

Wolfgang Pfeleiderer, Eberhard Bühler *) und Dieter Schmidt **)

Pteridine, XXXVI¹⁾

Über die Umsetzung von 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen mit Glucosamin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 24. Mai 1968)

Die Umsetzungen von 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen mit D-Glucosamin und Folgereaktionen im Hinblick auf Pteridinsynthesen werden beschrieben.

In Fortführung unserer Untersuchungen über die Substitution des Halogenatoms in den 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen durch nucleophile Agenzien²⁻⁵⁾ interessierte uns nach den Glykosylaminen⁶⁾ auch das Reaktionsverhalten des D-Glucosamins.

Die Umsetzungen mit 4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidin (**1**), seinem 1-Methyl-Derivat (**2**) sowie mit 4-Chlor-5-nitro-2-dimethylamino-pyrimidin (**3**) bereiteten erwartungsgemäß keine Schwierigkeiten, da sich die 2-Amino-2-desoxy-D-glucopyranose (**7**) mit ihrer echten Aminogruppe an die Reaktionsweise der Aminoalkohole⁵⁾ bzw. Aminoacetale³⁾ anschließt. Die Strukturen der Reaktionsprodukte wurden durch Vergleich der UV-Spektren und pK_a -Werte mit den entsprechenden 5-Nitro-4-alkylamino-pyrimidinen gesichert (Tab. 1).

In einem gewissen strukturellen Gegensatz hierzu stehen die Umsetzungsprodukte aus 4-Chlor-5-nitro-uracil (**4**) und seinem 1-Methyl-Derivat (**5**) mit D-Glucosamin. Die zunächst erwarteten 4-Glucopyranosamino-uracile **11** und **12** bilden bei dieser Reaktion nur Zwischenprodukte, die sich infolge der starken Eigenacidität der N³-H-Funktion in diesen Verbindungen unter Umacetalisierung des Pyranoseringes zum 8-Nitro-3-hydroxy-5.7-dioxo-2-[D-arabo-tetrahydroxybutyl]-hexahydroimidazo-[1.2-c]pyrimidin (**16**) bzw. seinem 6-Methyl-Derivat (**17**) stabilisieren. Hierfür sprechen in erster Linie die aciden pK_a -Werte, die mit 7.37 bzw. 8.87 eindeutig zu hoch sind.

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

**) Diplomarb. D. Schmidt, Techn. Hochschule, Stuttgart 1965.

1) XXXV. Mitteil.: W. Pfeleiderer und H.-U. Blank, Angew. Chem. **80**, 534 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 535 (1968).

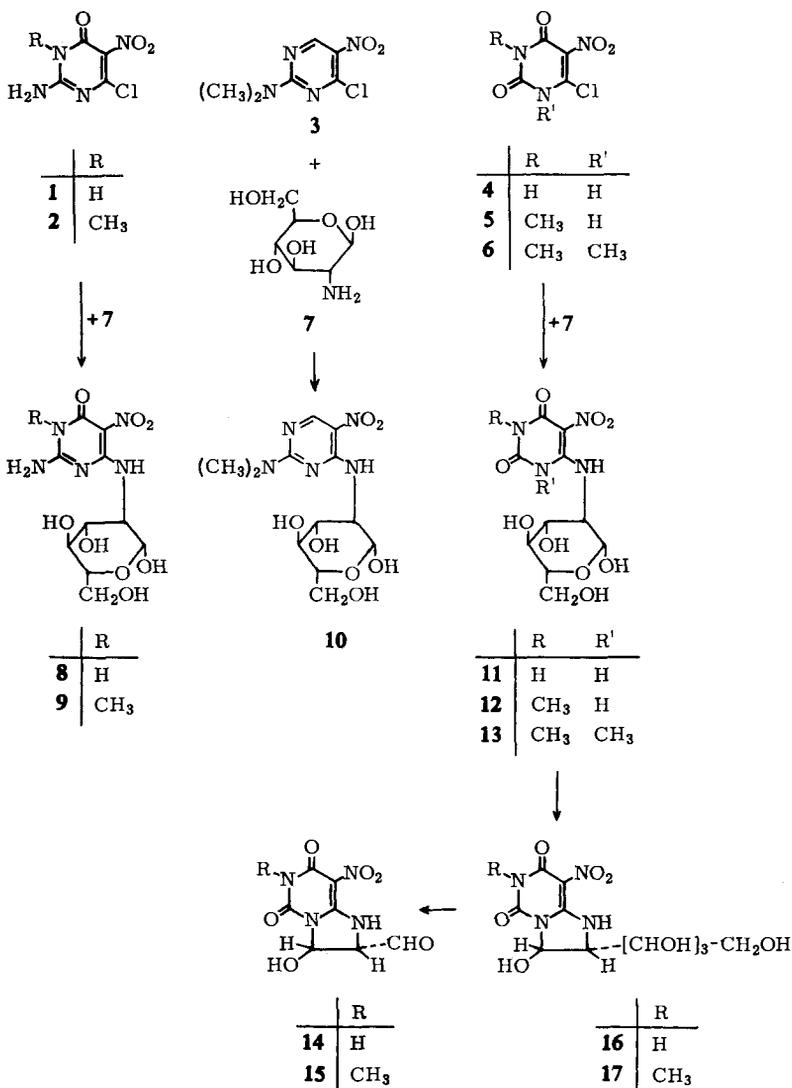
2) W. Pfeleiderer und H. Walter, Liebigs Ann. Chem. **677**, 113 (1964).

