

Wolfgang Pfeiderer und Fritz Reisser\*)

Pteridine, XXX<sup>1)</sup>

## Über die Synthese von 2-Amino- und 2-Dimethylamino-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyloxy]-pteridin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 17. Juli 1965)

2-Amino- und 2-Dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin liefern bei der Glucosidierung mit  $\alpha$ -Acetobromglucose und Silbercarbonat in Xylol die entsprechenden 7- $\beta$ -D-Glucopyranosyloxy-pteridin-Derivate.

Glykosidierungsreaktionen von 7-Oxo-dihydropteridinen<sup>1-4)</sup> führen unter Fischer-Helferich-Bedingungen<sup>5)</sup> selektiv zu 7-Glykosyloxy-Derivaten. Da der Reaktionsverlauf möglicherweise von den Substituenten am Pyrimidinanteil des Moleküls beeinflusst wird, haben wir nach den 2-Amino-4-alkoxy-<sup>2,3)</sup> und dem 4-Dimethylamino-<sup>1)</sup> nunmehr das 2-Amino- (4) und das 2-Dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin (3) als Ausgangskomponenten für die Direktglykosidierung gewählt.

3 wurde auf dem bewährten zweistufigen Syntheseweg<sup>6)</sup> dargestellt, in dem zunächst das 4.5-Diamino-2-dimethylamino-pyrimidin (1) durch Schütteln mit Glyoxylsäure-ester-halbacetal bei Raumtemperatur in die schwerlösliche gelbe Schiffische Base 2 übergeführt wurde. Die Cyclisierung erfolgte durch Kochen in 1*n* NaHCO<sub>3</sub>.

Ehe wir 3 glucosidierten, stellten wir das gelbe kristalline Silbersalz her, und zwar sehr glatt durch Einrühren einer äquivalenten Silbernitratlösung in eine verd. ammoniakalische Lösung von 3.

3 wurde daraufhin in Xylol in der Siedehitze gelöst und nach Zugabe von Silbercarbonat und azeotropem Entfernen von Wasser mit  $\alpha$ -Acetobromglucose glucosidiert. Nach 1<sup>1</sup>/<sub>4</sub>stdg. Kochen unter Rückfluß war zu 20% ein Glucosid (7) in gelben Nadeln isolierbar. Analog reagierte die 2-Amino-Verbindung 4, deren Glucosid (8) allerdings farblos ist. Glucosidierungsversuche mit 2-Acetamino-7-oxo-dihydropteridin (5) unterblieben, da 5 nicht — wie erwartet — besser in Xylol löslich ist als 4. Zur Struktur-

\*) Teil der Dissertat. F. Reisser, Techn. Hochschule Stuttgart 1962.

1) XXIX. Mitteil.: W. Pfeiderer und D. Söll, J. heterocyclic Chem. **1**, 23 (1964).

2) W. Pfeiderer und R. Lohrmann, Chem. Ber. **95**, 738 (1962).

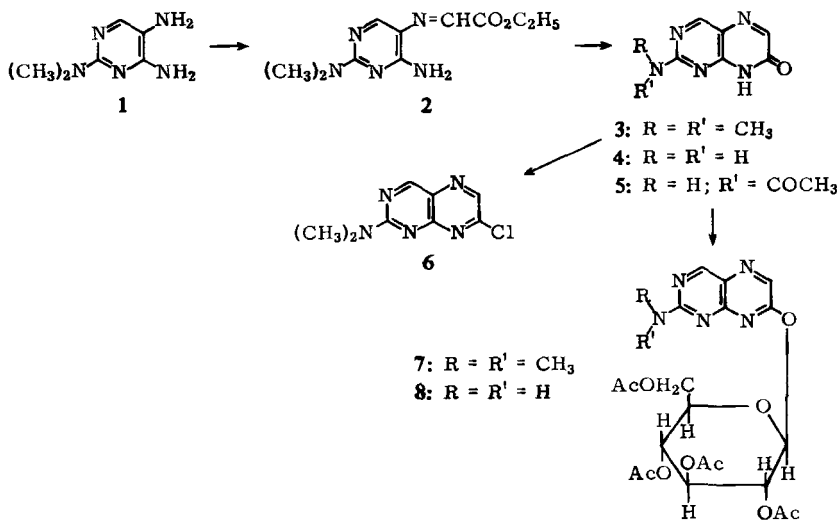
3) W. Pfeiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **95**, 1621 (1962).

