

Wolfgang Pfeiderer und Eberhard Bühler*)

Pteridine, XXXII¹⁾

Ein neuer Weg zur Synthese von Pteridin-*N*-8-, Purin-*N*-9- und Triazolo[4.5-*d*]pyrimidin-*N*-3-glykosiden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 6. April 1966)

Umsetzungen verschieden substituierter 4-Chlor-5-nitro-pyrimidine mit 1-Amino-zuckern zu 5-Nitro-4-glykosylamino-pyrimidinen werden beschrieben. Durch Reduktion zu den entsprechenden 5-Amino-Derivaten und Cyclisierung mit C₁- bzw. C₂-Bausteinen sowie HNO₂ eröffnet sich eine neuartige Möglichkeit für die Synthese von Purin-*N*-9-, Pteridin-*N*-8- und Triazolo[4.5-*d*]pyrimidin-*N*-3-glykosiden. Diese Verbindungen werden durch pK_a-Werte, UV-Absorptionsspektren und Drehwerte charakterisiert.

Eingehende Untersuchungen²⁻⁶⁾ über die Direktglykosidierung von 7-Oxo-dihydropteridinen haben gezeigt, daß in allen bis jetzt untersuchten Fällen stets eine selektive 7-*O*- und keine *N*-8-Glykosidierung erfolgt. Das auf sterische Faktoren zurückgeführte, auswählende Reaktionsverhalten ließ es notwendig erscheinen, zur Darstellung letzteren Verbindungstyps den Kohlenhydratrest schon auf der Pyrimidinstufe⁴⁾ in das Molekül einzuführen. Als neuartige Synthesemöglichkeit^{7,8)} boten sich hierzu die Umsetzungen der sehr reaktionsfähigen 4-Chlor-5-nitro-pyrimidine^{9,10)} mit Glykosylaminen an, eine nucleophile Substitutionsreaktion, die früher¹¹⁾ schon einmal erfolglos versucht wurde, in neuester Zeit^{12,13)} jedoch unabhängig von uns realisiert werden konnte.

*) Teil d. Dissertat. E. Bühler, Techn. Hochschule Stuttgart 1964.

1) XXXI. Mitteil.: W. Pfeiderer und H. Zondler, Chem. Ber. **99**, 3008 (1966), vorstehend.

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 und D. Söll, J. heterocyclic Chem. **1**, 23 (1964).

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

6) W. Pfeiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **99**, 536 (1966).

7) E. Bühler und W. Pfeiderer, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 3007.

8) s. a. W. Pfeiderer, l. c.⁵⁾, S. 109.

9) W. Pfeiderer und H. Walter, Liebigs Ann. Chem. **677**, 113 (1964).

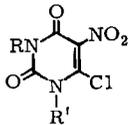
10) E. Bühler und W. Pfeiderer, Chem. Ber. **99**, 2997 (1966).

11) J. Baddiley, B. Lythgoe und A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] **1943**, 571.

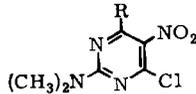
12) M. Ikehara und H. Tada, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **11**, 1102 (1963).

13) R. Lohrmann und H. S. Forrest, J. chem. Soc. [London] **1964**, 460.

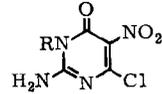
Für die ersten Umsetzungen haben wir von den leichter zugänglichen Glykosylaminen (die im Gegensatz zu den Aminen infolge der glykosidischen Stellung der Amino-Gruppe im *N,O*-Halbacetal keine echte und stabile Aminfunktion besitzen und außerdem durch den -I-Effekt des Ring-O-atoms in ihrer Nucleophilie geschwächt sind) das β -D-Glucopyranosyl- (8), das 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl- (9) sowie das 2.3.4.6-Tetra-*O*- β -D-galaktopyranosyl-amin (10) ausgewählt. Während 8 aus D-Glucose und Ammoniak in Methanol¹⁴⁾ leicht erhältlich ist, bereitete die Darstellung von 9 und 10 auf der ersten Stufe der Synthese, der Umsetzung von α -Acetobromglucose und -galaktose mit Natriumazid in Acetonitril^{15,16)} bzw. Formamid¹⁷⁾ zu



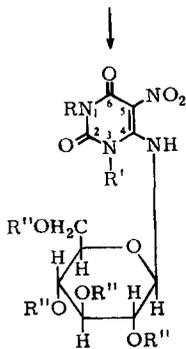
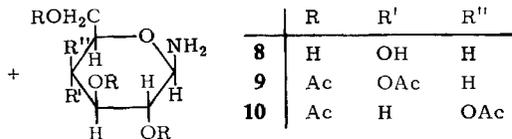
	R	R'
1	H	H
2	CH ₃	H
3	CH ₃	CH ₃



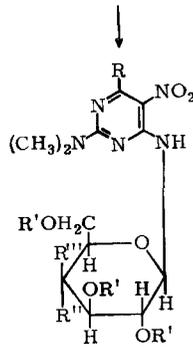
	R
4	H
5	OCH ₃



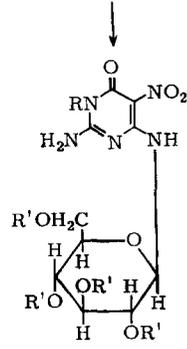
	R
6	H
7	CH ₃



	R	R'	R''
11	H	H	Ac
12	CH ₃	H	Ac
13	CH ₃	CH ₃	Ac
14	CH ₃	CH ₃	H



	R	R'	R''	R'''
15	H	Ac	OAc	H
16	H	Ac	H	OAc
17	H	H	OH	H
18	OCH ₃	H	OH	H



	R	R'
19	H	Ac
20	H	H
21	CH ₃	H

14) H. S. Isbell und H. C. Frush, J. org. Chemistry **23**, 1317 (1958).

15) A. Bertho, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 841 (1930).

16) A. Bertho und J. Maier, Liebigs Ann. Chem. **498**, 60 (1932).

17) A. Bertho, Liebigs Ann. Chem. **562**, 229 (1949).

den entsprechenden 1-Azido-glykosiden insofern gewisse Schwierigkeiten, als unterschiedliche, oft nicht reproduzierbare Ausbeuten gefunden wurden. In Dimethylformamid als Lösungsmittel dagegen verliefen die Reaktionen stets mit Ausbeuten um 70%.

Bei den Umsetzungen der 4-Chlor-5-nitro-pyrimidine mit Glykosylaminen waren die zu wählenden Reaktionsbedingungen erwartungsgemäß stark abhängig von der Art der eingesetzten Ausgangsverbindungen. Für die Substitutionen mit den acetylierten Glykosylaminen **9** und **10** erwiesen sich milde Bedingungen (20°) und dafür längere Reaktionszeiten (1–2 Tage) als vorteilhaft und die richtige Wahl des Lösungsmittels als entscheidend für die Erzielung befriedigender Ausbeuten. Die drei 4-Chlor-5-nitro-uracile **1–3** wurden in Chloroform zu den entsprechenden 5-Nitro-4-[2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosylamino]-uracilen **11–13** umgesetzt, wobei sich die Schwerlöslichkeit des gleichzeitig entstehenden Tetraacetylglucosylamin-hydrochlorids günstig auf die Lage des Reaktionsgleichgewichtes auswirkte. In der Reihe **11** nach **13** steigt die Ausbeute erwartungsgemäß an, da sich mit zunehmender Blockierung der Ringstickstoffatome in den Ausgangsverbindungen ihre Reaktivität auf Grund der abnehmenden Neigung zur anionischen Stabilisierung erhöht.