3) H. Zondler und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **99**, 2984 (1966).

4) E. Bühler und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **99**, 2997 (1966).

5) W. Pfeleiderer und H. Zondler, Chem. Ber. **99**, 3008 (1966).

6) W. Pfeleiderer und E. Bühler, Chem. Ber. **99**, 3022 (1966).



Bei einer unsubstituierten N³-H-Funktion müßten nämlich die pK-Werte von 5-Nitro-4-amino-uracilen im Bereich von 5 liegen. Die Strukturen **16** und **17** werden ferner durch Abbau mittels Kaliumperjodat in verdünnter essigsaurer Lösung gestützt: es resultieren die Aldehyde **14** und **15**.

Das 5-Nitro-4-D-glucopyranosamino-1,3-dimethyl-uracil (**13**) ist eine außerordentlich labile Verbindung, die lediglich unter milden Reaktionsbedingungen aus **6** und zwei Äquivalenten Glucosamin bei Raumtemperatur erhältlich war. Erhitzen der Reaktionslösung bzw. Umkristallisation aus kochendem Wasser führt unter spontaner Hydrolyse zu 1,3-Dimethyl-dilitursäure.

Tab. 1. Physikalische Daten von Pyrimidinen und Imidazo[1,2-c]pyrimidinen

	pK-Werte in Wasser bei 20° Streuung	UV-Absorptionsspektren				pH- Wert	Molekül- art **)		
		λ_{\max} (m μ)	log ϵ_{\max}						
5-Nitro-2-amino-4-methylamino-6-oxo-dihydropyrimidin 8	8.70 *) \pm 0.1	[230] 230	[290] [260]	333 344	[4.19] 3.96	[3.70] [3.57]	4.17 4.22	5.0 11.0	0 —
	8.42 *) \pm 0.06	[230] [230]	[288] [230]	334 345	[4.26] [4.09]	[3.75] [3.75]	4.21 4.25	6.0 12.0	0 —
5-Nitro-2-amino-4-methylamino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin 9	—0.17 \pm 0.12	228	[250] [284]	324 335	4.37	[3.72] [3.63]	4.06 4.16	—2.7 6.0	+ 0
	—0.89 \pm 0.03	230	[290] [290]	314 333	4.30	[3.71]	4.06 4.17	—1.9 4.0	+ 0
5-Nitro-4-methyl-amino-2-dimethylamino-pyrimidin 10	3.70 \pm 0.07	243 223	[265] 268	331 378	4.28 4.22	[4.08] 3.55	3.98 4.34	—0.89 7.0	+ 0
	2.27 \pm 0.03	245 229	[270] 274	329 364	4.29 4.16	[4.08] 3.58	3.96 4.31	—0.89 5.0	+ 0
5-Nitro-4-methyl-amino-uracil	5.11 *) \pm 0.04	227	[286]	323 332	4.32	[3.60]	4.12 4.19	3.0 8.0	0 —
5-Nitro-4-methylamino-1-methyl-uracil	5.29 *) \pm 0.04	229		324 336	4.33		4.12 4.21	3.0 8.0	0 —
5-Nitro-4-methylamino-3-methyl-uracil 16	8.50 *) \pm 0.02	237 237	[260]	331 340	4.21 4.06	[3.84]	3.84 3.95	6.0 10.0	0 —
17	7.37 \pm 0.1	230 [230]	[285]	325 332	4.33 [4.15]	[3.59]	4.07 4.18	3.0 10.0	0 —
14	8.87 \pm 0.05	230		313 333	4.29		4.12 4.20	6.0 11.0	0 —
15	6.81 \pm 0.01	228 230		312 328	4.28 4.22		4.14 4.40	3.0 9.0	0 —
	7.80 \pm 0.1	230 231		314 332	4.29 4.20		4.14 4.18	4.0 10.0	0 —
5-Nitro-4-methylamino-1,3-dimethyl-uracil 13	9.20	240	[260] [280]	334 337	4.20	[3.83] [3.44]	3.85 4.05	7.0 12.0	0 —
	8.27 *) \pm 0.03	248 222	[285]	335 338	4.17 4.19		3.88 4.01	6.0 11.0	0 —