4) W. Pfeiderer, R. Lohrmann, F. Reisser und D. Söll in „Pteridine Chemistry“, W. Pfeiderer und E. C. Taylor, Pergamon Press, Oxford 1964, S. 87.

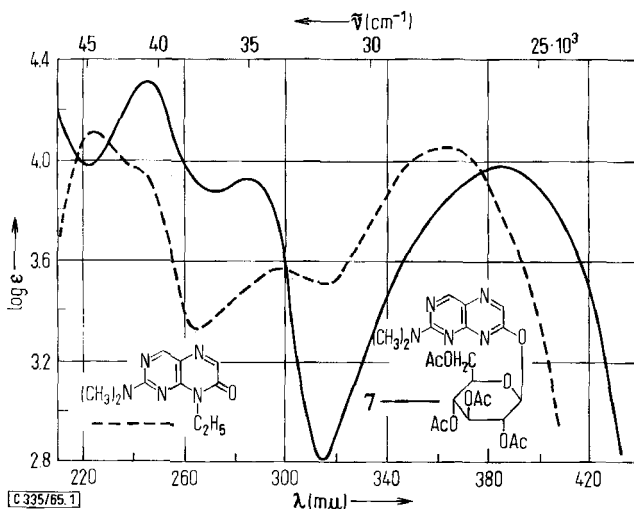
5) E. Fischer und B. Helferich, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 210 (1914).

6) W. Pfeiderer, Chem. Ber. **90**, 2588 (1957).

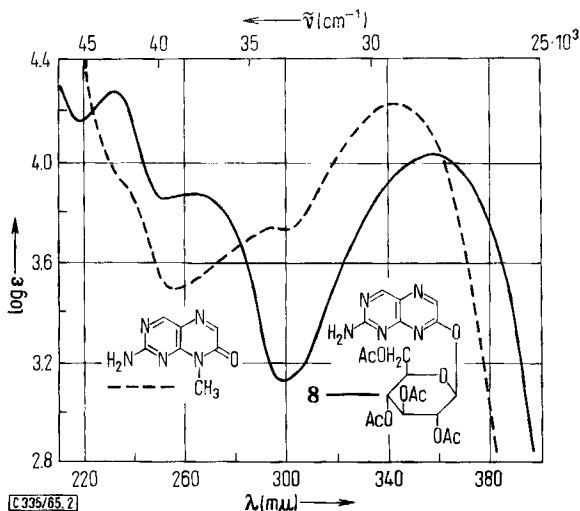
ermittlung der beiden Pteridin-glucoside **7** und **8** wurden ihre UV-Absorptionsspektren mit denen der Neutramoleküle von 2-Dimethylamino-8-äthyl- bzw. 2-Amino-8-methyl-7-oxo-dihydropteridin verglichen (Abbild. 1 und 2).



Die wenig übereinstimmenden Kurvenverläufe von Pteridin-glucosid und den entsprechenden *N*<sup>8</sup>-substituierten Modellsstoffen lassen erkennen, daß es sich bei den Glucosidierungsprodukten analog den früheren Untersuchungen um die 7-[2.3.4.6-



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren von 2-Dimethylamino-7-[2.3.4.6-tetraacetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyloxy]-pteridin (**7**) ——— und 2-Dimethylamino-8-äthyl-7-oxo-dihydropteridin ——— in Methanol



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren von  
2-Amino-7-[2.3.4.6-tetraacetyl-β-D-glucopyranosyloxy]-pteridin (8) ——— in Methanol  
und 2-Amino-8-methyl-7-oxo-dihydropteridin (pH 7.0) - - -

Tetraacetyl-β-D-glucopyranosyloxy]-pteridin-Derivate handelt. Die leichte alkalische Hydrolysierbarkeit von 7 und 8 zu 3 und 4 bestätigt den spektrophotometrischen Befund. Die Synthese des 2-Dimethylamino-7-methoxy-pteridins, das als Modellsubstanz für 7 dienen sollte, konnte noch nicht realisiert werden. Es gelang wohl, 3 unter der Einwirkung von  $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$  in das gelbe 7-Chlor-2-dimethylamino-pteridin (6) zu überführen, aber die Substitution des Halogenatoms gegen den Methoxyrest blieb bisher erfolglos. Erwähnenswert sind die sehr ähnlichen UV-Absorptionsspektren von 7 und 6, was auf Grund der gleichartigen chromophoren Systeme erwartet werden muß.