Bei der Umsetzung von 4-Chlor-5-nitro-2-dimethylamino-pyrimidin (**4**) mit **9** und **10** wurden aprotische Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Diäthylacetamid und Dimethylsulfoxyd, bevorzugt, da hierbei, vor allem bei Verwendung von ersterem, die Reaktionsprodukte **15** und **16** aus dem Reaktionsmedium abgetrennt werden. Die gleichen milden Bedingungen lassen dagegen aus den 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen **5–7** mit **9** in Dimethylformamid die entsprechenden 4-Glykosylamino-Derivate nur in minimaler Ausbeute entstehen. Die Ursache hierfür dürfte nicht in einer eventuellen Leichtlöslichkeit des *N*-glykosidischen Reaktionsproduktes, sondern vielmehr in der verringerten Reaktionsfähigkeit der Ausgangssubstanzen zu suchen sein. Verschärfung der Reaktionsbedingungen, wie etwa Kochen in Äthanol, führte zur Isolierung von Octaacetyl-bis-glucosyl-amin¹⁸⁾, das sich von gleichzeitig gebildetem 5-Nitro-4-[tetraacetylglucosylamino]-pyrimidin nur mühsam abtrennen läßt. Octaacetyl-bis-glucosyl-amin wird übrigens bei sämtlichen Umsetzungen als Begleitsubstanz gebildet, wie man dünnschichtchromatographisch (Kieselgel G nach Stahl, Laufmittel Chloroform/Aceton (1 : 1)) zeigen kann. Die 4-Chlor-5-nitro-pyrimidine sowie die Reaktionsprodukte bleiben in diesem System am Start zurück, während **9** einen R_F -Wert von etwa 0.5 und das Octaacetyl-bis-glucosyl-amin einen solchen von etwa 0.8 nach Entwicklung mit Hilfe des für Acetylgruppen empfindlichen Eisen-hydroxamsäurekomplexes¹⁹⁾ zeigt. Vergleichende Versuche ergaben, daß **9** lediglich beim Erhitzen in reinem Äthanol beständig ist, wogegen die Anwesenheit katalytischer Mengen Säure, selbst in Form von Ammoniumchlorid, oder Basen wie Pyridin neben partiell entacetylierten Produkten Octaacetyl-bis-glucosyl-amin entstehen läßt. Es war deshalb nicht überraschend, daß die Nacharbeitung der parallel

¹⁸⁾ B. Sjollema, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **18**, 292 (1899); G. P. Ellis und J. Honeyman, Advances Carbohydrate Chem. **10**, 120 (1955).

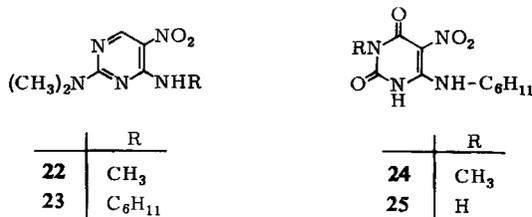
¹⁹⁾ K. Randerath, Dünnschichtchromatographie, S. 198, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1962.

zu unseren Versuchen von anderer Seite¹³⁾ durchgeführten Synthesen von 5-Nitro-2-amino-4-[2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucopyranosylamino]-6-oxo-dihydropyrimidin (**19**) bzw. von **11** (dargestellt aus **6** bzw. **1** mit **9** in Essigester bei 60–70° bzw. in Äthanol/Dioxan bei 100°) in 80-proz. Ausbeute Rohprodukte lieferte, die mehr oder weniger große Mengen an Octaacetyl-bis-glucosyl-amin enthielten. Die Abtrennung dieses Nebenproduktes durch fraktionierte Kristallisation ist sehr verlustreich.

Bei den Umsetzungen der 4-Chlor-5-nitro-pyrimidine **3**, **4**, **5** und **7** mit β -D-Glucopyranosylamin (**8**) wurde im allgemeinen in siedendem Methanol gearbeitet, da hier das durch Selbstkondensation gebildete Bis-glucosyl-amin¹⁸⁾ bei der Aufarbeitung der Reaktionsprodukte **14**, **17**, **18** und **21** nicht störte. Eine gewisse Sorgfalt muß bei der Reindarstellung der Substanzen durch Umkristallisation speziell aus Wasser angewandt werden, da beim Erhitzen in wäßriger Lösung leicht Spaltung der *N*-glykosidischen Bindung unter Bildung des entsprechenden 5-Nitro-4-amino-pyrimidins und Glucose erfolgt. An der mangelnden Kristallisationsneigung scheiterte bisher die Reindarstellung des 5-Nitro-2-amino-4-glucopyranosylamino-6-oxo-dihydropyrimidins (**20**), das sich bei der Reaktion von **6** mit **8** aus Methanol in Form eines gallertigen Niederschlags abscheidet.

Zur Charakterisierung der 5-Nitro-4-glykosylamino-pyrimidine wurden ihre pK_a -Werte spektrophotometrisch bestimmt und die UV-Absorptionsspektren der reinen Ionenformen aufgenommen (Tab. 1).

Im Vergleich zu einfachen Modellsubstanzen, von denen das 4-Methylamino- (**22**) und 4-Cyclohexylamino-5-nitro-2-dimethylamino-pyrimidin (**23**) sowie das 1-Methyl- (**24**) und 5-Nitro-4-cyclohexylamino-uracil (**25**) selbst neu dargestellt wurden, fand sich wie erwartet eine große Ähnlichkeit der UV-Absorptionsspektren.



Dagegen überraschte etwas die starke Erniedrigung des ersten sauren bzw. basischen pK_a -Wertes beim Übergang vom 4-Alkylamino- zum 4-Glykosylamino-Derivat durch den –I-Effekt des Sauerstoffs im Pyranosering. Die Konfiguration am glykosidischen C-Atom sowie die Pyranosestruktur des Kohlenhydratrestes dürfte auf Grund der in allen Fällen von 1- β -D-Glykopyranosylaminen ausgehenden Synthese im Sinne von β -Glykopyranosiden gesichert sein.

Im nächsten Schritt der Synthese heterocyclischer *N*-Glykoside wurden die 5-Nitro-4-glykosylamino-pyrimidine katalytisch zu den entsprechenden 5-Amino-Derivaten reduziert. Als Lösungsmittel wurden Methanol, Äthanol und Dimethylformamid verwendet, und bei der Wahl des Katalysators zeigte frisch bereitetes, völlig alkaliefreies Raney-Nickel gewisse Vorteile. Mit Platindioxyd, das ebenfalls mit Wasserstoff in jedem Falle glatte Reduktion der Nitrogruppe bewirkt, erfolgte bei den 5-Nitro-4-[tetraacetyl-glykosylamino]-pyrimidinen zusätzlich Entacetylierung am Kohlenhydratrest.

4-Methylamino- 2-dimethyl- amino-	3.70	0.07	243 [265]	331	4.28 [4.08]	3.98	-0.89	+										
			223	268	378	4.22	3.55	4.34	7.0	0								
17	1.74	0.13	236	274	328	4.29	4.06	3.93	-0.89	+								
			226	273	369	4.27	3.71	4.34	5.0	0								
15	1.40	0.09	233	275	323	4.35	4.08	3.97	-0.89	+								
			226	274	367	4.24	3.81	4.26	4.0	0								
16	1.40	0.05	237	275	323	4.35	4.10	3.98	-0.89	+								
			226	280	368	4.24	3.69	4.34	5.0	0								
2-Amino-4- methylamino- 6-oxo-1-me- thyl-dihydro-	-0.17	0.12	228 [250]	324	4.37 [3.72]	4.06	-2.7	+										
			[284]	335	[3.63]	4.16	6.0	0										
21	-1.29	0.18	227 [247]	317	4.38 [3.80]	4.02	-4.89	+										
			235 [285]	332	4.16 [3.54]	4.17	1.0	0										
18			250	360	3.70	4.32	6.0	0										

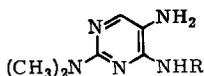
* 0 Neutralmolekül, — Monoanion, + Kation.

