>a)</sup> (22)	50	50 (300)	IIIb	111°/10 <sup>-3</sup>	41 (78)	C <sub>14</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> OSi <sub>3</sub> (371.7)	Ber. 45.27	8.95	Gef. 45.02 8.77
α-Hydroxy- pyridin (40)	40	47 (100)	IX	63°/12	60 (86)	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> NOSi (167.3)	Ber. 57.49	7.85	Gef. 57.66 7.72
2.3-Dihydroxy- chinoxalin (4)	6	7 (60)	XI	110°/0.2 Blättchen: Schmp. 92°	6 (79)	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Si <sub>2</sub> (306.6)	Ber. 54.85	7.23 9.14	Gef. 55.15 7.44 9.24

<sup>a)</sup> Dargestellt nach W. PFLEIDERER und R. LOHRMANN, Chem. Ber. 94, 12 [1961].

2.6.7-Tris-triäthylsilyl-xanthin (XIVa): 10.0 g Xanthin wurden mit 51.7 g Triäthylsilylamin 10 Stdn. zum Sieden erhitzt und anschließend überschüss. Triäthylsilylamin sowie daraus entstandenes Hexamethyldisilazan i. Vak. (12 Torr) entfernt. Die Destillation des Rückstandes ergab 25.8 g (85%) XIVa vom Sdp.-0.02 160°, das nach dem Abkühlen zu farblosen Nadeln vom Schmp. 34° erstarrte.



Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung von silylierten Aminopyrimidinen mit Oxalylchlorid: Die jeweiligen silylierten Aminopyrimidine wurden in Toluol gelöst und dann ein Überschuß von 10% der stöchiometrischen Menge an trockenem Triäthylamin hinzugegeben. Bei 0° tropfte man unter Rühren eine äquival. Menge Oxalylchlorid in Toluol hinzu, saugte das abgeschiedene Triäthylaminhydrochlorid ab und engte das Filtrat i. Vak. ein (Einzelheiten s. Tab. 3).

Tab. 3. Cyclisierung von silylierten Aminopyrimidinen mit Oxalylchlorid

Silyliertes Diamino- pyrimidin (g)	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> N g in Toluol (ccm)	Oxalylchlorid g Toluol (ccm)	Reakt.- Prod.	Schmp. Kristall- form	Ausb. g (%)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
I (20)	12 (300)	5.9 (50)	II	214° gelbliche Prismen (Aceto- nitril)	14 (62)	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Si <sub>4</sub> (484.9)	Ber. 44.63	7.48	Gef. 44.72 7.31
IIIa (5)	3.9 (50)	1.6 (50)	Va <sup>a)</sup>	277° farblose Prismen (Methanol)	2 (67)	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (209.2)	Ber. 45.93	5.30 33.48	Gef. 45.12 5.58 33.50
IIIb (27)	18 (100)	9.2 (50)	Vb <sup>a)</sup>	> 360° farblose Nadeln (Wasser)	9 (59)	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (181.2)	Ber. 39.78	3.89 38.66	Gef. 39.91 4.50 38.67

<sup>a)</sup> Va bzw. Vb wurden direkt durch Methanolyse des Reaktionsproduktes erhalten.

Allgemeine Vorschrift zur Gewinnung von Alkylharnsäuren durch Einwirkung von Dialkylsulfaten: 5 g Tetrakis-triäthylsilyl-harnsäure VI<sup>b)</sup> und 5 g vom jeweiligen Dialkylsulfat wurden im Ölbad erhitzt und die heiße Reaktionslösung in Methanol bzw. 2n NaOH bzw. Wasser gegossen. 1.7.9-Trimethyl- (VIIa) und 1.7.9-Triäthyl-harnsäure (VIIb) fielen nach kurzem

Stehenlassen aus, während man *1.3.7.9-Tetramethyl-harnsäure* (VIIc) sowie *1.2.7.9-Tetramethyl-harnsäure* (VIIIb) mit Chloroform und *1.2.7.9-Tetraäthyl-harnsäure* (VIIIc) mit Petroläther extrahieren mußte (Einzelheiten s. Tab. 4).

*Allgemeine Vorschrift zur Methylierung von silylierten Heterocyclen:* Jeweils 5 g des silylierten, in *Methyljodid* gelösten Heterocyclen wurden durch längeres Stehenlassen bei Raumtemperatur bzw. durch Erhitzen methyliert. *1.7.9-Trimethyl-2-triäthylsilyl-harnsäure* (VIIIa) wurde durch Destillation und *2.3-Dioxo-1.4-dimethyl-2.3-dihydro-chinoxalin* (XII) durch Umkristallisieren aus Äthanol erhalten. Im Falle von *7-Methyl-xanthin* (XVa) und *3.7-Dimethyl-xanthin* (XVb) wurde das Reaktionsgemisch mit Aceton verdünnt, mit wenig Methanol hydrolysiert, vom Niederschlag abgesaugt und dieser mit Wasser aufgeschlämmt. Nach Neutralisation mit Ammoniak wurde der Niederschlag abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert.