Die β-glucosidische Verknüpfung von Kohlenhydratrest und Aglykon leitet sich aus der Synthese ab, die von der Tipson-Bakerschen „*trans*-Regel“<sup>7)</sup> beherrscht wird. Ein eindeutiger experimenteller Beweis für das Vorliegen von β-Glucosiden wurde zusätzlich durch protonmagnetische Resonanzuntersuchungen erbracht. 7 zeigte in  $\text{CDCl}_3$  eine Spin-Spin-Kopplungskonstante für das anomere H-Atom von  $J = 7 \text{ Hz}$ <sup>8)</sup>, was für eine *trans*-diaxiale Anordnung der H-Atome an C-1 und C-2 der Glucose<sup>9)</sup> und somit auch eine *trans*-fixierte Orientierung von 2-Acetoxyrest und Aglykon spricht.

Zur weiteren Charakterisierung der beiden Pteridin-glucoside sowie der Modell- und Ausgangssubstanzen haben wir noch ihre basischen und sauren  $\text{p}K_a$ -Werte und die optischen Drehwerte auf spektrophotometrischem Wege bestimmt (Tab.).

7) R. S. Tipson, J. biol. Chemistry **130**, 55 (1939); B. R. Baker, Ciba Foundation Symposium, Chemistry and Biology of Purines, S. 120, J. and A. Churchill Ltd., London 1957.

8) NMR-Gerät Varian A 60.

9) R. U. Lemieux, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein und W. G. Schneider, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6098 (1958).

## Physikalische Konstanten von Pteridinen

	pK-Werte in Wasser (20°)		UV-Absorptionsspektren				pH-Wert	Molekülart	spezif. Drehung** [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	molare Drehung** [M] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
			λ <sub>max</sub> (mμ)	log ε <sub>max</sub>						
2-Amino-7-oxo-dihydro-pteridin (4)	1.50 ± 0.1	222	258	322	4.46	4.11	4.01	+	—	—
	7.50*) 0.1	233	290	341	3.88	—	3.69	4.22	4.0	—
		225	269	341	4.54	3.74	4.22	—	10.0	—
2-Acetamino-7-oxo-dihydro-pteridin (5)	1.12 ± 0.04	232	281	307	4.46	—	3.97	4.02	—	—
	6.79*) 0.09	(232)	280	321	(3.95)	—	3.72	4.21	5.0	—
		231	(262)	334	4.60	(3.76)	4.20	—	10.0	—
2-Amino-8-methyl-7-oxo-dihydropteridin	2.05 ± 0.06	226	261	323	4.48	4.13	4.02	—	—	—
		(233)	291	341	(3.86)	—	3.61	4.22	7.0	—
2-Dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin (3)	2.02 ± 0.1	233	267	343	4.39	4.25	3.81	—	—	—
	7.97*) 0.04	223	245	300	4.17	4.17	3.74	4.22	5.0	—
		236	282	364	4.51	—	3.97	4.16	11.0	—
2-Dimethylamino-8-äthyl-7-oxo-dihydropteridin	2.14 ± 0.1	236	272	345	4.40	4.29	3.78	—	—	—
		224	244	298	4.29	4.17	3.75	4.20	5.0	—
		223	(242)	300	4.14	(3.95)	3.55	4.07	Methanol	—
2-Amino-7-[2.3.4.6-tetraacetyl-β-D-glucopyranosyloxy]-pteridin (8)	2.56 ± 0.1	232	255	266	4.21	3.81	3.79	3.99	5.0	—
		232	265	357	4.27	3.86	4.03	—	—	—
		235	267	(305)	357	4.25	4.03	(3.74)	3.86	—
2-Dimethylamino-7-[2.3.4.6-tetraacetyl-β-D-glucopyranosyloxy]-pteridin (7)	1.81 ± 0.05	247	282	390	4.32	—	3.89	3.94	4.0	—
		245	284	385	4.31	—	3.92	3.96	—	—
		245	289	408	4.31	—	4.02	3.87	—	—
7-Chlor-2-dimethylamino-pteridin (6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

\*) Durch potentiometrische Titration bestimmt.