** Bestimmung mit lichtelektrischem Präzisionspolarimeter 0.003° der Firma Carl Zeiss.

*** Absteigende Methode auf Schleicher & Schüll Papier 2043 b mgf. Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 365$ m μ erscheinen die Substanzen als Absorptionsflecke. Die R_F -Werte sind auf 7-Hydroxy-2,4-dioxo-1,3,6-trimethyl-tetrahydropteridin (A = 0.70; B = 0.50; C = 0.50; D = 0.60) als Vergleichssubstanz bezogen.

[] Schulter.

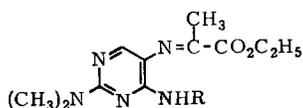
Um diese neuartige, unter sehr milden Bedingungen verlaufende Entacetylierungsmethode etwas näher zu untersuchen, haben wir 2'.3'.5'-Triacetyl-guanosin als Modellsubstanz in der Schüttelzelle bei Raumtemperatur mit PtO_2/H_2 in Methanol geschüttelt und den Verlauf der Reaktion papierchromatographisch verfolgt. Nach 6 Stdn. zeigte sich hierbei ein neuer Absorptionsfleck, der einem partiell acetylierten Guanosin zugeschrieben werden muß, und nach 22 Stdn. wurde freies Guanosin nachgewiesen. Nach insgesamt 110 Stdn. war vom eingesetzten Ausgangsprodukt nichts mehr feststellbar. Wir verfolgen diese Methode im einzelnen weiter, da sie eventuell erlaubt, die auf anderem Wege relativ schwer zugänglichen und für Nucleotid-Synthesen wichtigen, partiell acylierten Nucleoside darzustellen.



26: R = β -D-Glucopyranosyl

27: R = 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-

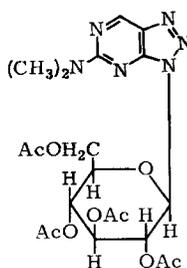
28: R = CH_3



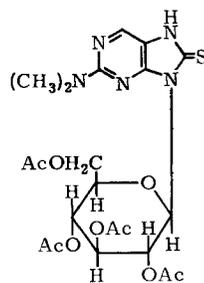
29: R = 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-

30: R = 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopyranosyl-

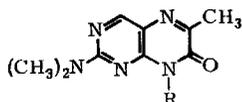
31: R = Cyclohexyl-



32



33



34: R = β -D-Glucopyranosyl-

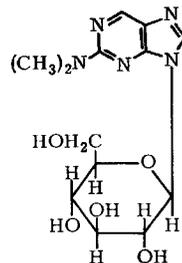
35: R = 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-

36: R = 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopyranosyl-

37: R = β -D-Galaktopyranosyl-

38: R = CH_3

39: R = C_6H_{11}



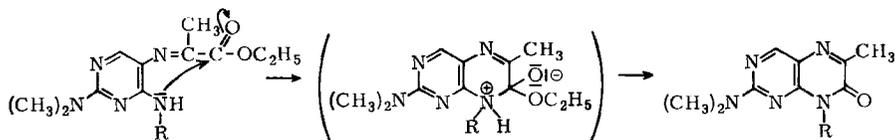
40

Bei der Isolierung und Reindarstellung der 5-Amino-pyrimidin-Derivate **26** und **27** stellten wir fest, daß die bekannte Instabilität von 4,5-Diamino-pyrimidinen²⁰⁾ in der Reihe **28** nach **26** sehr stark abnimmt, wobei vermutlich der Kohlenhydratrest infolge Wasserstoffbrückenbindungen zur 5-Aminogruppe der Autoxydation entgegenwirkt. Eine bei **26** mögliche Amadori-Umlagerung wurde unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht beobachtet.

²⁰⁾ W. Pfeiderer, Chem. Ber. **90**, 2272 (1957).

Bei den Cyclisierungsversuchen zu Pteridin-*N*-8-glykosiden strebten wir an, mögliche Zwischenstufen in Substanz zu isolieren, um durch ihre Kenntnis einen Reaktionsverlauf unter optimalen Bedingungen zu gewährleisten. Entsprechend den beiden 5-Amino-4-glykosylamino-2-dimethylamino-pyrimidinen **26** und **27** standen zwei Wege offen, um zum 2-Dimethylamino-7-oxo-6-methyl-8-[β -D-glucopyranosyl]-dihydropteridin (**34**) zu gelangen. So wurde einmal **26** (erhältlich sowohl durch katalytische Reduktion aus **17** als auch aus **15** mit PtO₂/H₂ unter gleichzeitiger Entacetylierung) mit Brenztraubensäure-äthylester in Methanol oder Dimethylformamid direkt zu **34** cyclisiert und zum andern **27** mit Brenztraubensäureester in Äthanol zu **35** ringgeschlossen, das dann anschließend mit methanolischem Ammoniak zu **34** entacetyliert wurde. Parallel zum zweiten Syntheseweg wurde, ausgehend von **16**, nach dessen Reduktion mit Raney-Nickel/Wasserstoff ohne Isolierung des entsprechenden 5-Amino-pyrimidin-Derivates zu **36** kondensiert und nachfolgend zum entacetylierten Analogon **37** verseift. Erwähnenswert ist, daß die beiden Pteridin-*N*-8-glykoside **34** und **37** als Monohydrate anfallen und demzufolge ein interessantes Schmelzverhalten zeigen, das leicht zu ihrer Identifizierung herangezogen werden kann. Man beobachtet einen ersten Schmelzpunkt bei 160 bzw. 140° mit schwacher Gasentwicklung, bei weiterem Erhitzen wieder Verfestigung und einen zweiten, etwa 100° höher liegenden Schmelzpunkt.

Es ist interessant, daß sich die Schiffschen Basen **29** und **30** der entsprechenden 5-Amino-4-[tetraacetyl-glykosylamino]-pyrimidine aus der Umsetzung mit Brenztraubensäure-äthylester in äthanolischer Lösung bei Raumtemperatur isolieren lassen, wogegen die analogen Reaktionen mit 4,5-Diamino- bzw. 5-Amino-4-alkylamino-pyrimidinen²¹⁻²³ bisher stets unter unmittelbarer Cyclisierung zum 7-Oxo-6-methyl-dihydropteridin-Derivat verliefen. Für das Auftreten von **29** und **30** machen wir neben dem abgeschwächten nucleophilen Charakter der substituierten 4-Aminogruppe in erster Linie sterische Faktoren verantwortlich, die bei der Ringschlußreaktion zum Pteridin-Derivat — der Bildung einer Säureamidfunktion aus einer Ester- und Aminogruppe — bei der Umhybridisierung von sp² nach sp³ im Übergangszustand in Erscheinung treten.



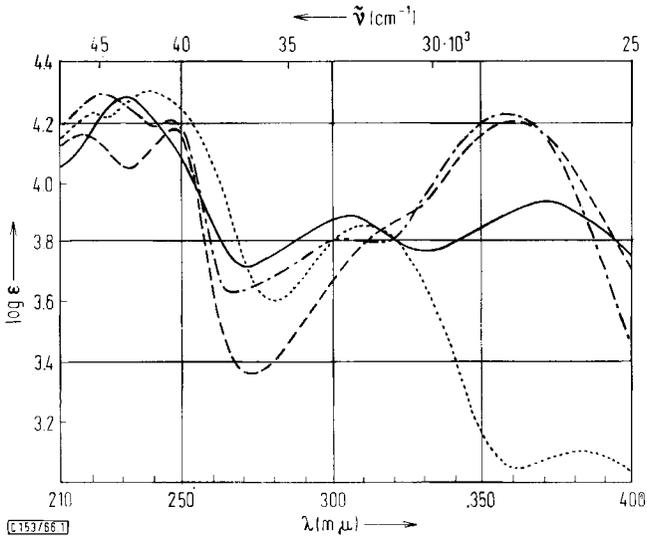
Man kann dies experimentell auch dadurch zeigen, daß das 5-Amino-4-methylamino-2-dimethylamino-pyrimidin (**28**) unter gleichen Bedingungen sofort nach Zugabe von Brenztraubensäureester unter starker Gelbfärbung reagiert und sich nach einigem Stehenlassen, selbst im Kühlschrank, direkt das 2-Dimethylamino-7-oxo-6,8-dimethyl-dihydropteridin (**38**) abscheidet. Das 5-Amino-4-cyclohexylamino-2-dimethylamino-pyrimidin mit seinem sperrigen Alkylsubstituenten nimmt insofern eine

²¹) W. Pfeiderer, Chem. Ber. 90, 2588 (1957).