*) Durch potentiometrische Titration 1/1000 m Lösungen bestimmt.

**) + Kation, 0 Neutramolekül, — Anion.

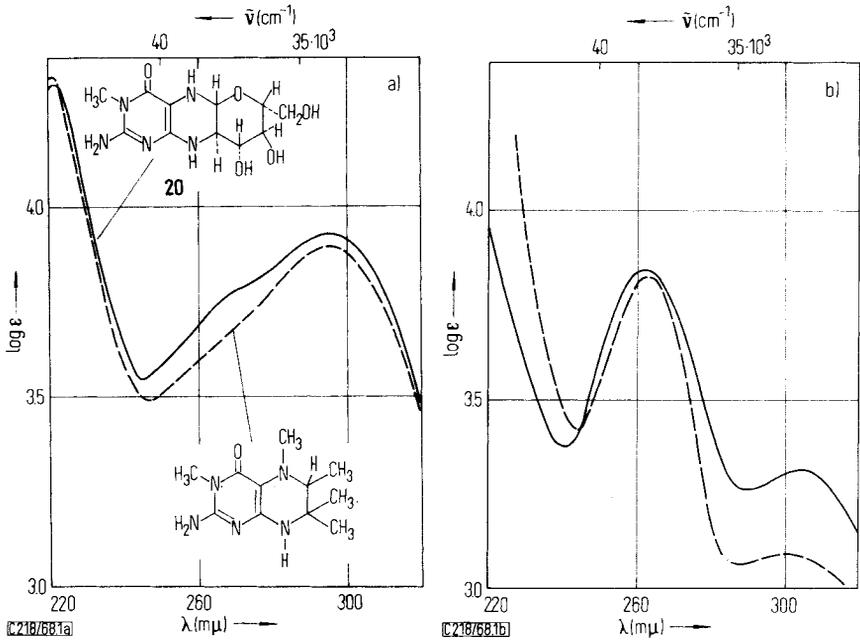
[] Schulter.

Der katalytischen Reduktion der 5-Nitro-4-glucosamino-pyrimidine lag die Absicht zugrunde, nach erfolgtem Ringschluß der potentiellen Aldehydfunktion im Glucosaminrest mit der 5-Aminogruppe zu definierten 7-Tetrahydrobutyl-7,8-dihydro-pterinen bzw. nach Oxydation zu deren heteroaromatischen Analoga zu gelangen, zumal die Direktkondensation von 4,5-Diamino-pyrimidinen mit Glucose⁷⁾ zu schwierig auftrennbaren Substanzgemischen führt.

Obwohl die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel/H₂ in dem von uns ausgewählten Beispiel **9** glatt verlief, mußten die Folgereaktionen komplizierterer Natur sein als erwartet. Aufgrund der C,H,N-Analyse und des UV-Spektrums konnte dem Reduktionsprodukt weder die Struktur des 2,5-Diamino-4-glucosamino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidins (**18**) noch von dessen Cyclisierungsprodukt **19** zukommen; vielmehr wurde offensichtlich durch weitere Addition an die elektrophile N⁵=C⁶-Doppelbindung⁸⁾ das 2-Amino-8,9-dihydroxy-4-oxo-3-methyl-7-hydroxymethyl-octa-hydro-7H-pyrano[2,3-g]pteridin (**20**) gebildet. Das UV-Spektrum spricht eindeutig

7) F. Weygand, H. Simon, K. D. Keil und H. Millauer, Chem. Ber. **97**, 1002 (1964).8) A. Stuart, H. C. S. Wood und D. Duncan, J. chem. Soc. [London] **1966**, 285.

erklären. Im Filtrat gibt sich das weitere entsprechende Dehydrierungsprodukt neben anderen Fluoreszenzflecken im Chromatogramm an der für Xanthoptherine typischen, gelbgrünen Fluoreszenz zu erkennen.