\*\*) Die Drehwerte wurden am UV-Spektrophotometer Beckman DU mit dem Zusatzgerät Polarimetric Unit, Modell D der Firma Standard Polarimeter Co. gemessen.

( ) Schulter.

Herrn Prof. Dr. H. Bredereck und der *Research Corporation*, New York, gilt unser Dank für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit und der chem.-techn. Assistentin, Frau I. Niibel, für ihre wertvolle Mitarbeit bei der Bestimmung der physikalischen Daten.

## Beschreibung der Versuche

*2-Dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin* (3): 2 g *4.5-Diamino-2-dimethylamino-pyrimidin* (1)<sup>10)</sup> in 70 ccm Wasser werden mit 4 ccm *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemperatur geschüttelt. Der gelbliche Niederschlag (2) wird abgesaugt und anschließend in 50 ccm 1*n* NaHCO<sub>3</sub> 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die klare Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren mit Eisessig auf pH 6 angesäuert. Der sich abscheidende cremefarbene Niederschlag wird am anderen Morgen gesammelt (1.08 g). Das Rohprodukt wird in 20 ccm 2*n* NaOH gelöst und nach erneuter Behandlung mit Aktivkohle das Filtrat in 250 ccm siedende verd. Essigsäure eingetroppt. Nach Abkühlen wird der sandfarbene Niederschlag mehrere Stdn. später abgesaugt, mit Wasser und Äthanol gewaschen und bei 100° im Trockenschrank getrocknet. Ausb. 0.88 g vom Schmp. 313–318° (Zers.).

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O (191.2) Ber. C 50.25 H 4.75 N 36.63 Gef. C 50.12 H 4.94 N 36.85

*Silbersalz von 3*: In die Suspension von 0.1 g 3 in 20 ccm Wasser läßt man so lange 5*n* NH<sub>3</sub> Eintropfen, bis vollständige Lösung eingetreten ist. Man setzt dann 0.089 g *Silbernitrat* in 10 ccm Wasser zu und engt, da die Niederschlagsbildung ausbleibt, am Rotationsverdampfer auf 15–20 ccm ein. Der abgeschiedene, gelbe, feinkristalline Niederschlag wird tags darauf abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Man trocknet bei Raumtemperatur/10<sup>-3</sup> Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Ausb. 0.095 g vom Schmp. 293° (Zers.). Ab 230° langsame Dunkelfärbung.

Ag[C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>O·H<sub>2</sub>O (316.1) Ber. C 30.40 H 3.19 Ag 34.13 N 22.23 H<sub>2</sub>O 5.70  
Gef. C 30.39 H 3.09 Ag 34.02 N 22.14 H<sub>2</sub>O 5.18