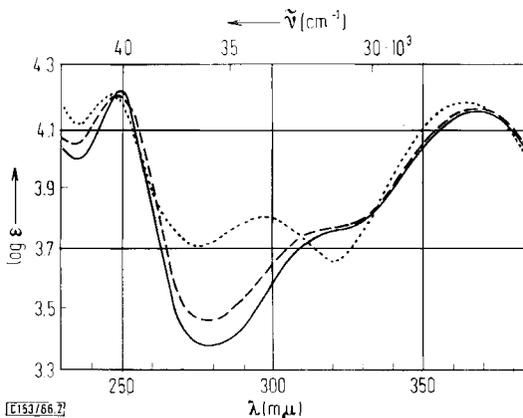
²²) W. Pfeiderer und G. Nübel, Chem. Ber. 93, 1406 (1960).

²³) W. Pfeiderer und H. Fink, Chem. Ber. 96, 2964 (1963).

gewisse Zwischenstellung ein, als es mit Brenztraubensäureester erst nach etwa 30 Min. eine intensive Gelbfärbung der Lösung erkennen läßt. Ein UV-Absorptionsspektrum, kurz nach Vereinigung der Komponenten aufgenommen, deutet trotz erfolgloser Isolierungsversuche genauso wie das Papierchromatogramm auf das Vorliegen der Schiffischen Base (31) und das Fehlen des cyclischen 2-Dimethylamino-7-oxo-6-methyl-8-cyclohexyl-dihydropteridins (39) hin (Abbild. 1).



Abbild. 1. UV-Spektren von 2-Dimethylamino-7-oxo-6-methyl-8-[2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl]-dihydropteridin (35) — — —, von 2-Dimethylamino-7-oxo-6-methyl-8-cyclohexyl-dihydropteridin (39) - - - - und der Schiffischen Base 29 — — — in Methanol sowie der Schiffischen Base 31 - - - - - in Äthanol



Abbild. 2. UV-Spektren der Neutalmoleküle von 34 — — — (pH 5.0); 37 - - - - (pH 6.0) und 38 - - - - - (pH 6.0)

Die UV-Absorptionsspektren der hier beschriebenen 8-substituierten 2-Dimethylamino-7-oxo-6-methyl-dihydropteridine stimmen erwartungsgemäß unabhängig von der Natur des Substituenten in Stellung 8 gut miteinander überein (Abbild. 2).

Betrachtet man die spektrophotometrisch bestimmten pK_a -Werte in Abhängigkeit von Substituenten in Stellung 8, so fällt auch hier in Analogie zur Reihe der 4-substituierten 5-Nitro- bzw. 5-Amino-4-amino-pyrimidine auf, daß der Glykosylrest und in noch stärkerem Maße der Tetra-*O*-acetylglykosylrest den pK_a -Wert gegenüber den üblichen Alkylsubstituenten erniedrigen (Tab. 2).

Tab. 2. Physikalische Konstanten

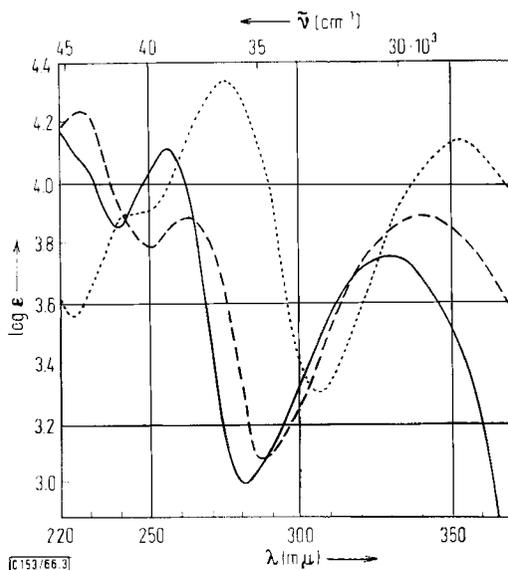
Verbindung	pK_a -Wert in Wasser (20°) Streuung	λ_{max} (m μ)	UV-Absorptionsspektren log ϵ_{max}	pH-Wert	Molekülart ^{*)}
34	1.99 ± 0.09	239 264 297 344 248 [320] 368	4.35 4.15 3.96 3.81 4.23 [3.76] 4.15	-0.89 5.0	+ 0
35	1.68 0.11	238 262 300 346 248 [316] 369 217 246 [320] 360	4.37 4.15 4.01 3.83 4.23 [3.80] 4.17 4.16 4.18 [3.86] 4.21	-0.89 5.0 Methanol	+ 0 0
36	1.83 0.05	239 263 301 347 249 [317] 369 219 248 319 362	4.36 4.15 4.02 3.82 4.21 [3.76] 4.14 4.17 4.18 3.84 4.19	-0.89 6.0 Methanol	+ 0 0
37	2.14 0.09	239 264 297 346 249 [318] 368	4.36 4.16 3.97 3.80 4.21 [3.76] 4.15	-0.89 6.0	+ 0
38	2.62 0.1	236 268 [273] 345 248 297 364	4.37 4.36 [4.34] 3.79 4.22 3.81 4.19	-0.89 6.0	+ 0
39	2.77 0.08	239 272 [280] 343 223 248 300 364 223 247 303 358	4.40 4.36 [4.33] 3.80 4.32 4.26 3.87 4.19 4.29 4.21 3.81 4.24	-0.89 6.0 Methanol	+ 0 0
26	7.36 0.1	241 310 241 316	4.41 3.56 4.28 3.68	4.0 11.0	+ 0
27	6.70 0.06	240 315	4.43 3.57	4.0	+
28	8.28 0.06	240 295	4.35 3.55	4.0	+
29		232 303 368	4.28 3.89 3.95	Methanol	0
30		232 304 369	4.28 3.90 3.98	Methanol	0
31		221 241 311 382	4.23 4.30 3.86 3.11	Äthanol	0
32	0.49 0.05	238 257 344 227 263 340	4.43 3.77 3.45 4.24 3.89 3.90	-1.9 5.0	+ 0
40	3.59 0.09	228 252 336 256 331	4.51 4.00 3.42 4.12 3.77	-0.89 7.0	+ 0

^{*)} + Kation, 0 Neutramolekül, - Monoanion; [] Schulter.

Die relativ leichte Zugänglichkeit von 27 lud dazu ein, auch Ringschlüsse mit C₁-Bausteinen bzw. HNO₂ zu den entsprechenden 9-substituierten Purin-Derivaten bzw. 8-Aza-Analogen zu versuchen.

Die Cyclisierung von **27** mit HNO_2 verlief ohne Schwierigkeiten bei Raumtemperatur zu Triazolo[4.5-*d*]pyrimidin **32**. Weniger glatt gelang der Ringschluß zum entsprechenden Purin-*N*-9-glucosid, da bei der Orthoameisensäureester/Acetanhydrid-Methode²⁴⁾ kein definiertes analysenreines Produkt isoliert werden konnte. Erfolgreicher war hingegen die CS_2 -Cyclisierung^{12, 25)}, die aus **27** in Pyridin das relativ schwerlösliche und daher leicht isolierbare 8-Thioxo-dihydropurin **33** entstehen ließ. Durch Raney-Nickel-Entschwefelung und anschließende Entacetylierung entstand das Purin **40**.