Das Jodmethylat des *N-Methyl- $\alpha$ -pyridons* (X) kristallisierte bereits während der Reaktion aus und wurde in wenig Wasser gelöst. Nach Übersättigen der Lösung mit Kaliumcarbonat konnte das abgeschiedene X destilliert werden.

*1-Methyl-harnsäure* (XIII) wurde nach Destillation der primär entstehenden 1-Methyl-triäthylsilyl-harnsäure durch Hydrolyse gewonnen (Einzelheiten s. Tab. 5).

*Allgemeine Vorschrift zur Glykosidierung von silylierten Heterocyclen:* Die jeweiligen silylierten Heterocyclen wurden in 50 ccm Toluol bzw. Nitromethan gelöst, mit  $\text{AgClO}_4$  versetzt und unter Rühren die in 50 ccm Toluol bzw. Nitromethan gelöste, äquival. Menge des *Acylbromzuckers* während 10 Min. zugetropft. Den sofort ausfallenden  $\text{AgBr}$ -Niederschlag zentrifugierte man sogleich unter Feuchtigkeitsausschluß ab, goß die Lösung in die 5fache Menge Petroläther, löste den dabei ausgefallenen Niederschlag in wenig Toluol und hydrolysierte mit Methanol, worauf *Harnsäure-3-triacetylribopyranosid* (XIXa), *-3-tribenzoylribofuranosid* (XIXb) und *-3-tetraacetylglucosid* (XIXc) ausfielen.

Zur Umsetzung mit Tris-triäthylsilyl-xanthin XIVa wurden äquival. Mengen  $\text{AgClO}_4$  und *Acetobromglucose*, gelöst in Nitromethan, unter Kühlung gemischt, dann die Lösung durch eine Drucknutsche innerhalb von 10 Min. unter Rühren in die Lösung der stöchiometrischen Menge XIVa in Toluol eingetropft. Beim Versetzen mit Petroläther fiel *Bis-triäthylsilyl-xanthin-3-tetraacetylglucosid* ölig aus und wurde hydrolysiert.

Zur Gewinnung von XVII wurde die zentrifugierte Lösung mit Toluol auf das Doppelte des Vol. verdünnt, mit Petroläther versetzt und der dabei entstandene Niederschlag in Wasser aufgeschlämmt, mit verd. Ammoniak neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb XVII (Einzelheiten s. Tab. 6).

*Entacylierung der Acylglykoside mit  $\text{NH}_3$ :* Die Acetylglykoside XIXa, XIXb, XIXc sowie das *Xanthin-3-tetraacetylglucosid* wurden in der 20fachen Menge Methanol suspendiert bzw. gelöst und dann  $\text{NH}_3$  bis zur Sättigung eingeleitet, wobei klare Lösung eintrat. Nach 12 Stdn. bei  $0^\circ$ , im Falle von XIXb bei  $20^\circ$  und 48 Stdn., hatte sich ein Teil des entacylierten Glykosids abgeschieden. Das Lösungsmittel wurde völlig abgezogen, sodann der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. So erhielten wir:

Aus XIXa *Harnsäure-3-ribopyranosid* (XIXd), farblose Prismen vom Zers.-P.  $270^\circ$ .  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-6.7^\circ$  ( $n/10$  NaOH,  $c = 3.1$ ).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_7$  (300.2) Ber. C 40.00 H 4.03 N 18.66  
Gef. C 39.70 H 4.18 N 18.33

Aus XIXb *Harnsäure-3-ribofuranosid* (XIXe), farblose Blättchen vom Zers.-P.  $220^\circ$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_7$  (300.2) Ber. C 40.00 H 4.03 N 18.66  
Gef. C 39.94 H 4.30 N 18.33