*2-Dimethylamino-7-[2.3.4.6-tetraacetyl-β-D-glucopyranosyloxy]-pteridin* (7): 1.1 g 3 werden in 750 ccm Xylol unter starkem Rühren und Erhitzen auf dem Luftbad gelöst. Kurz vor dem Siedepunkt gibt man 5 g *Silbercarbonat* zu und destilliert dann langsam so lange Xylol ab, bis das Destillat klar wird. Hierauf trägt man 5.0 g *α-Acetobromglucose* ein und kocht 1<sup>1</sup>/<sub>4</sub> Stdn. unter Rückfluß. Man filtriert heiß vom Ungelösten ab und engt die Lösung nach Abkühlen i. Vak. vollkommen ein. Der zurückbleibende gelbe Sirup wird in 20 ccm absol. Äthanol aufgenommen, mit einer Spatelspitze Aktivkohle und der doppelten Menge Hyflo-Super-Cel \*) versetzt, kurz aufgeköcht und dann filtriert. Das Filtrat wird erneut mit Hyflo-Super-Cel behandelt und nach Filtrieren mit weiteren 20 ccm absol. Äthanol verdünnt. Nach 2 Tagen haben sich im Eisschrank bei +5° intensiv gelbe Nadelchen abgeschieden. Sie werden abgesaugt und das Filtrat auf die Hälfte eingeeengt. Nach mehrtägigem Belassen im Eisschrank erhält man eine 2. Frakt., identisch mit der ersten. Nach Waschen mit wenig kaltem Äthanol wird bei Raumtemperatur/10<sup>-3</sup> Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Das Glucosid erwies sich als analysen- und chromatographierein. Ausb. 0.6 g vom Schmp. 74–76°.

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> (521.5) Ber. C 50.67 H 5.22 N 13.43 Gef. C 50.93 H 5.31 N 13.13

*2-Amino-7-[2.3.4.6-tetraacetyl-β-D-glucopyranosyloxy]-pteridin* (8): 1.0 g *2-Amino-7-oxo-dihydropteridin* (4)<sup>11)</sup> wird in 750 ccm Xylol unter Rühren bis knapp unter den Siedepunkt auf dem Luftbad erhitzt. Nach Zugabe von 4 g *Silbercarbonat* destilliert man sehr langsam

\*) Firma Lehmann und Voss, Hamburg 36.

<sup>10)</sup> A. Albert, D. J. Brown und G. Cheeseman, J. chem. Soc. [London] 1951, 474.

<sup>11)</sup> W. Pfeiderer und M. Rukwied, Chem. Ber. 94, 1 (1961).

so lange Xylol ab, bis das Destillat klar wird. Nun fügt man 4.0 g *a*-Acetobromglucose zu und kocht 1 Stde. unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird heiß filtriert und das Filtrat nach Abkühlen i. Vak. vollständig eingengt. Den Rückstand nimmt man in 50 ccm warmem absol. Methanol auf, gibt eine Spatelspitze Hyflo-Super-Cel hinzu, kocht kurz auf und filtriert. Nach längerem Belassen im Eisschrank bei +5° scheiden sich farblose Kristalle (0.36 g) vom Schmp. 173–175° ab. Aus dem Filtrat, auf die Hälfte eingengt, erhält man weitere 0.16 g. Man kristallisiert aus 20 ccm absol. Methanol um und trocknet bei Raumtemperatur i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Ausb. 0.44 g vom Schmp. 179–181°.

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> (493.4) Ber. C 48.68 H 4.70 N 14.20 Gef. C 48.96 H 4.92 N 13.96

2-Acetamino-7-oxo-dihydropteridin (5): 0.5 g 4<sup>11</sup>) werden in 40 ccm dest. Acetanhydrid aufgeschlämmt und nach Zugabe von 20 ccm Pyridin 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei keine Lösung eintritt. Der Niederschlag wandelt sich langsam unter gleichzeitiger Braunfärbung der Reaktionslösung um; er wird heiß abgesaugt und aus viel Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.51 g vom Schmp. ab 310° (Zers.).

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (205.2) Ber. C 46.84 H 3.44 N 34.12 I CH<sub>3</sub>CO 20.98  
Gef. C 46.62 H 3.43 N 33.92 CH<sub>3</sub>CO 21.56

7-Chlor-2-dimethylamino-pteridin (6): 2.0 g 3 werden in einem Gemisch von 100 ccm POCl<sub>3</sub> und 4 g PCl<sub>5</sub> 2.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man läßt die klare gelbe Lösung abkühlen und engt dann i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Eis versetzt und der gelbe Niederschlag nach Absaugen und Waschen mit Wasser im Exsikkator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet (1.8 g) und zweimal aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.9 g gelbe Kristalle vom Schmp. 170–172°.

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>5</sub> (209.6) Ber. C 45.83 H 3.84 Cl 16.91 N 33.40  
Gef. C 46.38 H 3.95 Cl 17.20 N 33.58

[335/65]