Die UV-Absorptionsspektren von **32** und **40** zeigen den gleichen Kurvenverlauf, wobei beim 8-Aza-Analogen erwartungsgemäß die Absorptionsbanden bathochrom verschoben sind (Abbild. 3).



Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren der Neutrale Moleküle von **40** — (pH 7.0), **32** - - - (pH 5.0) und **33** - - - - (pH 4.0)

Ebenfalls in Übereinstimmung mit den bisherigen Erfahrungen besitzt **32** einen um etwa 3 Einheiten niedrigeren basischen $\text{p}K_a$ -Wert gegenüber der Purinstammsubstanz (Tab. 2).

Herrn Prof. Dr. H. Bredereck, der *Research Corporation*, New York, und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit auch an dieser Stelle recht herzlich. Ferner gilt unser Dank der chem.-techn. Assistentin, Frau I. Nübel für ihre wertvolle Mithilfe bei der Bestimmung der physikalischen Konstanten.

²⁴⁾ J. A. Montgomery, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1928 (1956).

²⁵⁾ R. W. Balsiger, A. C. Pikes, T. P. Johnston und J. A. Montgomery, *J. org. Chemistry* **26**, 3386, (1961).

Tab. 3. Physikalische Konstanten

Substanz	spezif. Drehwerte*)				C g/100ccm	R _F -Werte***)			
	[α] _D ²⁰	[α] _D ²⁵	Temp.	Lösungs- mittel		n-Buta- nol/5 n CH ₃ CO ₂ H (2:1)	n-Pro- panol/ 1-proz. NH ₃ (2:1)	4-proz. Natrium- nitrat- Lösung	3-proz. NH ₄ Cl- Lösung
34	-7.1°	-11.6°	26°	H ₂ O	0.988	0.47	0.63	0.64	0.70
35	-8.7°	-9.2°	29°	CHCl ₃	1.032	0.85	0.77	0.65	0.65
36	-17.2°	-21.3°	29°	CHCl ₃	0.870	0.86	0.79	0.68	0.67
37	+29.5°	+34.7°	27°	H ₂ O	0.576	0.45	0.60	0.66	0.68
29	-373°	-478°	29°	CHCl ₃	0.840	0.70	0.81	0.63	0.62
30	-335°	-433°	29°	CHCl ₃	1.026	0.70	0.80	0.63	0.60
26	-108°	-126°	29°	H ₂ O	0.648				
27	-20.5°	-22.7°	22°	CHCl ₃	0.440				
38						0.81	0.72	0.36	0.40
39						0.91	0.76	0.0	0.0
31						0.78	0.79	Z	Z
32	+7.2°	+8.4°	27°	H ₂ O	0.838	0.40	0.59	0.70	0.74
33	-15.2°	-15.2°	26°	CHCl ₃	0.754	0.89	0.68	0.64	0.0
40	-44.5°	-51.4°	30°	CHCl ₃	1.090	0.84	0.75	0.0	0.0

*) Bestimmung mit lichtelektrischem Präzisionspolarimeter 0.005° der Firma Carl Zeiss.

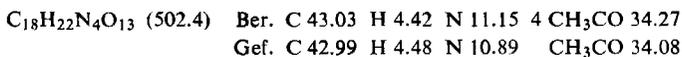
**) Absteigende Methode auf Schleicher & Schüll Papier 2043 b mgl. Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge λ = 365 mμ erscheinen die Substanzen als hellblaue Fluoreszenzflecke. Z = Zersetzung.

Beschreibung der Versuche

2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylazid^{15,17)}: 66 g α-Acetobromglucose werden mit 33 g Natriumazid in 450 ccm gereinigtem Dimethylformamid 2 Stdn. unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen gießt man in 1 l Eiswasser und saugt wenig später vom ausgefallenen Niederschlag ab. Man wäscht mit viel Wasser und trocknet im Vak.-Exsikkator (40 g). Aus 240 ccm Methanol kommen 32 g farblose Kristalle vom Schmp. 127°. Lit.¹⁵⁾: 129°.

2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosylazid¹⁶⁾: Wie vorstehend aus 66 g α-Acetobromgalaktose. Ausb. 45 g vom Schmp. 96°. Lit.¹⁶⁾: 96°.

5-Nitro-4-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylamino]-uracil (11)¹³⁾: 12 g 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylamin (9)²⁶⁾ in 50 ccm Chloroform rührt man nach Zugabe von 5 g 4-Chlor-5-nitro-uracil (1)²⁷⁾ zunächst 24 Stdn. bei Raumtemp. und läßt anschließend noch 3 Tage stehen. Man saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab und wäscht mit 200 ccm Chloroform. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. bei 30–35° eingengt und der sirupöse Rückstand mit 70 ccm absol. Äthanol aufgenommen. Nach Behandlung mit Aktivkohle wird heiß abgesaugt und langsam abgekühlt. Der Niederschlag wird gesammelt und im Vak.-Exsikkator getrocknet (5.8 g). Aus 70 ccm Äthanol 2.3 g farblose Kristalle, ab 147° unscharfes Schmelzen.



²⁶⁾ B. Helferich und A. Mitrowsky, Chem. Ber. **85**, 6 (1952).

²⁷⁾ R. M. Cresswell und H. C. S. Wood, J. chem. Soc. [London] **1960**, 4771.

5-Nitro-4-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylamino]-1-methyl-uracil (12): 24.0 g **9** in 50 ccm Chloroform werden nach Kühlen im Eisbad mit 10.2 g *4-Chlor-5-nitro-1-methyl-uracil (2)*²⁸ versetzt. Man rührt 24 Stdn. bei 0°, saugt vom abgeschiedenen Niederschlag scharf ab und wäscht viermal mit je 25 ccm Chloroform. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. bei 30—35° eingengt, der sirupöse Rückstand mit 100 ccm absol. Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle aufgenommen. Aus dem langsam abgekühlten Filtrat schied sich zunächst ein nur teilweise kristallisiertes Produkt ab, das durch wiederholtes Erwärmen und langsames Abkühlen durchkristallisierte. Nach Absaugen wird im Vak.-Exsikkator getrocknet (13.3 g) und aus 210 ccm absol. Äthanol umkristallisiert: 8.5 g farblose Kristalle vom Schmp. 153 bis 156°.

$C_{19}H_{24}N_4O_{13}$ (516.4) Ber. C 44.19 H 4.69 N 10.85 4 CH₃CO 33.34
Gef. C 44.00 H 4.94 N 10.58 CH₃CO 32.68

5-Nitro-4-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylamino]-1.3-dimethyl-uracil (13): 75 g **9** und 36 g *4-Chlor-5-nitro-1.3-dimethyl-uracil (3)*¹⁰ werden analog in 210 ccm Chloroform umgesetzt. Der nach dem Einengen i. Vak. verbleibende Sirup wird mit 180 ccm absol. Äthanol behandelt, wobei sofortige Kristallisation einsetzt. Nach Kühlen über Nacht wird scharf abgesaugt und im Vak.-Exsikkator getrocknet (57.8 g). Aus 1.3 l absol. Äthanol/260 ccm Methanol (mit Aktivkohle) kommen 40 g farblose Kristalle vom Schmp. 164—166°.