Tab. 4. Einwirkung von Dialkylsulfaten auf Tetrakis-triäthylsilyl-harnsäure VI

Dialkylsulfat	Reakt.-Dauer u. -Temperatur	Eingegossen in	Reakt.-Prod.	Schmp.-Kristallform	$R_F^a$	Ausb. g (%)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
$(CH_3)_2SO_4$ in 5 ccm Toluol	60 Min. 150°	$CH_3OH$	VIIa	339° (Lit. <sup>9</sup> ): 348° farblose Nadeln (Acetonitril)	0.62	1.5 (90)	$C_8H_{10}N_4O_3$ (210.2)	Ber. 45.74 Gef. 46.05	4.80 5.13	26.66 26.57
$(CH_3)_2SO_4$	60 Min. 150°	$NaOH$	VIIc	228° (Lit. <sup>10</sup> ): 228° farblose Prismen (Methanol)	0.64	1.6 (90)	$C_9H_{12}N_4O_3$ (224.2)	Ber. 48.21 Gef. 48.41	5.39 5.79	24.99 24.63
$(CH_3)_2SO_4$	5 Stdn. 180°	Wasser	VIIIc	228° farblose Prismen (Methanol)	0.64	1.0 (~60)	$C_9H_{12}N_4O_3$ (224.2)	im IR-Spektrum übereinstimmend mit vorstehendem Präparat		
			VIIIb	186° (Lit. <sup>11</sup> ): 186–187° farblose fächerförmige Nadeln (Methanol)	0.77	0.5 (~30)	$C_9H_{12}N_4O_3$ (224.2)	im IR-Spektrum und Chromatogramm identisch mit authent. Produkt <sup>11</sup> )		
$(C_2H_5)_2SO_4$	60 Min. 130°	Wasser	VIIb	221° farblose Nadeln (Wasser)	0.82	1.7 (84)	$C_{11}H_{16}N_4O_3$ (252.3)	Ber. 52.37 Gef. 52.59	6.39 6.42	22.21 21.94
$(C_2H_5)_2SO_4$	10 Stdn. 130°	Wasser	VIIIc	114° farblose Nadeln (Wasser)	0.86	1.8 (80)	$C_{13}H_{20}N_4O_3$ (280.3)	Ber. 55.70 Gef. 55.56	7.19 7.53	19.99 19.98

a) Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:5).



Tab. 6. Glykosidierung von silylierten Heterocyclen

Silylierter Heterocyclus (g) Lösungsmittel	AgClO <sub>4</sub> g	Acylbromzucker (g)	Reakt.-Temperatur	Reakt.-Produkt	Schmp. Kristallform	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	R <sub>FD</sub> <sup>a)</sup>	Ausb. g (%)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
IX (5) Nitromethan	6.2	Ab) (12.3)	20°	XVII	190° e) farblose Nadeln (Äthanol)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> : +98.4° e) Chlf. c = 5.1	—	9.0 (70)	C <sub>10</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> (425.4)	Ber. 53.64 Gef. 53.46	5.45 5.20	3.29 3.32
VI (10) Toluol	3.3	Ab) (6.6)	20°	XIXc	310° farblose Prismen (Methanol)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> : -7.5° Dimethylsulfoxyd c = 5.56	0.83	5.5 (70)	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> (498.4)	Ber. 45.95 Gef. 45.65	4.45 4.96	11.25 11.26
VI (10) Toluol	3.3	Bc) (6.1)	60°	XIXa	>330° (Zers.) farblose Prismen (Methanol)	—	0.74	3.5 (56)	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> (426.3)	Ber. 45.07 Gef. 45.15	4.26 4.56	13.14 13.03
XIVa (6.9) Toluol	2.9	Ab) (5.7) in Nitromethan	70°	Xanthin-3-tetraacetylglucosid	amorphes Pulver (Methanol/Äther)	—	0.82	3.0 (45)	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>11</sub> (482.2)			
VI (12) Toluol	4.0	Cd) (10.0)	50°	XIXb	200° amorphes Pulver (Acetonitril)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> : +38.1° Aceton c = 6.4	0.87	10.0 (90)	C <sub>31</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> (612.6)	Ber. 60.80 Gef. 60.60	3.95 4.01	9.16 9.23

a) Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:5).

b) A = Acetobromglucose.

c) B = 1-Brom-2,3,4-triacetyl-ribofuranose.

d) C = 1-Brom-2,3,5-tribenzoyl-ribofuranose.

e) Lit.<sup>19)</sup>; Schmp. 191°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +88.4°.

Aus XIXc *Harnsäure-3-glycosid* (XIXf), farblose Prismen vom Zers.-P. 312°.  $[\alpha]_D^{25}$ : +12.3° ( $n/10$  NaOH,  $c = 3.5$ ).

$C_{11}H_{14}N_4O_8$  (330.3) Ber. C 40.00 H 4.27 N 16.97  
Gef. C 39.50 H 4.38 N 16.84

Aus Xanthin-3-tetraacetylglucosid das *Xanthin-3-glycosid*, farblose Kristalle vom Zers.-P. 200°.

$C_{11}H_{14}N_4O_7$  (314.3) Ber. C 42.04 H 4.49 N 17.83  
Gef. C 41.99 H 4.50 N 18.08

*1.7-Dimethyl-harnsäure aus XIXb*: Auf 0.1 g XIXb ließ man eine äther. Diazomethan-Lösung (aus 2 g Nitrosomethylharnstoff) 2 Tage bei Raumtemperatur einwirken und zog den Äther ab. Der Rückstand wurde mit 10 ccm  $NH_3$ -gesätt. Methanol 12 Stdn. stehengelassen, das Methanol abgedampft und das Methylierungsprodukt mit 5 ccm 2*n* HCl 5 Stdn. bei 100° behandelt. Nach Eindampfen bei Raumtemperatur und  $10^{-2}$  Torr löste man den Rückstand in 2 ccm Wasser. Es schieden sich 25 mg (80%) *1.7-Dimethyl-harnsäure* ab.