- a) UV-Absorptionsspektren der Neutalmoleküle von **20** (pH 8.0) ——— und 3.5.6.7.7-Pentamethyl-tetrahydropterin (pH 9.0) - - - -
- b) UV-Absorptionsspektren der Kationen von **20** (pH 1.0) ——— und 3.5.6.7.7-Pentamethyl-tetrahydropterin (pH 4.0) - - - -

Tab. 2. Physikalische Daten von Pterinen

	pK-Werte*) in Wasser bei 20° Streuung	UV-Absorptionsspektren λ_{max} (mμ)	log ϵ_{max}	pH-Wert	Molekülart**)
3.5.6.7.7-Pentamethyl-tetrahydropterin	5.75 ± 0.05	263 300	3.82 3.08	4.0	+
20	3.20 ± 0.05	221 295	4.35 3.96	9.0	0
		263 304	4.09 3.52	1.0	+
		221 297	4.33 3.93	8.0	0
3.7.7-Trimethyl-7.8-dihydro-xanthopterin (23)	1.34 ± 0.07	283 [292]	4.12 [4.08]	--0.89	+
	13.51 ± 0.05	222 277 303	4.48 4.10 3.94	7.0	0
		282 [310]	4.10 [3.92]	14.0	-
22	1.63 ± 0.06	280 [295]	4.13 [4.04]	0.0	+
	12.96 ± 0.5	223 276 304	4.49 4.12 3.90	7.0	0
		223 280 [318]	4.28 4.10 [3.72]	14.0	--

*) Spektrophotometrisch bestimmt.
 **) + Kation, 0 Neutalmolekül, - Anion.
 [] Schulter.

Für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. H. Bredereck und der Deutschen Forschungsgemeinschaft recht herzlich.

Beschreibung der Versuche

5-Nitro-2-amino-4-D-glucopyranosamino-6-oxo-dihydropyrimidin (8): 4.2 g *D-Glucosaminhydrochlorid* werden in 30 ccm 0.8 g NaOH enthaltendem Wasser mit 2 g *4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidin* (1)²⁾ 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen und Stehenlassen über Nacht wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, getrocknet (2.4 g) und aus 200 ccm Wasser, dem etwas Essigsäure und Aktivkohle zugesetzt wird, umkristallisiert. Ausb. 1.3 g farblose Kristalle vom Schmp. ab 250° (Zers.).

$C_{10}H_{15}N_5O_8 \cdot H_2O$ (351.3) Ber. C 34.19 H 4.88 N 19.94 Gef. C 34.37 H 4.88 N 20.24

5-Nitro-2-amino-4-D-glucopyranosamino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin (9): 2.4 g NaOH und 12.3 g *D-Glucosaminhydrochlorid* in 80 ccm Wasser werden mit 6 g *4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin* (2)²⁾ versetzt und 45 Min. im Glycerinbad unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der abgeschiedene Niederschlag gesammelt, getrocknet (5.5 g) und aus 250 ccm Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 4.3 g farblose Kristalle vom Schmp. ab 235° (Zers.).

$C_{11}H_{17}N_5O_8$ (347.3) Ber. C 38.03 H 4.94 N 20.17 Gef. C 37.76 H 5.15 N 19.99

5-Nitro-4-D-glucopyranosamino-2-dimethylamino-pyrimidin (10): 0.8 g NaOH und 4.2 g *D-Glucosaminhydrochlorid* in 20 ccm Wasser werden mit einer heißen Lösung von 2 g *4-Chlor-5-nitro-2-dimethylamino-pyrimidin* (3)¹⁰⁾ in 20 ccm Äthanol versetzt. Man kocht 25 Min. unter Rückfluß, läßt abkühlen und sammelt dann die Kristalle (1.6 g). Umkristallisation aus 50 ccm Wasser mit Aktivkohle und anschließend aus 90 ccm Methanol liefert 0.8 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 215–216° (Zers.).