$C_{20}H_{26}N_4O_{13}$ (530.4) Ber. C 45.28 H 4.94 N 10.56 4 CH₃CO 32.41
Gef. C 45.25 H 5.09 N 10.25 CH₃CO 32.89

5-Nitro-4-[β-D-glucopyranosylamino]-1.3-dimethyl-uracil (14): 13.2 g **3** und 22.2 g *β-D-Glucopyranosylamin (8)*¹⁴ werden in 260 ccm absol. Methanol 45 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht und anschließend langsam auf Raumtemp. abgekühlt. Man läßt über Nacht bei 0° stehen und saugt dann den Niederschlag scharf ab. Nach Trocknen im Vak.-Exsikkator (18.7 g) wird aus 700 ccm Methanol umkristallisiert. Ausb. 10.6 g farblose Kristalle vom Schmp. 127—129°.

$C_{12}H_{18}N_4O_9 \cdot H_2O$ (380.3) Ber. C 37.90 H 5.31 N 14.73 Gef. C 37.85 H 5.47 N 14.78

5-Nitro-4-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylamino]-2-dimethylamino-pyrimidin (15): 10 g *4-Chlor-5-nitro-2-dimethylamino-pyrimidin (4)*²⁹ und 17.5 g **9** werden in 100 ccm absol. Dimethylformamid unter gelindem Erwärmen gelöst und 2 Tage bei Raumtemp. bzw. 0° stehengelassen. Man saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab, wäscht mit Äthanol, trocknet (12.5 g), kocht mit 250 ccm absol. Äthanol auf und saugt heiß vom Ungelösten ab. Der Rückstand (7.8 g) wird erneut mit 300 ccm heißem Äthanol behandelt und nach Filtrieren die ungelöste Substanz aus 500 ccm Methanol umkristallisiert. Ausb. 6 g farblose Kristalle vom Schmp. 239—240°.

$C_{20}H_{27}N_5O_{11}$ (513.5) Ber. C 46.78 H 5.30 N 13.64 Gef. C 46.63 H 5.48 N 13.58

5-Nitro-4-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosylamino]-2-dimethylamino-pyrimidin (16): Wie vorstehend aus 4.5 g **4** und *2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosylamin (10)* in 45 ccm absol. Dimethylformamid. Das Rohprodukt (4.4 g) liefert aus 280 ccm absol. Äthanol 2.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 203—205°.

$C_{20}H_{27}N_5O_{11}$ (513.5) Ber. C 46.78 H 5.30 N 13.64 Gef. C 46.91 H 5.43 N 13.84

5-Nitro-4-[β-D-glucopyranosylamino]-2-dimethylamino-pyrimidin (17): 10.0 g **4** und 18.5 g **8** kocht man in 200 ccm absol. Methanol 2½ Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter Rück-

²⁸) W. Pfeleiderer und H. Walter, Liebigs Ann. Chem. **677**, 113 (1964).

²⁹) W. Pfeleiderer und E. C. Taylor, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3771 (1960).

fluß und saugt anschließend heiß vom ausgefallenen Niederschlag ab: 4 g, Schmp. 235—240° (Zers.). Das Filtrat wird über Nacht bei 0° gehalten und dann der neue Niederschlag gesammelt (6.6 g). Man kocht letzteren mit 75 ccm Methanol auf und saugt heiß vom Ungelösten ab: 1.9 g, Schmp. 210—215° (Zers.). Die erste (4 g) und letzte (1.9 g) Fraktion werden gemeinsam aus 700ccm Methanol umkristallisiert. Ausb. 4.6 g farblose Kristalle vom Schmp. 254° (Zers.).

$C_{12}H_{19}N_5O_7$ (345.3) Ber. C 41.73 H 5.55 N 20.28 Gef. C 41.88 H 5.63 N 20.53

5-Nitro-4- β -D-glucopyranosylamino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (18): 3.0 g 4-Chlor-5-nitro-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (5)¹⁰ und 6.0 g **8** werden in 75 ccm absol. Methanol 2.5 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Nach Kühlen über Nacht wird vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt und dieser zweimal mit je 100 ccm Methanol ausgekocht. Der verbleibende Rückstand ist chromatographisch rein. Ausb. 0.3 g farblose Kristalle vom Schmp. 258—259° (Zers.).

$C_{13}H_{21}N_5O_8$ (375.3) Ber. C 41.60 H 5.67 N 18.66 Gef. C 41.65 H 5.92 N 18.86

5-Nitro-2-amino-4- β -D-glucopyranosylamino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin (21)

a) 4.0 g 4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin (7)²⁸ und 8.0 g **8** werden in 100 ccm absol. Methanol 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen und Einengen zur Trockne nimmt man den Rückstand in 30 ccm Wasser auf, saugt sofort vom Ungelösten ab und wäscht mit 5 ccm Wasser nach. Der Rückstand besteht neben wenig **8** und Reaktionsprodukt **21** hauptsächlich aus unumgesetztem **7**. Die vereinigten Filtrate werden angerieben und mehrere Stdn. zur Kristallisation bei 0° gehalten. Man saugt ab und trocknet im Vak.-Exsikkator (3.7 g). Es muß nochmals aus Wasser unter vorsichtigem Erwärmen und zuletzt aus Methanol umkristallisiert werden, und zwar so, daß erst dann vom eventuell ungelöstem Rückstand abfiltriert wird, wenn die Kristallisation von **21** eben begonnen hat. Ausb. 1.5 g farblose Kristalle vom Schmp. 235—238°.

$C_{11}H_{17}N_5O_8$ (347.3) Ber. C 38.03 H 4.94 N 20.17 Gef. C 37.68 H 4.98 N 20.22

b) Bei der Wiederholung dieser Umsetzung mit doppeltem Ansatz und verlängerter Reaktionszeit erfolgte beim Abkühlen der methanolischen Reaktionslösung sofort Kristallisation. Der abgesaugte Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei das Reaktionsprodukt als Monohydrat anfiel. Ausb. 1.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 205—210°.

$C_{11}H_{17}N_5O_8 \cdot H_2O$ (365.3) Ber. C 36.16 H 5.25 N 19.17 Gef. C 36.25 H 5.53 N 19.56

5-Nitro-4-methylamino-2-dimethylamino-pyrimidin (22): 5.6 g **4** werden mit 100 ccm 17-proz. äthanolischer Methylamin-Lösung 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein und kocht den Rückstand mit 1 l Wasser/Äthanol (4 : 1) aus. Es verbleiben 2.0 g ungelöst, und aus dem Filtrat scheiden sich beim Abkühlen weitere 1.4 g Substanz ab. Zur Reinigung wird gemeinsam aus Äthanol umkristallisiert und bei 100° getrocknet. Ausb. 3 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 179—181°.

$C_7H_{11}N_5O_2$ (197.2) Ber. C 42.63 H 5.62 N 35.52 Gef. C 43.09 H 5.77 N 35.70

5-Nitro-4-cyclohexylamino-2-dimethylamino-pyrimidin (23): 3.0 g **4** kocht man mit 10 ccm Cyclohexylamin in 25 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß, saugt nach Abkühlen vom ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit Äthanol und trocknet bei 100°. Das Produkt (3.7 g) ist chromatographisch rein. Aus Äthanol blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 150—152°.

$C_{12}H_{19}N_5O_2$ (265.3) Ber. C 54.32 H 7.22 N 26.40 Gef. C 54.10 H 7.18 N 26.37

5-Nitro-4-cyclohexylamino-1-methyl-uracil (24): 16 g **2** kocht man mit 23 g Cyclohexylamin 60 Min. unter Rückfluß, setzt 100 ccm Wasser zu und erhitzt so lange weiter, bis praktisch

vollständige Lösung eingetreten ist. Man verdünnt mit weiteren 200 ccm Wasser und säuert mit Salzsäure bis pH 1 an. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und aus Äthanol umkristallisiert: 16 g farblose Kristalle vom Schmp. 240—242° (Zers.).

$C_{11}H_{16}N_4O_4$ (268.3) Ber. C 49.25 H 6.01 N 20.89 Gef. C 49.50 H 5.89 N 20.78

5-Nitro-4-cyclohexylamino-uracil (25): 6.0 g **1** und 28 g *Cyclohexylamin* werden 60 Min. unter Rückfluß gekocht. Man setzt 40 ccm Wasser zu und kocht so lange weiter (ca. 10 Min.), bis Lösung eingetreten ist. Nach Zugabe von weiteren 200 ccm Wasser wird mit Salzsäure bis pH 1 angesäuert und nach Abkühlen vom abgeschiedenen Niederschlag abgesaugt (7.5 g). Aus 1.5 l Äthanol kommen 4.9 g farblose Kristalle vom Schmp. 288—290° (Zers.).

$C_{10}H_{14}N_4O_4$ (254.2) Ber. C 47.24 H 5.55 N 22.04 Gef. C 46.96 H 5.26 N 22.00

5-Amino-4-[β-D-glucopyranosylamino]-2-dimethylamino-pyrimidin (26): 1.3 g **17** werden in 60 ccm Methanol mit 0.12 g PtO₂ in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter *Wasserstoff*-Aufnahme saugt man vom Katalysator ab, wäscht mit Methanol und engt die vereinigten Filtrate i. Vak. zur Trockne ein. Der nahezu farblose Rückstand wird aus Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert und bei Raumtemp. i. Hochvak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 1 g farblose Kristalle vom Schmp. 191—193° (Zers.).

$C_{12}H_{21}N_5O_5 \cdot H_2O$ (333.3) Ber. C 43.24 H 6.96 N 21.01 Gef. C 43.36 H 6.94 N 21.19

5-Amino-4-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylamino]-2-dimethylamino-pyrimidin (27): 1.0 g **15** wird in 80 ccm absol. Äthanol mit Raney-Nickel hydriert. Nach beendeter *Wasserstoff*-Aufnahme saugt man vom Katalysator ab, wäscht mit Methanol und engt die vereinigten Filtrate i. Vak. vorsichtig bei möglichst tiefer Temperatur zur Trockne ein. Der leicht violett gefärbte Rückstand wird aus 40 ccm Äthanol + 5 ccm hochsiedendem Petroläther mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 0.55 g farblose Kristalle vom Schmp. 162—164°.

$C_{20}H_{29}N_5O_9$ (483.5) Ber. C 49.68 H 6.05 N 14.49 Gef. C 48.84 H 6.20 N 14.64

5-Amino-4-methylamino-2-dimethylamino-pyrimidin (28): 1.5 g **22** werden in 50 ccm Methanol mit Raney-Nickel bei Raumtemp. hydriert. Man saugt vom Katalysator ab und säuert das Filtrat mit 50-proz. Schwefelsäure auf pH 3 an, wobei sich unter Entfärbung der Lösung ein Niederschlag abscheidet. Nach Kühlen über Nacht im Eisschrank wird abgesaugt und aus 90 ccm Äthanol + 15 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.1 g farblose Kristalle vom Schmp. 194—196°.

$C_7H_{13}N_5 \cdot H_2SO_4$ (265.2) Ber. C 31.70 H 5.70 N 26.41 S 12.06
Gef. C 31.22 H 5.71 N 26.48 S 12.33

4-[2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylamino]-2-dimethylamino-5-[1-äthoxycarbonyl-äthylidenamino]-pyrimidin (29): 0.45 g **27** in 4.5 ccm absol. Äthanol werden bei Raumtemp. mit 0.5 ccm *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt. Der sich kurz danach abscheidende kristalline Niederschlag wird nach mehrstdg. Kühlen auf 0° abgesaugt, mit wenig kaltem Äthanol gewaschen und im Vak.-Exsikkator getrocknet (0.5 g). Aus 6 ccm absol. Äthanol kommen 0.4 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 154—156°.

$C_{25}H_{35}N_5O_{11}$ (581.6) Ber. C 51.63 H 6.07 N 12.05 1 OC₂H₅ 7.74 4 CH₃CO 29.60
Gef. C 51.42 H 6.04 N 12.09 OC₂H₅ 6.84 CH₃CO 30.26

4-[2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosylamino]-2-dimethylamino-5-[1-äthoxycarbonyl-äthylidenamino]-pyrimidin (30): 0.75 g **16** werden in 50 ccm Methanol mit Raney-Nickel bei Raumtemp. hydriert. Nach beendeter *Wasserstoff*-Aufnahme wird vom Katalysator abgesaugt, i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand nach Lösen in 16 ccm absol. Äthanol mit 0.5 ccm *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt. Nach einsetzender Kristallisation

wird mehrere Stdn. im Eisschrank gekühlt, der Niederschlag gesammelt und im Vak.-Exsikkator getrocknet (0.7 g). Aus wenig Methanol 0.37 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 134 bis 136°.

$C_{25}H_{35}N_5O_{11}$ (581.6) Ber. C 51.65 H 6.07 N 12.05 1 OC_2H_5 7.74 4 CH_3CO 29.60
Gef. C 51.58 H 6.09 N 12.31 OC_2H_5 7.80 CH_3CO 29.23

5-Dimethylamino-3-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl]-v-triazolo[4.5-d]pyrimidin (32): 0.6 g **15** werden in 100 ccm Methanol mit Raney-Nickel in der Schüttelente hydriert. Das vom Katalysator abgesaugte Filtrat wird i. Vak. zur Trockene eingengt und der Rückstand in 9 ccm Wasser unter Zusatz von 0.5 ccm Eisessig gelöst. Man gibt 0.08 g *Natriumnitrit* zu, läßt einige Zeit stehen und kristallisiert, nach Einengen zur Trockne, den Rückstand aus 8 ccm Methanol mit Aktivkohle um. Nach Trocknen im Vak.-Exsikkator (0.22 g) wird aus 3 ccm Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 172 bis 174°.

$C_{20}H_{26}N_6O_9$ (494.5) Ber. C 48.58 H 5.30 N 17.00 Gef. C 48.79 H 5.60 N 16.98

2-Dimethylamino-8-thioxo-9-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl]-dihdropurin (33): 2.5 g **15** werden in 200 ccm Äthanol mit Raney-Nickel bei Raumtemp. hydriert. Nachdem die *Wasserstoff*-Aufnahme zum Stillstand gekommen ist, wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingengt. Der leicht violett gefärbte Rückstand wird mit 50 ccm absol. Pyridin und 20 ccm absol. *Schwefelkohlenstoff* versetzt und 8.5 Stdn. im Glycerinbad unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend gekocht. Anschließend engt man i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation ein, stellt über Nacht in den Eisschrank und saugt dann scharf den abgeschiedenen Niederschlag ab (2.1 g). Aus 14 ccm absol. Äthanol (nach Trocknen bei 90°) 1.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 193—195°.

$C_{21}H_{27}N_5O_9S$ (525.5) Ber. C 47.99 H 5.18 N 13.33 S 6.10
Gef. C 47.41 H 5.13 N 13.48 S 5.83

2-Dimethylamino-7-oxo-6-methyl-8-[β -D-glucopyranosyl]-dihydropteridin (34)

a) 1.5 g **17** werden in 25 ccm absol. Dimethylformamid mit 0.1 g PtO_2 hydriert. Nach beendeter *Wasserstoff*-Aufnahme wird vom Platin abgesaugt, das Filtrat mit 1 ccm *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt und dann 1 Stde. im siedenden Wasserbad gerührt. Anschließend wird i. Vak. eingengt, der sirupöse Rückstand mit 3 ccm Wasser und 4 ccm Äthanol aufgenommen und nach mehrtägigem Stehenlassen bei 0° der gelbe Niederschlag durch Absaugen gesammelt (0.8 g). Zur Reinigung wird aus 14 ccm Äthanol + 1.5 ccm Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert und bei 100° 24 Stdn. i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 0.65 g blaßgelbe Kristalle, die ab 160° sintern und schmelzen. Ab 200° tritt Wiederverfestigung ein, und bei 258—260° zeigt die Substanz einen zweiten Schmp.