$C_{12}H_{19}N_5O_7$ (345.3) Ber. C 41.73 H 5.55 N 20.28 Gef. C 41.37 H 5.49 N 20.00

5-Nitro-4-D-glucopyranosamino-1.3-dimethyl-uracil (13): 10.8 g freies *Glucosamin*¹¹⁾ werden in 60 ccm 50proz. Methanol unter Rühren bei Raumtemp. langsam portionsweise mit 6.6 g feingepulvertem *4-Chlor-5-nitro-1.3-dimethyl-uracil*⁴⁾ versetzt. Man rührt noch 1 Stde., läßt über Nacht stehen und saugt dann den Niederschlag ab. Man schlämmt in 100 ccm Wasser auf, schüttelt gut durch, saugt erneut ab und trocknet im Vakuumexsikkator. 4.8 g farblose Kristalle vom Schmp. 166°. Das Produkt ist rein, kann jedoch aus 100 ccm Wasser in der Weise umkristallisiert werden, daß man die Substanz zu kochendem Wasser gibt, mit Aktivkohle behandelt, schnell absaugt und dann das Filtrat rasch kühlt. Ausb. 2.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 166°.

$C_{12}H_{18}N_4O_9 \cdot H_2O$ (380.3) Ber. C 37.90 H 5.30 N 14.74 Gef. C 38.34 H 5.11 N 14.51

8-Nitro-3-hydroxy-5.7-dioxo-2-[D-arabo-tetrahydroxybutyl]-hexahydroimidazo[1.2-c]pyrimidin (16): 0.8 g NaOH und 4.2 g *Glucosaminhydrochlorid* in 30 ccm Wasser werden mit 2 g *4-Chlor-5-nitro-uracil* (4)¹²⁾ versetzt und 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Man engt auf ein kleines Volumen ein, läßt über Nacht im Eisschrank stehen und saugt den Niederschlag ab (3.4 g). Er wird aus 45 ccm Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 2.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 194–196°.

$C_{10}H_{14}N_4O_9 \cdot H_2O$ (352.3) Ber. C 34.09 H 4.58 N 15.91 Gef. C 34.08 H 4.47 N 15.86

Trocknen bei 110° i. Vak. über P_2O_5 liefert nach 3 Tagen das wasserfreie Produkt.

$C_{10}H_{14}N_4O_9$ (334.2) Ber. C 35.93 H 4.22 N 16.76 Gef. C 36.11 H 4.39 N 16.42

¹⁰⁾ W. Pfeleiderer und E. C. Taylor, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3765 (1960).

¹¹⁾ R. Breuer, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 2194 (1898).

¹²⁾ R. M. Cresswell und H. C. S. Wood, J. chem. Soc. [London] **1960**, 4771.

8-Nitro-3-hydroxy-5,7-dioxo-2-formyl-hexahydroimidazo[1,2-c]pyrimidin (14): 0.5 g **16** werden in 30 ccm Wasser aufgeschlämmt, mit 1.5 ccm 2*n* Essigsäure versetzt und nach Zugabe von 1.2 g *Kaliumperjodat* 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach etwa 30 Min. setzt man weitere 2.5 ccm 2*n* Essigsäure zu, filtriert vom Ungelösten ab, engt das Filtrat auf die Hälfte ein und sammelt den Niederschlag nach Belassen über Nacht im Eisschrank (0.25 g). Aus 5 ccm *n* HCl kommen 0.15 g farblose Kristalle vom Schmp. ab 170° (Zers.).

$C_7H_6N_4O_6 \cdot 2H_2O$ (278.2) Ber. C 30.22 H 3.61 N 20.14 Gef. C 30.07 H 3.06 N 19.98

8-Nitro-3-hydroxy-5,7-dioxo-6-methyl-2-[D-arabo-tetrahydroxybutyl]-hexahydroimidazo-[1,2-c]pyrimidin (17): 3.6 g freies *Glucosamin (7)*¹¹ in 20 ccm Wasser/Methanol (1 : 1) werden mit 2.05 g *4-Chlor-5-nitro-1-methyl-uracil (5)*² versetzt und 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Man engt auf ein kleineres Volumen ein, stellt über Nacht in den Eisschrank, sammelt die Kristalle (1.6 g) und kristallisiert aus 600 ccm Methanol um. Ausb. 1.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 233°.