$C_{15}H_{21}N_5O_6 \cdot H_2O$ (385.4) Ber. C 46.75 H 6.02 N 18.17 Gef. C 46.71 H 6.07 N 18.22

Nach 3 tägigem Trocknen bei 110° i. Hochvak. über P_2O_5 zeigt die Substanz nur noch einen Schmp. bei 258—260°.

$C_{15}H_{21}N_5O_6$ (367.4) Ber. C 49.04 H 5.77 N 19.06 Gef. C 48.74 H 5.39 N 18.86

b) 1.8 g **15** werden in 70 ccm Äthanol mit 0.2 g PtO_2 bei Raumtemp. hydriert. Nach beendeter *Wasserstoff*-Aufnahme wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat nach Zugabe von 1 ccm *Brenztraubensäure-äthylester* 1 Stde. im siedenden Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand in 3 ccm Wasser aufgenommen und nach Köhlen über Nacht vom abgeschiedenen Niederschlag abgesaugt (0.85 g). Aus 5 ccm Wasser (mit Aktivkohle) 0.55 g blaßgelbe Kristalle mit einem 1. Schmp. ab 160°, Wiederverfestigung ab 200° und einem 2. Schmp. bei 258—260°.

c) 0.5 g **35** in 5 ccm absol. Methanol werden mit 5 ccm einer bei 0° gesättigten *ammoniakalischen* Methanollösung versetzt. Nach Belassen über Nacht bei 0° wird zur Trockne eingengt, der Rückstand in 1 ccm Wasser aufgenommen und dann 24 Stdn. im Eisschrank gekühlt. Den ausgefallenen Niederschlag saugt man scharf ab, wäscht mit wenig Wasser und trocknet das chromatographisch reine Produkt kurz bei 100°. Ausb. 0.28 g blaßgelbe Kristalle vom 1. Schmp. ab 160°, Wiederverfestigung ab 200°, 2. Schmp. 258—260°. Das Produkt zeigt keine Depression mit den nach a) und b) dargestellten Substanzen.

2-Dimethylamino-7-oxo-6-methyl-8-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl]-dihydropteridin (35): 1.0 g **15** werden in 80 ccm absol. Äthanol mit Raney-Nickel bei Raumtemp. hydriert. Nach beendeter *Wasserstoff*-Aufnahme wird vom Katalysator abgesaugt, das Filtrat mit 1 ccm *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt und 3 Stdn. im siedenden Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Anschließend engt man i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation ein und saugt nach mehrstdg. Kühlen den ausgefallenen, gelben Niederschlag ab (0.8 g). Aus 5 ccm absol. Äthanol (nach Trocknen im Vak.-Exsikkator) 0.7 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 103 bis 106°.

$C_{23}H_{29}N_5O_{10}$ (535.5) Ber. C 51.58 H 5.46 N 13.08 4 CH_3CO 32.15
Gef. C 51.58 H 5.83 N 12.89 CH_3CO 31.96

2-Dimethylamino-7-oxo-6-methyl-8-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranosyl]-dihydropteridin (36): 1.25 g **16** werden wie vorstehend hydriert und anschließend mit *Brenztraubensäure-äthylester* cyclisiert. Man erhält 1.1 g Rohprodukt, das aus wenig Methanol 0.5 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 130—132° liefert.

$C_{23}H_{29}N_5O_{10}$ (535.5) Ber. C 51.58 H 5.46 N 13.08 4 CH_3CO 32.15
Gef. C 51.20 H 5.71 N 13.01 CH_3CO 31.73

2-Dimethylamino-7-oxo-6-methyl-8-[β-D-galaktopyranosyl]-dihydropteridin (37): 0.35 g **36** in 5 ccm Methanol werden mit 5 ccm einer bei 0° gesättigten *ammoniakalischen* Methanollösung versetzt. Man läßt über Nacht im Eisschrank stehen, engt i. Vak. zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in wenig absol. Äthanol auf. Nach Itägigem Kühlen auf 0° wird der ausgefallene Niederschlag gesammelt und im Vak.-Exsikkator getrocknet (0.2 g). Aus 10 ccm absol. Äthanol (mit Aktivkohle) kommen 0.15 g hellgelbe Kristalle vom 1. Schmp. ab 140°, Wiederverfestigung ab 190°, 2. Schmp. 238—240°.

$C_{15}H_{21}N_5O_6 \cdot H_2O$ (385.4) Ber. C 46.75 H 6.02 N 18.17 Gef. C 46.29 H 6.36 N 18.21

2-Dimethylamino-7-oxo-6.8-dimethyl-dihydropteridin (38)

a) 0.7 g **22** werden in 30 ccm Methanol mit Raney-Nickel bei Raumtemp. in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter *Wasserstoff*-Aufnahme wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingengt. Man nimmt den Rückstand in 7 ccm absol. Äthanol auf und versetzt bei Raumtemp. mit 1 ccm *Brenztraubensäure-äthylester*. Nach mehrstdg. Belassen bei 0° wird vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt und getrocknet (0.45 g). Aus 10 ccm Methanol 0.24 g farblose Kristalle vom Schmp. 154—156°.

b) 1.0 g *5-Amino-4-methylamino-2-dimethylamino-pyrimidin-sulfat* (entspr. **28**) wird in 10 ccm Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat neutralisiert und nach Zugabe von 0.7 ccm *Brenztraubensäure-äthylester* 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach mehrstdg. Kühlen wird vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt (0.7 g) und aus Äthanol/Wasser (1 : 1) umkristallisiert bzw. bei 110° i. Hochvak. sublimiert. Ausb. 0.5 g farblose Kristalle vom Schmp. 154 bis 156°.

$C_{10}H_{13}N_5O$ (219.2) Ber. C 54.78 H 5.98 N 31.95 Gef. C 54.41 H 6.08 N 32.08

2-Dimethylamino-7-oxo-6-methyl-8-cyclohexyl-dihydropteridin (39): 1.0 g **23** wird in 50 ccm Äthanol mit Raney-Nickel hydriert. Das vom Katalysator abgesaugte Filtrat wird mit 1 ccm

Brenztraubensäure-äthylester versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt, bei 0° über Nacht aufbewahrt und dann vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt (0.7 g). Aus Äthanol 0.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 162—164°.

C₁₅H₂₁N₅O (287.4) Ber. C 62.69 H 7.37 N 24.37 Gef. C 63.00 H 7.49 N 24.24

2-Dimethylamino-9-[β-D-glucopyranosyl]-purin (40): 1.2 g **33** werden mit 12 g alkoholfuchtem *Raney-Nickel* in 70 ccm absol. Äthanol 45 Min. unter Rühren rückfließend gekocht. Anschließend wird abfiltriert und das *Raney-Nickel* viermal mit je 50 ccm Äthanol ausgekocht. Die vereinigten, farblosen Filtrate engt man i. Vak. zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit 20 ccm bei 0° gesättigter *ammoniakalischer* Methanollösung und bewahrt dann die Lösung über Nacht im Eisschrank auf. Nach erneutem Einengen i. Vak. zur Trockne wird der Rückstand mit wenig absol. Äthanol behandelt, bis Kristallisation erfolgt. Nach mehrstdg. Kühlen wird der Niederschlag abgesaugt und das chromatographisch reine Produkt (0.4 g vom Schmp. 244—246°) bei 100° kurz getrocknet. Zur Analyse wurde aus einem Gemisch von 3 ccm Wasser, 1 ccm Äthanol und 1 ccm Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 245—246°.

C₁₃H₁₉N₅O₅ (325.3) Ber. C 47.99 H 5.89 N 21.53 Gef. C 47.69 H 5.57 N 21.77

[153/66]