$C_{11}H_{16}N_4O_9 \cdot H_2O$ (366.3) Ber. C 36.07 H 4.97 N 15.31 Gef. C 36.05 H 4.51 N 15.49

2tägiges Trocknen bei 100° i. Vak. über P_2O_5 liefert das wasserfreie Produkt.

$C_{11}H_{16}N_4O_9$ (348.3) Ber. C 37.93 H 4.68 N 16.09 Gef. C 38.02 H 4.46 N 15.97

8-Nitro-3-hydroxy-5,7-dioxo-6-methyl-2-formyl-hexahydroimidazo[1,2-c]pyrimidin (15): Aus 0.5 g **17** in 25 ccm Wasser wie vorstehend. Das Rohprodukt (0.26 g) liefert aus 10 ccm *n* HCl 0.15 g farblose Kristalle vom Schmp. 146°.

$C_8H_8N_4O_6 \cdot 2H_2O$ (292.3) Ber. C 32.89 H 4.14 N 19.18 Gef. C 32.62 H 4.14 N 19.34

2tägiges Trocknen bei 100° i. Vak. über P_2O_5 führt zum Monohydrat.

$C_8H_8N_4O_6 \cdot H_2O$ (274.2) Ber. C 35.04 H 3.68 N 20.44 Gef. C 35.52 H 3.67 N 20.77

2-Amino-8,9-dihydroxy-4-oxo-3-methyl-7-hydroxymethyl-octahydro-7H-pyrano[2,3-g]pteridin (20): 1.5 g **9** werden in 50 ccm Wasser mit 0.1 g PtO_2 oder 2 g feuchtem, frisch bereitetem Raney-Nickel/ H_2 in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator und wenig Ungelöstem abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand ergibt aus 7 ccm Wasser mit Aktivkohle 0.8 g farblose Kristalle vom Schmp. ab 235° (Zers.).

$C_{11}H_{17}N_5O_5$ (299.3) Ber. C 44.14 H 5.73 N 23.40 Gef. C 43.82 H 6.23 N 23.31

α -[5-Nitro-2-amino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidinyl-(4)-amino]-isobuttersäure-äthylester (21): 1.5 g **2**² und 2 g *α -Amino-isobuttersäure-äthylester* werden in 3 ccm Dimethylformamid 5 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Beim Versetzen der klaren gelben Lösung mit 20 ccm Wasser scheidet sich ein Niederschlag ab (1.9 g). Aus 40 ccm Wasser 1.4 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 141—142°.

$C_{11}H_{17}N_5O_5 \cdot H_2O$ (317.3) Ber. C 41.64 H 6.04 N 22.07 Gef. C 42.22 H 6.00 N 22.31

3-Methyl-7-[D-arabo-tetrahydroxybutyl]-7,8-dihydro-xanthopterin (22): 1.1 g **20** werden in 80 ccm Wasser mit oder ohne Zusatz von Platin 12 Stdn. unter *Sauerstoff* bei Raumtemp. geschüttelt. Nach etwa 2 Stdn. erhält man eine klare gelbe Lösung, aus der sich nach einer weiteren Stde. ein farbloser Niederschlag abscheidet. Der Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet (0.75 g) und aus 55 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.65 g farblose Kristalle vom Schmp. 275—278° (Zers.).

$C_{11}H_{17}N_5O_6$ (315.3) Ber. C 41.90 H 5.43 N 22.21 Gef. C 42.02 H 5.60 N 21.88

3,7,7-Trimethyl-7,8-dihydro-xanthopterin (**23**): 1.0 g **21** wird in 70 ccm Wasser mit Raney-Nickel/ H_2 in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Den Rückstand kocht man noch zweimal mit je 50 ccm Wasser aus und engt die vereinigten Filtrate i. Vak. auf etwa 30 ccm ein. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und aus 150 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.5 g farblose Kristalle vom Schmp. $375-380^\circ$ (Zers.).

$C_9H_{13}N_5O_2$ (223.2) Ber. C 48.42 H 5.87 N 31.88 Gef. C 48.62 H 6.03 N 31.42

[218/68]
